

Süleyman Demirel Üniversitesi

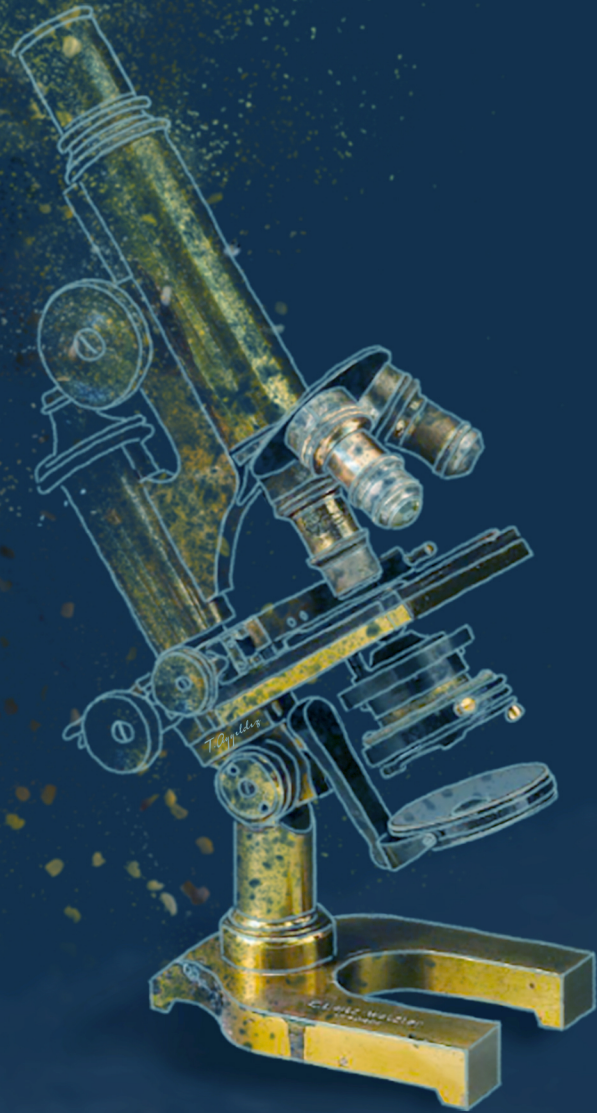
Journal of Health Sciences

Sağlık Bilimleri Dergisi

Yıl / Year: 2020

Cilt / Volume: 11

Sayı / Number: 2



ISSN 2146-1937 | e-ISSN 2146-247X



SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ
SULEYMAN DEMIREL UNIVERSITY
JOURNAL OF HEALTH SCIENCES

Cilt 11 Sayı 2
2020

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yayınıdır
Official Journal Of Health Sciences Institute, Suleyman Demirel University

ISSN: 2146-1937
e-ISSN: 2146-247X

Sahibi / Owner

Süleyman Demirel Üniversitesi adına /
on behalf of Suleyman Demirel University
Prof. Dr. İlker Hüseyin Çarıkçı, Rektör

Baş Editör / Editor In Chief

Nilgün Gürbüz (Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü)

Editör Kurulu / Editorial Board

Bulem Üreyen Kaya (SBE Müdür Yardımcısı)
Hossein Asgarpour
Emel Demirbağ

Yazım Kontrol / Spell Check

Tahir Keskin

Dizgi / Composing

Tuba Ayyıldız

Kapak ve Sayfa Tasarımı / Cover and Page Design

Tuba Ayyıldız

Yayın Türü / Publishing Type

Yerel, süreli yayındır.
Yılda 4 kez elektronik ortamda yayınlanır.

İletişim / Contact

SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi
Yayın Kurulu Sekreterliği
32260 / ISPARTA

Telefon: 0246 211 87 71/72

Faks: 0246 237 03 63

E-posta: saglikbilimleridergisi@sdu.edu.tr
saglikbilimleridergisi@gmail.com

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

Tarandığı İndex ve Özler / Indexing

TUBİTAK / ULAKBİM TR Dizin

EBSCO

ARAŞTIRMAX

TÜRK MEDLINE

DRJI

ASOS

AKADEMİK TÜRK DERGİLERİ İNDEKSİ

SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

Journal Of Health Sciences

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yayınıdır
Official Journal Of Health Sciences Institute, Suleyman Demirel University

Baş Editör / Editor in Chief

Nilgün Gürbüz (Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD)

Editör Kurulu / Editorial Board

Nilgün Gürbüz (Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD)

Bulem Üreyen Kaya (Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti ABD)

Hossein Asgarpour (Çanakkale 18 Mart Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Cerrahi Hastalıklar Hemşireliği ABD)

Danışma Kurulu / Advisory Board

A. Diljin Keçeci (Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti ABD)

Adnan Karabrahimoğlu (Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim ABD)

Derya Yıldırım (Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi ABD)

Emrah Atay (Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Spor Yönetim Bilimleri ABD)

F. Yeşim Kırzioğlu (Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD)

Faruk Kılıç (Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD)

Gülperi Koçer (Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD)

Hakan Korkmaz (Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD)

M. Hilmi Büyükçavuş (Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti ABD)

Mahmut Alp (Süleyman Demirel Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Beden Eğitimi ve Spor Bölümü)

Mine Öztürk Tonguç (Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD)

Mustafa Özgür Pirgon (Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD)

Mustafa Saygın (Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD)

Müge Çına (Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD)

Mümtaz Cem Şirin (Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD)

Neslihan Ebru Şenışık (Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti ABD)

Nihat Şengeze (Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD)

Nurten Özçelik (Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD)

Osman Gürdal (Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim ABD)

R. Banu Ermiş (Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi ABD)

S. Hakan Tuna (Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi ABD)

Seyfullah Kan (Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD)

Vedat Ali Yürekli (Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD)

Zuhal Kırzioğlu (Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti ABD)

Zuhal Yetkin Ay (Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD)

SDÜ SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ YAZIM KURALLARI

1. GENEL BİLGİLER

SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi, SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün yayın organıdır. Hakemli bilim yazılarının yayımlandığı hakem-denetimli bir dergidir. Yılda 4 sayı halinde yayınlanır. SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi sağlığın her dalı ile ilgili retrospektif, prospektif veya deneysel çalışmaları, olgu bildirimlerini, derlemeleri, editöre mektupları, orijinal görüntüleri, kongre, kurs, seminer, haber ve duyuruları, araştırmaların özetlerini ve güncel sağlık gündemindeki konuları yayımlar. Yayıncılar, reklamı verilen ticari ürünlerin açıklamaları konusunda hiçbir garanti vermemekte ve konuyla ilgili sorumluluk kabul etmemektedir. Uluslararası standartlar göz önüne alındığında bir makalenin hazırlanması sırasında uyulması gereken ilkeler ve değerlendirilen makalelerde bu kurallara uygunluğun kontrol edilmesi, bilimsel yayıncılık standartlarımızın yükseltilmesi açısından önem taşımaktadır.

Dergimize gönderilen makalelerin formatında birlik sağlamak amacıyla aşağıdaki rehber oluşturulmuştur.

Lütfen göndereceğiniz makaleleri bu kurallara uygun olarak gönderiniz. Bu amaçla hazırlanan "Ön Kontrol Onay Formu"nun, sorumlu yazar tarafından eksiksiz olarak doldurularak ve ıslak imza ile imzalanarak makale gönderim aşamasında diğer formlarla (Müracaat ve Yayın Hakları Devir Formu, Yazar Katkı Formu) birlikte sisteme yüklenmesi gerekmektedir. "İntihal Raporu"nun oranını gösteren rapor sayfası, sorumlu yazar tarafından ıslak imza ile imzalanarak sisteme yüklenmelidir.

Makalenin gönderiminde sisteme yüklenmesi ZORUNLU formlar:

A. Gönderi Dosyaları*;

*Gönderi dosyalarının tamamı, okunaklı şekilde taranarak PDF formatında sisteme yüklenmelidir.

- 1) Müracaat ve Yayın Hakları Devir Formu
- 2) Yazar Katkı Formu
- 3) Ön Kontrol Onay Formu
- 4) İntihal Raporu

B. Makale Dosyaları**;

**Makale dosyalarının tamamı, uygun dosya ismi ve içerikte WORD formatında sisteme yüklenmelidir.

- 1) Başlık sayfası dosyası (Türkçe ve İngilizce makale başlığı, uygun özellikte kısa başlık, yazar isim ve kurum bilgileri, sorumlu yazar iletişim (posta adresi, telefon numarası, varsa fax numarası, e-posta adresi) bilgileri, varsa teşekkür, destekleyen kişi-kurum-kuruluş bilgileri, çalışmanın çıktılarının daha önce bilimsel platformlarda yer alıp yer almadığı).
- 2) Ana metin dosyası (Türkçe ve İngilizce makale başlığı, özet, anahtar kelimeler, abstract, key words, ana metin, kaynaklar, varsa şekil yazıları).
- 3) Tablolar dosyası (Her bir tablo ayrı sayfada olacak şekilde bu dosya içinde yer almalıdır. Tablolar Arabik rakamla (1, 2, 3...) numaralandırılmalı, üst yazısı ve varsa dipnotları ile birlikte sisteme yüklenmelidir.

4) Şekiller (Fotoğraf, grafik ve şemaların tümü şekil olarak kabul edildiğinden orijinal boyutunda, 300 dpi çözünürlükte ve JPEG formatında sisteme ayrı ayrı yüklenmelidir. Şekil numaraları Arabik rakamla (1, 2, 3...) metin içerisinde belirtilmelidir. Şekil yazıları ana metin dosyası içerisinde kaynaklardan hemen sonra, şekil numaraları ile birlikte yer almalıdır.

Makalenin hazırlığı sırasında uyulması gereken temel kurallar:

1. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.
2. Dergimize yayınlanmak için gönderilen çalışmaların başka herhangi bir dergide yayınlanmamış, yayına kabul edilmemiş ya da yayınlanmak üzere değerlendirme aşamasında olmaması gerekir. Yazar(lar), dergiye gönderdikleri yazıları değerlendirme süreci tamamlanmadan başka bir dergiye göndermeyeceklerini kabul ve taahhüt eder(ler).
3. SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi, Ön Kontrol Onay Formu'na uygun olarak yüklenmeyen makaleleri reddetme hakkına sahiptir.
4. Değerlendirilmek üzere dergimize gönderilen araştırma sonuçlarının bir kısmı daha önce bilimsel platformlarda yayınlanmış / sunulmuş ise, bu bilimsel platformun adı, araştırmanın yayınladığı / sunulduğu yayının bilgisi (dergi vs.), yayınlanan / sunulan tarih ve varsa yer (şehir / ülke) bilgisi başlık sayfasında mutlaka belirtilmelidir.
5. Makalenin sorumlu yazar(lar)ı, yayınlanmak üzere dergimize gönderilen çalışmalarında, alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmelidir. Bu konudaki hukuki sorumluluk yazar(lar)a aittir.
6. Makalelerin formatı 'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (<http://www.icmje.org/>) kurallarına göre düzenlenmelidir.
7. Makalenin sorumlu tüm yazarları; bilimsel katkı ve sorumluluklarını, çıkar çatışması olmadığını, varsa araştırmalara yapılan kısmi de olsa nakdi ya da aynı yardımların hangi kurum, kuruluş ve ilaç-gereç firmalarının yapıldığını teşekkür kısmında bildirmelidir.
8. Türkçe makalelerde Türk Dil Kurumu'nun güncel Türkçe Sözlüğü veya <http://www.tdk.org.tr> adresi ayrıca Türk tıbbi derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır.
9. Bilimsel ve etik sorumluluk tamamen yazar(lar)a aittir.
10. Dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir ücret ödenmez.

2. BİLİMSEL SORUMLULUK

Gönderilen makalede tüm yazarların akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Dergi ile iletişim görevini yapan sorumlu yazar, tüm yazarlar adına yazının son halinin sorumluluğunu taşır.

3. ETİK SORUMLULUK

"İnsan" ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygunluk ilkesi aranmalıdır. Bu tip çalışmaların varlığında yazarlardan, bu prensiplere uygun

olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan “Bilgilendirilmiş Olur” (Informed Consent) aldıklarını kurum, tarih ve numarası ile birlikte “Materyal-Metot” bölümünde beyan etmelidirler.

Çalışmada “Hayvan” ögesi kullanılmış ise yazarlardan, akalenin Guide for the Care and Use of Laboratory Animals prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını kurum, tarih ve numarası ile birlikte “Materyal-Metot” bölümünde beyan etmelidirler.

Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan “Bilgilendirilmiş Olur” (Informed Consent) alınmalıdır.

Eğer makalede direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve / veya varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (danışman, diğer anlaşmalar), başlık sayfası dosyasında belirtmelidirler.

4. YAYIN HAKKININ DEVRİ

Yazarlar, yayın telif hakkını SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi’ne devretmelidirler. Yayınlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı, 1976 Copyright Act’e göre yayıncı kuruma aittir. Bu devir, yazının yayına kabulü ile bağlayıcı hale gelir. Yazıların içeriği tümüyle yazarların sorumluluğundadır. Yazar(lar) makale içeriğini ithenticate intihal programı ile taramak ve ilgili raporu gönderi dosyaları arasında sisteme yüklemekle yükümlüdür. Bu kapsamda, makalede yazar kurum isimleri ve adres bilgileri, teşekkür kısmı (varsa) ve kaynaklar hariç olmak üzere tümünün benzerlik oranı %25’in altında olmalıdır. Ayrıca makalede 10 kelimedenden daha fazla örtüşme içeren metin kısmı yer almamalıdır.

Makale yazarlarına, yazıları karşılığında herhangi bir ücret ödenmez. Yayınlanan materyal, kısmen veya tamamen Sağlık Bilimleri Dergisi’nin yazılı izni olmadıkça bir başka yerde kullanılamaz. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle azarların sorumluluğundadır. Yazarlar ekte sunulan “Yayın Hakları Devir Formu”nu doldurup, on-line olarak, <http://dergipark.gov.tr/sdusbed> adresine makale ile birlikte göndermelidirler. (YAYIN HAKLARI DEVİR FORMU YAZINIZIN GÖNDERİM AŞAMASINDA ZORUNLU FORMLAR SEKMEŞİNDE BULUNMAKTA OLUP DOSYANIN BİLGİSAYARINIZA KAYDI MÜMKÜNDÜR. DOLDURULMUŞ FORM YİNE AYNI BÖLÜMDEN GERİ YÜKLENECEKTİR.)

5. YAZIM KURALLARI

Yazar(lar), makalelerini SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi’ne gönderirken Türkçe imla kurallarına (İngilizce makalelerde İngilizce gramer kurallarına) ve derginin yazım kurallarına uymakla yükümlüdür. SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi, yazım kurallarına uymayan makaleleri reddetme hakkına sahiptir.

Yazılar Microsoft Word® belgesi olarak hazırlanmalıdır. “Times New Roman” yazı stilinde 12 punto büyüklüğünde, siyah renkte, 1,5 satır aralığında, iki yana yaslı, paragraf girintisi bırakılmayacak şekilde hazırlanmalıdır. Makalenin

ana metninde tüm sayfalar 1’den başlayarak sağ alt köşeden numaralandırılmalıdır.

Makale Türkçe imla ve noktalama kurallarına uygun şekilde yazılmalıdır. Örneğin;

- Noktalama işaretlerinden sonra tek boşluk bırakılmalıdır;
- % işareti ile sayı arasında boşluk olmamalıdır;
- Ondalık sayılar için ,02 yerine 0,02 yazımı kullanılmalıdır.
- Sayı ve % işareti arasında, g / L yazılışında, =, +, < işaretlerinden önce / sonra boşluk olmamalıdır..

Anatomik terimler Latince yazıldığı gibi kullanılmalıdır. İngilizce veya başka bir yabancı dildeki şekli ile yazılan terimler tırnak içinde belirtilmelidir. Türkçe karşılığı olan yabancı sözcüklerin kullanımından kaçınılmalıdır. İlaçların jenerik ya da kimyasal isimleri kullanılmalıdır.

Kısaltmalar kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmeli ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılmalıdır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için “Bilimsel Yazım Kuralları” (Scientific style and format: the CBE manual for authors, editors, and publishers, <https://www.scientificstyleandformat.org/Home.html>) kaynağına başvurulabilir.

5.1. Başlık sayfası dosyası

Başlık sayfası dosyası makaleden ayrı olarak hazırlanmalı sisteme ayrıca başlık sayfası olduğu belirtilerek yüklenmelidir. Kör hakemlik uygulaması nedeniyle ana metin içinde kurum ve kuruluş isimlerine ya da yazarların kimliğini ya da çalıştıkları kurumları ortaya çıkaracak bilgilere yer verilmemektedir. Bu sebepten ana metinde verilemeyen bu tür bilgiler başlık sayfasında yer alır.

Başlık sayfasında bulunması gereken kısımlar;

5.1.1. Yazının başlığı

Başlık sayfasında, yazının Türkçe ve İngilizce başlığı her kelimenin ilk harfleri büyük olacak şekilde (bağlaçlar hariç) yazılmalıdır. Başlıkta kısaltma kullanılmamalıdır (Kabul edilmiş standart kullanımlar hariç).

5.1.2. Kısa başlık

Başlık sayfasında, 40 karakteri (her harf ve boşluk bir karakter sayılır) geçmeyecek şekilde makalenin ana dilinde kısa başlık yazılmalıdır.

5.1.3. Yazarlar

Yazıda sadece çalışmaya doğrudan katkısı bulunan yazarlar yer almalıdır.

Yazarların ad ve soyadları, bağlı oldukları kurum ile birlikte, yer aldığı il de belirtilerek yazılmalıdır.

İletişim kurulacak sorumlu yazarın iletişim bilgileri yazılmalıdır (yazarın adı, soyadı, açık adresi, iş ve / veya cep telefon numarası, e-posta adresi).

5.1.4. Çalışmanın yapıldığı yer

Ana metinde kör hakemlik için gerekli olan çalışmaların yapıldığı yer, klinik, anabilim / bilim dalı, enstitü ve / veya kuruluşun adı XXX şeklinde yazılarak saklı tutulmalıdır. Bu ifadeler başlık sayfasında açık olarak verilmelidir. YAYIN SIRASINDA XXX şeklindeki ifadeler değiştirilecektir.

5.1.5. Çalışmanın desteklenmesi

Çalışmayı destekleyen fon ve kuruluşlar başlık sayfasında belirtilmelidir. Çalışmanın herhangi bir kongrede sunulması planlanıyor ya da daha önce poster ya da sözlü sunu şeklinde sunulduysa kongrenin adı, zamanı (gün / ay / yıl) ve yeri belirtilerek yazılmalıdır.

5.1.6. Teşekkür

Yazar(lar) gerekli gördüklerinde yazıya katkıları yazarlık düzeyinde olmayan kurum ya da kişilere teşekkür yazabilirler. Burada, teşekkür edilen kurum / kişilerin katkıları (parasal ya da araç gereç desteği, teknik yardım gibi) açıklıkla belirtilmelidir (örneğin; ‘bilimsel danışmanlık’, ‘taslakta düzeltme’, ‘veri toplama’, ‘klinik araştırmaya katılma’ gibi).

5.2. Ana metin dosyası

Yazının ana metni sırasıyla; Türkçe ve İngilizce Makale Başlığı, Özet, Anahtar kelimeler, Abstract, Key words, Giriş, Materyal-Metot, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Kaynaklar alt başlıkları halinde ve takibinde varsa şekil yazılarını içerecek şekilde düzenlenmelidir.

5.2.1. Özetler; Yazının Türkçe ve İngilizce başlığı her kelimenin ilk harfleri büyük olacak şekilde (bağlaçlar hariç) yazılmalıdır.

Yazının başlığı ile birlikte Türkçe ve İngilizce olmak üzere iki dilde yazılır. Yazının başlığı ve metin içindeki diğer başlıklar her kelimenin ilk harfleri büyük olacak şekilde (bağlaçlar hariç) yazılmalıdır. Başlıkta kısaltma kullanılmamalıdır (Kabul edilmiş standart kullanımlar hariç).Türkçe ve İngilizce özetler ayrı sayfalarda yazılmalı ve özetlerin sonunda her iki dilden en az 2, en çok 5 anahtar sözcükler yer almalıdır. Kelimeler birbirlerinden virgül (,) ile ayrılmalıdır.

5.2.2. Giriş bölümünde yazının dayandığı temel bilgilere ve gerekçelere kısaca değinilmeli, son paragrafında amaç açık bir anlatımla yer almalıdır.

5.2.3. Materyal-metot bölümü gerekirse araştırma / hasta / denek grubu, araçlar, uygulama ve istatistik değerlendirme gibi alt başlıklara göre düzenlenmelidir. Bu bölüm çalışmada yer almayan birisinin de rahatlıkla anlayabileceği açıklıkta yazılmalıdır.

5.2.4. Bulgular bölümünde ana bulgular istatistiksel verilerle desteklenmiş olarak eksiksiz verilmeli ve bu bulgular uygun tablo, grafik ve şekillerle görsel olarak da desteklenmelidir.

5.2.5. Tartışma bölümünde çalışmanın bulguları, yurt içi ve yurt dışı ilgili çalışmaların sonuçları bağlamında tartışılmalı; genel bir gözden geçirmeyi değil, özgün bulguların tartışılmasını içermelidir.

5.2.6. Sonuçlar çalışmanın bulguları tartışmalar ışığında bir sonuca bağlanarak özet şekilde sunulmalıdır.

5.2.7. Kaynaklar

Dergilerin atf sayılarının sağlıklı olarak tespit edilebilmesi, kaynakların düzgün yazılmasıyla doğrudan ilişkilidir. Kaynak yazılımının düzgün olabilmesi için, makaleye ulaşılabilirliği sağlayacak bilgiler tam ve doğru olarak yer almalıdır. Her derginin, kaynak yazım kuralları için uluslararası düzeyde

bir standart oluşturarak, makalelerinde bu standartları uygulaması bu açıdan önemlidir. Kaynakların kullanılmasında seçici olunmalı ve çalışmaya katkı sağlayan kaynaklara yer verilmelidir. SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi’nde yayınlanmış makaleye (varsa) atf yapılmalıdır.

Kaynaklar metin içinde gösterilirken şu kurallara uyulmalıdır:

1. Kaynakların ve yazılışlarının doğruluğundan yazarlar sorumludurlar.

2. Yazıda kullanılan referansların kolay yönetimi için EndNote® ya da benzeri bir program kullanılabilir.

Kaynakların metin içindeki gösteriminde ‘Vancouver Stili’ kullanılmalıdır.

3. Kaynaklar makalede yer alışı sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda parantez “()” işaretiyle noktalama işaretlerinden hemen önce belirtilmelidir. Örn: gösterilmiştir (5).

4. Eğer birden fazla kaynağa yer veriliyorsa, kaynaklar birbirinden aralarında bir boşluk olacak şekilde virgül kullanılarak ayrılmalıdır. İki den fazla peş peşe gelen kaynak var ise ilk ve son olanları, aralarına “-” işareti konarak verilmelidir. Örn: ...olduğu gösterilmiştir (1, 2, 7-9).

5. Metin içerisinde kaynak sahibi yazarın adına yer verilecekse gösterim iki şekilde olabilir;

a) Kaynağın cümle içerisinde doğrudan yer aldığı durumlarda; en fazla iki yazardan oluşuyorsa, yazarların soyadları arasına “ve” koyularak ve akabinde “()” içerisinde referans numarası yazılarak kullanılmalı, daha sonra cümle tamamlanmalıdır. Örn: Öztürk ve Eryılmaz (5)...

b) Kaynağın cümle içerisinde doğrudan yer aldığı durumlarda; üç veya daha fazla yazardan oluşuyorsa, ilk yazarın soyadına “ve ark.” eklenerek (yabancı yayın ise “et al.”) ve akabinde “()” içerisinde referans numarası yazılarak kullanılmalı, daha sonra cümle tamamlanmalıdır. Örn: Öztürk ve ark. (5)...

6. Kaynaklar bölümünde yazarların tam soyadları ve adlarının ilk harfleri yazılmalıdır. Adın ilk harfi büyük olacak şekilde yazıldıktan sonra nokta kullanılarak kaynak yazımına devam edilmelidir. Örn: 1. Öztürk H, Eryılmaz N. Likopenin prostat kanseri üzerindeki...

7. Kaynaklar 1,5 satır aralıklı olarak ayrı bir sayfaya yazılmalı ve metin içinde yer alışı sırasına göre numaralandırılmalıdır.

8. Dergi kaynaklarında yıl, cilt, başlangıç ve bitiş sayfaları verilirken kitap kaynaklarında ise sadece yıl, başlangıç ve bitiş sayfaları belirtilmelidir. Dergi adları Index Medicus’ta kullanıldığı şekilde kısaltılmalıdır.

9. Kongre bildirimleri, kişisel deneyimler, basılmamış yayınlar, tezler ve internet adresleri kaynak olarak gösterilmemelidir. DOI tek kabul edilebilir on-line referans olmalıdır.

10. Kaynakça tanımlamaları ve örnekleri aşağıdaki gibidir; MAKALE; Yazar(lar)ın soyadı ve adlarının baş harfleri (nokta). Makalenin adı (ilk harf dışında bütünü küçük harflerle) (nokta). Derginin kısaltma ile belirtilen adı (boşluk), yayımlandığı yıl (noktalı virgül), (boşluk) cilt (iki nokta üst üste), (boşluk) başlangıç ve bitiş sayfaları (arada tire olacak şekilde) (bitiş sayfasının binler, yüzler ve / veya onlar basamağı başlangıç sayfasınıniki ile aynı ise, yalnızca birler ve / veya onlar basamağı belirtilerek) (nokta).

I. Kaynak basılı bir dergi yayını ise;

Rose ME, Huerbin MB. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. Brain Res 2002; 935(1-2): 40-6.

KİTAP; Yazar(lar)ın soyadı ve adlarının baş harfleri (nokta). Kitabın adı (ilk harf dışında bütünü küçük harflerle) (nokta) (boşluk), (varsa) kaçınıcı baskı olduğu (nokta) (boşluk), (varsa) cilt sayısı (nokta) (boşluk), yayınlandığı şehir (virgül) (boşluk), yayınevi (virgül) (boşluk), yayınlandığı yıl (noktalı virgül) (boşluk), başlangıç ve bitiş sayfaları (arada tire olacak şekilde) (bitiş sayfasının binler, yüzler ve/veya onlar basamağı başlangıç sayfasınıniki ile aynı ise, yalnızca birler ve/veya onlar basamağı belirtilerek) (nokta).

I. Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için örnek:

Murray PR, Rosenthal KS. editors. Medical Microbiology. 4th ed. Vol 2. Isparta, SDU, 2002; 122-52.

II. Kitabın bir bölümü için örnek:

Meltzer PS, Kallioniemi A, et al. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. 2th ed. Vol 4. Isparta, SDU, 2016; 93-113.

III. Ansiklopedi veya sözlük için örnek:

Ansiklopedi veya sözlük ismi (nokta) (boşluk), kaçınıcı baskı olduğu (nokta) (boşluk), şehir (virgül) (boşluk), basımevi (virgül) (boşluk), yıl (noktalı virgül) (boşluk), bölüm (iki nokta üst üste) (boşluk), sayfa numaraları (nokta).

Dorland's illustrated medical dictionary. 29th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 2000; 675.

IV. Tez kitabı için örnek:

Yazarın soyadı ve isminin baş harfi (nokta) (boşluk), tez ismi [tez türü] (nokta) (boşluk), şehir (virgül) (boşluk) üniversite veya kurum ismi (virgül) (boşluk), yıl (noktalı virgül) (boşluk), sayfa (nokta).

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [Doktora Tezi]. Isparta, Süleyman Demirel Üniversitesi, 2002; 42-45.

KONFERANS / KONGRE / SEMPOZYUM BİLDİRİSİ;

Dergiye gönderilen makalelerde sadece kongre kitapçığında yayınlanan sözel ya da poster bildirileri kaynak gösterilebilir. Yazar(lar)ın soyadı ve adlarının baş harfleri (nokta) (boşluk), bildiri ismi (nokta) (boşluk), editör(ler)ün soyadı ve adlarının baş harfleri (virgül) (boşluk), editör(ler) (nokta) (boşluk), konferans / kongre / sempozyum ismi (noktalı virgül) (boşluk), yıl (noktalı virgül) (boşluk), şehir (nokta) (boşluk), yayın yeri (iki nokta üst üste) (boşluk), yayınevi (noktalı virgül) (boşluk), yıl (nokta) (boşluk), sayfa numaraları (nokta).

I. Bir kitapta yayınlanmış konferans / kongre / sempozyum bildirisi için örnek:

Khalifa ME, Elmessiry HM, ElBahnasy KM, Ramadan HMM. Medical image registration using mutual information similarity measure. In: Lim CT, Goh JCH, editors. Icbme2008: Proceedings of the 13th International Conference on Biomedical Engineering; 2008 Dec 3-6; Singapore. Dordrecht: Springer; 2009. 151-5.

II. Bir kitapta yayınlanmamış konferans / kongre / sempozyum bildirisi için örnek:

Waterkeyn J, Matimati R, Muringanzia A. ZOD for all:

scaling up the community health club model to meet the MDGs for sanitation in rural and urban areas: case studies from Zimbabwe and Uganda. International Water Association Development Congress; 2009 Nov 15-9; Mexico.

İNTERNET SAYFASI; Yazarın soyadı ve isminin baş harfi (varsa) (nokta) (boşluk), web sitesinin ismi [Internet] (nokta) (boşluk), [Erişim tarihi] (nokta) (boşluk). Erişim adresi (URL) (nokta).

Cancer-Pain.org [Internet]. [2002.08.09]. <http://www.cancer-pain.org/>.

5.3. Tablolar dosyası

Her tablo bir sayfada yer alacak şekilde, tablolar tek ve ayrı bir word dosyası içerisinde sisteme yüklenmelidir. Tablo numarası ve başlığı, tablonun hemen üst kısmında yer almalıdır (her tablo için ayrı ayrı yazılmalıdır). Tablo ismi ilk kelimenin ilk harfi büyük olacak şekilde cümle formatında yazılmalıdır.

Örnek: Tablo 1. Kruskal-Wallis ve Bonferroni t-test istatistiksel analiz sonuçları

Tüm tablolar Word programında kullanılan tablo sistemine uygun formatta hazırlanmalıdır. Hazırlanan tablo içerisinde gereksiz enter, tab kullanımı yapılmamasına özellikle dikkat edilmelidir.

Tabloda kullanılan kısaltmaların açıklamaları tablo altı dip not olarak yazılmalıdır.

Tabloda ondalık sayı kullanımında Türkçe metinde virgül, İngilizce metinde nokta kullanılmalıdır. Kullanılan % işareti ile sayı arasına boşluk bırakılmamalı; Türkçe'de % işareti kullanımında sayıdan önce, İngilizce'de % kullanımında sayıdan sonra yer almasına dikkat edilmelidir.

Daha önceden herhangi bir yerde basılmış bir tablo kullanılmış ise, yazılı izin alınmalı ve bu izin açıklama kısmında belirtilmelidir.

5.4. Şekiller

Şekiller, fotoğraf, grafik ve şemaların tümü şekil olarak kabul edildiğinden orijinal boyutunda, 300 dpi çözünürlükte (görseller renk ve ayrıntıları görülecek şekilde kontrast ve netliğe sahip olmalıdır) ve JPEG formatında sisteme ayrı ayrı yüklenmelidir. Şekil numaraları Arabik rakamla (1, 2, 3...) metin içerisinde belirtilmelidir. Şekil yazıları ana metin dosyası içerisinde kaynaklardan hemen sonra, şekil numaraları ile birlikte yer almalıdır.

6. YAZI TÜRLERİ ve ÖZELLİKLERİ

Dergilere yayınlanmak üzere gönderilecek yazı çeşitleri aşağıdaki kategorilerde olmalı ve belirtilen özelliklerde hazırlanmalıdır.

6.1. Orijinal Araştırma

Orijinal araştırma ve inceleme yazıları; prospektif, retrospektif ve her türlü deneysel çalışmalardır.

Özet / Abstract; Türkçe ve İngilizce her bir özet 150-350 sözcük olacak şekilde düzenlenmelidir. Amaç / Objective,

Materyal- metot / Material-Method, Bulgular / Results, Sonuç / Conclusion, Anahtar Kelimeler / Key Words bölümlerinden oluşmalıdır.

Ana metin; giriş, materyal- metot, bulgular, tartışma, sonuç, kaynaklar bölümlerini içermelidir. 1,5 satır aralıklı, her yandan 2,5 cm boşluk bırakılmış, 12 punto "Times New Roman" karakteri kullanılarak word dokümanı olarak sisteme yüklenmelidir.

6.2. Derleme

Derleme yazıları, doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanmalıdır. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanabilir. Yazarın o konu ile ilgili basılmış yayınlarının olması özellikle tercih nedeni olmalıdır.

Özet / Abstract; Türkçe ve İngilizce her bir özet 200-250 sözcük olacak şekilde düzenlenmelidir. Amaç / Objective, Sonuç / Conclusion, Anahtar Kelimeler / Key Words bölümlerinden oluşmalıdır.

Ana metin; giriş, sonuç, kaynaklar bölümlerini içermelidir. 1,5 satır aralıklı, her yandan 2,5 cm boşluk bırakılmış, 12 punto "Times New Roman" karakteri kullanılarak yazılmış word dokümanı olarak sisteme yüklenmelidir.

6.3. Olgu Sunumu

Olgu sunumları, klinik değerlendirmeleri ve bilimsel önem taşıyan, bir ya da birden çok olgunun özelliklerini sunan ve tartışan yazılardır. Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğrafla ve şemayla desteklenmiş olmalıdır.

Özet / Abstract; Türkçe ve İngilizce her bir özet 100-150 sözcük olacak şekilde düzenlenmelidir. Amaç / Objective, Olgu / Case, Sonuç / Conclusion, Anahtar Kelimeler / Key Words bölümlerinden oluşmalıdır.

Ana metin; giriş, olgu sunumu, tartışma, sonuç, kaynaklar bölümlerini içermelidir. 1,5 satır aralıklı, her yandan 2,5 cm boşluk bırakılmış, 12 punto "Times New Roman" karakteri kullanılarak word dokümanı olarak sisteme yüklenmelidir.

6.4. Editöre Mektup

Son bir yıl içinde dergide yayımlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren yazılardır. Sayı ve tarih verilerek hangi makaleye ithaf olduğu belirtilmeli. Mümkün olduğunca eleştirilen yazının yazar(lar)ınca verilen yanıtlar, ile birlikte yayınlanır.

1,5 satır aralıklı, her yandan 2,5 cm boşluk bırakılmış, 12 punto

"Times New Roman" karakteri kullanılarak word dokümanı olarak sisteme yüklenmelidir. En fazla 500 sözcükten oluşan yazılardır. Başlık ve özet bölümleri yoktur.

On-line Yazışma Adresi:

Yazışmalar ve makale gönderimleri <http://dergipark.gov.tr/sdusbed> adresinden on-line olarak yapılmaktadır. Gönderilen her makale için yazının alındığı e-posta yolu ile teyit edilecektir. Sorumlu yazar, "Müracaat ve Yayın Hakları Devir Formu"nu doldurup, çalışma ile birlikte dergiye göndermelidirler.

Yayın Hakkının Devri:

Yazarlar, yayın telif hakkını Sağlık Bilimleri Dergisi'ne devretmelidirler. 1976 Copyright Act'e göre, yayınlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı yayıncı kuruma aittir. Bu devir, yazının yayına kabulü ile bağlayıcı hale gelir. Yazıların içeriği tümüyle yazarların sorumluluğundadır. Makale yazarlarına, yazıları karşılığında herhangi bir ücret ödenmez. Basılan materyalin hiçbir kısmı Sağlık Bilimleri Dergisi'nin yazılı izni olmadıkça bir başka yerde kullanılamaz. Yazarlar ekte sunulan "Müracaat ve Yayın Hakları Devir Formu"nu doldurup, on-line olarak, <http://dergipark.gov.tr/sdusbed> adresine makale ile birlikte göndermelidirler.

7. DEĞERLENDİRME

Dergiye gönderilen yazıların, ilk olarak dergi formatına uygunluğuna bakılır. Derginin formatına uymayan yazılar, başka bir inceleme yapılmaksızın değerlendirme aşamasına geçmeden reddedilir. Yayın için incelenecek her yazı için yurt içi ya da yurt dışından en az 2 hakem (danışma kurulu dışından da hakem atanabilir) atanır. Yazılar taşıdıkları önem, orijinallik ve bilimsel geçerlilik dikkate alınarak değerlendirilir. Bu incelemeden geçen yazılar, yayın kurulu tarafından tekrar değerlendirilir. Yayın kurulu, yayınlamak için kabul ettiği yazılarda, yazının içeriğini değiştirmeden metinde gerekli düzenlemeleri yapabilir. Dergi, yazılarda düzeltme yapmak, biçiminde değişiklikler istemek ve yazarların bilgisi dâhilinde kısaltma yapmak yetkisine sahiptir. Yazarlardan istenen düzenlemeler yapılanaya kadar ilgili yazılar yayına alınmayacaktır. Makale yayınlanmak üzere dergiye gönderildikten sonra yazarlardan hiçbiri, tüm yazarların yazılı onayı olmadan isim listesinden silinemez. Aynı şekilde hiçbir isim, yazar olarak eklenemez ve yazar sırası değiştirilemez. Gönderilen yazılar Yayın Kurulu'nun onayı ile yayınlanmak üzere sıraya alınır. Yayına kabul edilmeyen yazılar ve ekleri (fotoğraflar, tablolar, şekiller, CD, disket vb.) geri gönderilmez.

SDU JOURNAL OF HEALTH SCIENCES INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

1. GENERAL INFORMATION

SDU Journal of Health Sciences is the journal of the SDU Health Sciences Institute. It is a peer-reviewed journal in which peer-reviewed scientific articles are published. The journal is published in four issues per year. SDU Journal of Health Sciences publishes retrospective, prospective or experimental studies related to all branches of health, case reports, letters to the editor, original images, congresses, courses, seminars, news and announcements, abstracts of researches and topics that are on the current health agenda. The publishers do not give a guarantee regarding the descriptions of the advertised commercial products and do not assume responsibility concerning this issue. Considering the international standards, the principles to be followed during the preparation of an article and checking the compliance with these rules in the articles evaluated have significant importance in terms of increasing our scientific publication standards.

The following guideline has been formed with an aim to provide the integrity in the format of the articles sent to our journal. Please send your articles in accordance with these rules. The "Pre-Check Approval Form" prepared for this purpose must be completely filled out and signed with original signature by the corresponding author and uploaded to the system with other forms (Application and Copyright Transfer Form, Author Contribution Form) in the article submission phase. The "Plagiarism Report" page showing the rate of similarity must be signed with original signature and added to the system by the author.

The OBLIGATORY forms that must be uploaded to the system during the submission of the article:

A. Submission Files*;

*All submission files must be uploaded to the system in the PDF format by being scanned in a legible way.

- 1) Application and Copyright Transfer Form
- 2) Author Contribution Form
- 3) Pre-Check Approval Form
- 4) Plagiarism Report

B. Article Files**;

**All article files must be uploaded to the system in the WORD format with an appropriate file name and content.

- 1) Title page file (the title of the article in Turkish and English, short title with appropriate format, author name and institution information, communication information of the corresponding author (mailing address, telephone number and, if any, fax number, e-mail address), if any, acknowledgments, supporting person-institution-organization information, whether the outputs of the study have previously been included on any scientific platform).
- 2) Main text file (the title of the article in Turkish and English, keywords, abstract, keywords, main text, references and, if any, figure texts).
- 3) Table file (each table must be included in this file in a separate page.) Tables must be numbered with Arabic

numerals (1, 2, 3...) and uploaded to the system with their cover letters and footnotes, if available.

4) Figures (since pictures, graphics and diagrams are all accepted as figures, they must be uploaded to the system separately with 300 dpi resolution and in the JPEG format. The numbers of the figures must be specified in the text with the Arabic numerals (1, 2, 3...). Figure texts must be included in the main text file with figure numbers just after the references.)

The basic rules to be followed during the preparation of the article:

1. The publication language of the journal is Turkish and English.
2. The articles submitted to our journal must not have been previously published, accepted for publication or be in the process of evaluation for publication in any other journal. The author accepts and undertakes not to submit the articles to another journal before the completion of assessment process.
3. SDU Journal of Health Sciences has the right to reject the articles that have not been uploaded inappropriate for the Pre-Check Approval Form.
4. If any part of the research results submitted to our journal for evaluation has been previously published / presented on any scientific platform, the name of this scientific platform, information of the publication where the research has been published / presented (journal etc.), publishing date and, if any, city / country information must be specified in the title page.
5. If the corresponding author(s) has used a picture, figure or table obtained from another source, the permission of the author, who has the right of publication, must be obtained and this permission must be provided in the text. The legal responsibility regarding this issue belongs to the author(s).
6. The format of the article must be prepared in accordance with rules of the 'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (<http://www.icmje.org/>).
7. In the acknowledgements sections, all corresponding authors of the article must specify their scientific contributions and responsibilities, all potential conflicts of interests as well as the relevant financial aids and contributions in kind by including the names of the institutions, organizations and drug-material companies.
8. In the Turkish articles, the current dictionary of the Turkish Language Association or the address <http://www.tdk.org.tr> and the terms belonging to the own branches of Turkish medical associations must be taken as a basis.
9. The scientific and ethical responsibility belongs to the author(s).
10. No fee is paid for the articles published in the journal.

2. SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

All authors must have a direct academic-scientific contribution in the article. The author responsible for the communication with the journal carries the responsibility for the final version of the article on behalf of all authors.

3. ETHICAL RESPONSIBILITY

For all studies conducted on “humans”, the conformity to the Helsinki Declaration Principles must be required. In the presence of this kind of studies, the authors must specify in the “Material-Method” section that they have conducted the study in accordance with these principles and received “Informed Consent” from the ethics committees of their institutions and individuals participating in the study together with information such as institution name, date and number.

If the study has included animals, the authors must specify in the “Material-Method” section that they have conducted the study in accordance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals principles and protected the animal rights and received “Informed Consent” from the ethics committees of their institutions together with information such as institution name, date and number.

In case reports, the “Informed Consent” must be received from the patients without considering whether the identity of the patient is revealed.

If there is a direct-indirect commercial connection in the article or institution providing financial support for the study, the authors must specify that they do not have any commercial relationship with the used commercial products, pharmaceuticals, companies, etc. and / or if they do, they must define the type of this relationship (consultant, other agreements) in the title page file.

4. COPYRIGHT TRANSFER

The authors must transfer the copyright to the SDU Journal of Health Sciences. All kinds of copyrights of the articles accepted for publication belong to the publisher according to the 1976 Copyright Act. This transfer becomes binding with the acceptance of the article for publication. The content of the articles is entirely under the responsibility of the author. The author(s) is responsible for scanning the article content with authenticate plagiarism checker software and uploading the relevant report with the other files. In this context, the similarity rate must be lower than 25% for the whole content excluding the institution names and address information, acknowledgements (if any) and references. Furthermore, the part including the similarity for more than 10 words must not be included in the article.

No fee is paid to the authors for their articles published in the journal. The published material cannot be partially or completely used in any other journal etc. without the written permission of the Journal of Health Sciences. The opinions and suggestions in the articles are under the responsibility of the authors. Authors must fill out the enclosed “Copyright Transfer Form” and send it to the <http://dergipark.gov.tr/sdusbed> address with the article online. (THE COPYRIGHT TRANSFER FORM IS INCLUDED IN THE OBLIGATORY FORMS TAB DURING THE SUBMISSION OF THE ARTICLE AND IT CAN BE RECORDED ON YOUR COMPUTER. THE FILLED OUT FORM WILL BE AGAIN REUPLOADED FROM THE SAME SECTION.)

5. SPELLING RULES

The author(s) is responsible for obeying the Turkish spelling rules, spelling rules of the journal and English grammar rules in English articles while submitting the articles to SDU Journal of Health Sciences. SDU Journal of Health Sciences has the right to reject the articles that do not follow the spelling rules.

The articles must be prepared as a Microsoft Word® document. “Times New Roman” font style with 12 pt and black color in addition to 1.5 line spacing, justified and no indent. In the main text of the article, all pages must be numbered from the bottom right corner starting from 1.

The article must be written in accordance with the Turkish spelling and punctuation rules. For example;

- Single space must be left after punctuations;
- There must be no space between the sign % and the number;
- For decimal numbers, 0.02 instead of .02 must be used.
- There must be no space between the number and %, in the spelling of g / L, before / after =, +, < signs...

Anatomical terms must be used as written in Latin. Terms written in English or another foreign language must be specified in quotation mark. The use of foreign words which have correspondence in Turkish must be avoided. Generic or chemical names of drugs must be used.

An abbreviation must be explained in parenthesis when it is firstly used in the article and that abbreviation must be used in the rest of the article. For internationally-used abbreviations, the “Scientific Style Format” (Scientific style and format: the CBE manual for authors, editors, and publishers, <https://www.scientificstyleandformat.org/Home.html>) can be used.

5.1. Title page file

The title page file must be prepared independently from the article and must be uploaded by specifying that it is the title page. Due to blind peer review implementation, the names of the institutions and organizations or the information that can reveal the identities and institutions of the authors are not included in the main text. For this reason, such information that cannot be given in the main text is provided on the title page.

The sections to be included in the title page with general terms;

5.1.1. Article Title

On the title page, the Turkish and English title of the article must be written in a way that the first letters of every word are capital letters (except for conjunctions). Abbreviation must not be used in the title (except for the accepted standard uses).

5.1.2. Short title

On the title page, a short title must be written in the native language of the article. This short title must not exceed 40 characters (every letter and space are considered as characters).

5.1.3. Authors

Only the authors who have a direct contribution to the study must be included in the article.

The names and surnames of the authors must be written together with their institutions as well as the provinces.

The contact details of the corresponding author to be contacted must be written (name, surname, open address, business and / or mobile phone number, e-mail address).

5.1.4. Place of study

In the main text, the name of the place, clinic, department, institute and /or organization where the studies are conducted must be written as XXX and kept confidential. These statements must be explicitly given on the title page. DURING THE PUBLICATION the statements written as XXX will be changed.

5.1.5. Supports

The funds and organizations supporting the study must be specified on the title page. If the study is planned to be presented in any congress or if it has been previously presented as a poster or oral presentation, the name, place and date of the congress must be written (day / month / year).

5.1.6. Acknowledgements

When considered necessary, author(s) may add brief acknowledgements for those whose contributions to the article are not at author level but deserve to be mentioned. Here, the contributions of the acknowledged persons/institutions (financial or equipment aid, technical support etc.) must be clearly stated (scientific consultancy, 'editing of the draft', 'data collection', 'participation in clinical research' etc).

5.2. Main text file

The main text of the article must be arranged in a way to include Turkish and English Article Title, Summary, Keywords, Abstract, Material-Method, Results, Discussion, Conclusion, References subtitles and, if any, figure legends.

5.2.1. Abstracts; the English and Turkish title of the article must be written in a way that the first letters of each word are capital letters (except conjunctions).

The title of the article is written in two languages as Turkish and English. The first letters of each word in the title of the article and other titles in the text must be written with capital letters (except conjunctions). Abbreviation must not be used in the title (except for the accepted standard uses). Turkish and English abstracts must be written on separate pages and at the end of the abstracts, minimum 2 and maximum 5 keywords from both languages must be included. Words must be separated with comma (,).

5.2.2. Introduction section must briefly explain the basic information and justifications that the article is based on and the objective must be explicitly given in the last paragraph.

5.2.3. Material-method section must be organized according to subtitles such as research / patient / subject group, materials, implementation and statistical evaluation. This section must be written with clarity so that a person who has not been involved in the study may easily understand.

5.2.4. Results section must provide the main findings supported by statistical data and these findings must also be supported by tables, graphics and figures.

5.2.5. Discussion section must discuss the findings of the

study in the light of relevant national and international studies; this section must include the discussion of original findings, not a general review.

5.2.6. Conclusion section must summarize the findings of the study in light of the discussions.

5.2.7. References

Detecting the reference pages of journals accurately is directly related to writing the references correctly. The information that will provide access to the article must be written completely and correctly in order to enable correct reference writing. It is important for each journal to prepare international standards for reference writing rules and implement these standards in their articles. Being selective in the use of the references is important and references that contribute to the study must be included. An article published in SDU Journal of Health Sciences must be referred (if available).

The following rules must be followed when references are shown in the text:

1. Authors are responsible for the correctness of their references and spellings.

2. EndNote® or a similar program may be used for easy management of references used in the article. 'Vancouver Style' must be used in the representation of the references in the text.

3. References must be written according to their reference order in the main text and specified just before the punctuations with parenthesis "()" at the end of the sentence. E.g.: is shown (5).

4. If more than one reference is used, the references must be separated with a comma and space between them. If there are more than two references one after another, the first and last ones must be given by using a "-" sign between them. E.g.: ...is shown (1, 2, 7-9).

5. If the name of the author of the reference will be included in the text, it can be used in two ways;

a) When the reference is directly included in the sentence; if there are maximum two authors, "and" must be used between the surnames of the authors and then the reference number must be written in "()", afterwards, the sentence must be completed. E.g.: Öztürk and Eryılmaz (5)...

b) When the reference is directly included in the sentence; if there is more than three authors, "et al" must be added to the surname of the first author and then the reference number must be written in "()", afterwards, the sentence must be completed. E.g.: Öztürk et al. (5)...

6. In the references section, the surnames of the authors must be written completely, and their names must be written with their first letters. After writing the first letter of the name with capital letter, a full stop must be used and reference writing must be continued. E.g.: 1. Öztürk H, Eryılmaz N. state that the effect of lycopen on prostate cancer...

7. References must be written on a separate page with 1.5 line spacing and numbered according to their reference order in the text.

8. While the year, volume, starting and ending pages are included in journal references, only year, first and last pages

must be specified in book references. Journal names must be abbreviated as used in the Index Medicus.

9. Congress papers, personal experiences, unpublished publications, theses and internet addresses must not be specified as references. DOI must be the only acceptable online reference.

10. Bibliography definitions and examples are as follows;

ARTICLE; The first letters of the name and surname of the author(s) (full stop). The name of the article (with lower case letters except for the first letter) (full stop). Abbreviated name of the journal (space), the year of publication (semicolon), (space), volume (colon), (space) starting and ending pages (hyphen between them) (if the thousands, hundreds and / or tens digits of the ending page is the same as the starting page, by specifying only the units and / or tens digits) (full stop).

I. If the reference is a printed publication;

Rose ME, Huerbin MB. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res* 2002; 935 (1-2): 40-6.

BOOK; The first letters of the name and surname of the author(s) (full stop). The name of the book (with lower case letters except the first letter) (full stop) (space), (if any) what edition (full stop) (space), (if any) volume number (full stop) (space), the city of publication (comma) (space), publisher (comma) (space), publishing date (semicolon) (space), if the thousands, hundreds and / or tens digits of the ending page is the same as the starting page, by specifying only the units and / or tens digits) (full stop).

I. When the author and editor is the same;

Murray PR, Rosenthal KS. editors. *Medical Microbiology*. 4th ed. Vol. 2. Isparta, SDU, 2002; 122-52.

II. Example of a section of a book:

Meltzer PS, Kallioniemi A, et al. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. 2th ed. Vol.4. Isparta, SDU, 2016; 93-113.

III. Example of an encyclopedia or dictionary:

Encyclopedia or dictionary name (full stop) (space), what edition (full stop) (space), city (comma) (space), publisher (comma) (space), year (semicolon) (space), section (colon) (space), page numbers (full stop).

Dorland's illustrated medical dictionary. 29th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000; 675.

IV. Example for thesis book:

The first letter of the author's surname and name (full stop) (space), thesis name [thesis type] (full stop) (space), city (comma) (space), university or institution name (comma) (space), year (semicolon) (space), page (full stop).

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [Doctoral Thesis]. Isparta, Süleyman Demirel University, 2002; 42-45.

CONFERENCE / CONGRESS / SYMPOSIUM PAPERS;

Verbal or poster papers published only in congress booklets can be given as references in the articles submitted to the journal. The first letters of the author(s)'s surname and name (full stop) (space), paper name (full stop) (space), the first

letters of the editor(s)'s surname and name (comma) (space), editor(s) (full stop) (space), conference / congress / symposium name (semicolon) (space), year (semicolon) (space), city (full stop) (space), publishing place (colon) (space), publisher (semicolon) (space), year (full stop) (space), page numbers (full stop).

I. Example of a conference / congress / symposium paper published in a book:

Khalifa ME, Elmessiry HM, ElBahnasy KM, Ramadan HMM. Medical image registration using mutual information similarity measure. In: Lim CT, Goh JCH, editors. *Icbme2008: Proceedings of the 13th International Conference on Biomedical Engineering*; 2008 Dec 3-6; Singapore. Dordrecht: Springer; 2009. 151-5.

II. Example of a conference / congress / symposium paper not published in a book:

Waterkeyn J, Matimati R, Muringanzia A. ZOD for all: scaling up the community health club model to meet the MDGs for sanitation in rural and urban areas: case studies from Zimbabwe and Uganda. *International Water Association Development Congress*; 2009 Nov 15-9; Mexico.

WEB PAGE; The first letter of the author's surname and name (if any) (full stop) (space), website name [Internet] (full stop) (space), [Access date] (full stop) (space). Access address (URL) (full stop).

Cancer-Pain.org [Internet]. [2002.08.09]. <http://www.cancer-pain.org/>.

5.3. Tables file

Each table must be placed on a page and uploaded to the system in a single and separate word file. The number and title of each table must be placed just above the table (they must be written for each table separately). The table name must be written in sentence format. The first letter of the first word must be the capital letter.

Example: Table 1. Kruskal -Wallis and Bonferroni t-test statistical analysis results

All tables must be prepared in a format appropriate for the table system used in the Word program. In the prepared table, unnecessary use of enter and tab must be avoided.

The explanations of the abbreviations used in the table must be written as footnotes under the table.

When using a decimal number in the table, a comma must be used in Turkish text and full stop must be used in English text. Space must not be used between the used % sign and number; % must be placed before the number in Turkish and % must be used after the number in English.

If the table that has been previously published in another source, written permission must be obtained, and this permission must be specified in the explanation section.

5.4. Figures

Figures, since pictures, graphics and diagrams are all accepted as figures, they must be uploaded to the system separately with 300 dpi resolution (images must have appropriate

contrast and definition allowing to see the colors and details) and in the JPEG format. The numbers of the figures must be specified in the text with the Arabic numerals (1, 2, 3...). Figure texts must be included in the main text file with figure numbers just after the references.

6. ARTICLE TYPES AND CHARACTERISTICS

Article types to be submitted to the journal for publication must be included in the following categories and prepared in accordance with the specified characteristics.

6.1. Original Research

Original research and reviews are prospective, retrospective and all kinds of experimental studies.

Abstract must be 150-350 words for each Turkish and English summary. It must include Objective, Material-Method, Findings / Results, Conclusion, Keywords sections.

The main text must include introduction, material-method, findings, discussion, conclusion and references sections. They must be prepared with "Times New Roman" font style with 12 pt, 1.5 line spacing and 2.5 cm space from both sides and uploaded to the system as word document.

6.2. Review Article

Review articles must be prepared directly by the authors or invited authors. Review article can be prepared on any medical-related issues by covering the latest medical literature. If the author has published articles on the related issue, this is a reason for preference.

Abstract must be 200-250 words for each Turkish and English summary. It must include Objective, Conclusion and Keywords sections.

The main text must include the introduction, conclusion and references sections. The review article must be prepared with "Times New Roman" font style with 12 pt, 1.5 line spacing and 2.5 cm space from both sides and uploaded to the system as word document.

6.3. Case Report

Case reports are articles which present and discuss the characteristics of clinical evaluations and one or more cases which have scientific importance. They are rarely seen articles showing the difference in terms of diagnosis and treatment. They must be supported by a sufficient number of images and diagrams.

Abstract must be 100-150 words for each Turkish and English summary. It must include Objective, Case, Conclusion and Keywords sections.

The main text must include the introduction, case presentation, discussion, conclusion and references sections. They must be prepared with "Times New Roman" font style with 12 pt, 1.5 line spacing and 2.5 cm space from both sides and uploaded to the system as word document.

6.4. Letter to the Editor

These are the letters including various opinions, experiences and questions of the readers regarding the articles published

in the journal in the recent year. The dedicated article must be specified by providing information such as date and number. These are published together with the responses of the author(s) of the article as far as possible.

They must be prepared with "Times New Roman" font style with 12 pt, 1.5 line spacing and 2.5 cm space from both sides and uploaded to the system as word document. These letters must include maximum 500 words. They do not have a title or abstract sections.

Online Correspondence Address:

Correspondences and article submissions are performed from the <http://dergipark.gov.tr/sdusbed> address online. For each submitted article, e-mail will be sent in order to confirm that the article has been received. The corresponding author must fill out "Application and Copyright Transfer Form" and send it to the journal with the study.

Copyright Transfer:

The authors must transfer the copyright to the SDU Journal of Health Sciences. According to the 1976 Copyright Act, any copyright of the articles accepted for publication belongs to the publishing institution. This transfer becomes binding with the acceptance of the article for publication. The content of the articles is entirely under the responsibility of the author. No fee is paid to the authors for their articles published in the journal. The published material cannot be partially or completely used in any other journal etc. without the written permission of the Journal of Health Sciences. Authors must fill out the enclosed "Copyright Transfer Form" and send it to the <http://dergipark.gov.tr/sdusbed> address with the article online.

7. EVALUATION

Firstly, the articles submitted to the journal are evaluated for compliance with the journal format. The articles that do not comply with the format of the journal are rejected without any further examination. For every article to be reviewed for publication, minimum of 2 reviewers within the country or from abroad are assigned. A reviewer that is not on the board may also be assigned. The articles are evaluated according to their importance, originality and scientific validity. The examined articles are reevaluated by the editorial board. The Editorial Board can make the necessary arrangements in the articles that it accepts to publish without changing the content of the article. The journal has the authority to make corrections in the articles, to demand changes in their formats and to make abbreviations within the knowledge of the authors. The articles will not be published until the demanded revisions are made. After the article has been submitted to the journal for publication, none of the authors can be deleted from the name list without the written consent of all authors. No name can be added as author or the author order cannot be changed. The submitted articles are put in order for publication with the approval of the Editorial Board. The articles and enclosures (images, tables, figures, CD, diskettes, etc.) that are not accepted for publication are not be returned.

İçindekiler / Table of Contents

Araştırma Makaleleri / Research Articles

The Relationship Between Functional Movement Screening Scores and Injury History Of U20 Elite Male Soccer Players U20 Elit Erkek Futbolcuların Fonksiyonel Hareket Taraması Skorları ile Yaralanma Geçmişi Arasındaki İlişki <i>Serdar Arslan, Gökmen Yapalı</i>	127-132
D Vitamini Eksikliği İçin Üriner Kalsiyum Eşik Değeri Belirlenmesi Determination Of Threshold Value Of Urinary Calcium For Vitamin D Deficiency <i>Sefer Aslan, Serdar Olt, Ali Gürel, Mehmet Tekin, Nurhan Bilen</i>	133-137
Design and Analysis Of Recombinant Vaccine Against <i>Clostridium Perfringens</i> Type A and Type E <i>Clostridium Perfringens</i> Tip A ve Tip E'ye Karşı Rekombinant Aşı Tasarımı ve Analizi <i>Mostafa Norizadehtazehkand</i>	138-143
Comparison Of Piecewise Regression and Polynomial Regression Analyses In Health and Simulation Data Sets Simülasyon ve Sağlık Veri Setlerinde Parçalı Regresyon ile Polinom Regresyon Analizlerinin Karşılaştırılması <i>Buğra Varol, İmran Kurt Ömürlü, Mevlüt Türe</i>	144-151
Tam Seramik Kron Preparasyonlarının Dijital Verilerinin İncelenmesi Evaluation The Digital Data Of Full Ceramic Crown Preparations <i>İsmail Aslan, Süleyman Hakan Tuna</i>	152-160
Using The Internet For Health-Related Information From Perspectives Of The Patients With Chronic Diseases and Their Relatives Kronik Hastalığı Olan Hasta ve Yakınlarının Perspektifinden Sağlığa İlişkin Bilgi İçin İnternet Kullanımı <i>Arzu Akman Yılmaz, Nur İzgü, Sultan Kav, Nalan Özhan Elbaş</i>	161-169
The Effect Of Medical Error Education On The Knowledge and Attitudes Of Nursing Students Tıbbi Hata Eğitiminin Hemşirelik Öğrencilerinin Bilgi ve Tutumlarına Etkisi <i>Şerife Yılmaz, Neyyire Yasemin Yalım</i>	170-177
The Quantitative Evaluation Of Primary Liver Lesions On Hepatocyte Specific Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging Primer Karaciğer Lezyonlarının Hepatosit Spesifik Kontrast Ajanlı Manyetik Rezonans Görüntülemeye Kantitatif Değerlendirmesi <i>Şehnaz Evrimler, Ayşe Say, Adnan Karabrahimoğlu, Mustafa Kayan</i>	178-185
Bronşektazide Sistemik İnflamasyon Belirteci; Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin-2 Systemic Inflammation Marker In Bronchiectasis; Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin-2 <i>Songül Özyurt, Neslihan Özçelik, Bilge Yılmaz Kara, Medeni Arpa, Yavuz Metin, Nurgül Orhan Metin, Aziz Gümüş</i>	186-190
Kronik Kalp Yetersizliği Olan Hasta Grubunda İlaç Uyumu Yaşam Kalitesini Etkiliyor Mu? Does Drug Compliance Affect Quality Of Life In The Group Of Patients With Chronic Heart Failure? <i>Fatma Boğan, Medet Korkmaz</i>	191-198
Kandaki Kolesterol Miktarına Etki Eden Etkenlerin En Küçük Kareler Yöntemine Alternatif Kantil Regresyon ile İncelenmesi Investigation Of The Factors Affecting The Cholesterol Amount In The Blood By Alternative Quantile Regression To Least Squares Method <i>Yüksel Akay Ünvan, Oğuzhan Demirel</i>	199-205
Bilinçsiz Tüketilen Ketan Tohumunun Kemik Doku Üzerine Etkisi The Effect Of Unconscious Consumed Flaxseed On Bone Tissue <i>Meltem Özgöçmen</i>	206-211
Increased DNA Damage Of Radiology Personnel Chronically Exposed To Low Levels Of Ionizing Radiation Sürekli Olarak Düşük Dozlarda İyonize Radyasyona Maruz Kalan Radyoloji Personelinin DNA Hasarındaki Artış <i>Vehbi Atahan Toğay, Funda Yıldırım Baş, Dilek Aşçı Çelik, Nurten Özçelik, Gülçin Yavuz Türel, Mustafa Calapoğlu, Pınar Aslan Koşar</i>	212-216
Genç Erişkinlerde Ayak Bileği Hareket Açıklığı, Kas Kuvveti ve Denge Arasındaki İlişki The Relationship Between Ankle Range Of Motion, Muscle Strength and Balance In Young Adults <i>Murat Tomruk, Melda Soysal Tomruk, Emrullah Alkan, Nihal Gelecek</i>	217-223

Araştırma Makaleleri / Research Articles

Verification Of Percentage Depth-Doses With Monte Carlo Simulation and Calculation Of Mass Attenuation Coefficients For Various Patient Tissues In Radiation Therapy Radyoterapide Monte Carlo Simülasyonu ile Yüzde Derin Dozların Doğrulanması ve Çeşitli Hasta Dokuları için Kütle Zayıflatma Katsayılarının Hesaplanması <i>Alper Özseven, Ümit Kara</i>	224-230
Geri Yansımaya Spektroskopisi ile Hücre Kültürü Çalışmalarında Hücre Sayısının Belirlenmesi İçin Yeni Bir Metot A New Method For Estimating The Number Of Cells By Back Reflection Spectroscopy In Cell Culture Studies <i>Ashnur Sırcan Küçükşayan, Ertan Küçükşayan</i>	231-235
Covid-19'un Türkiye'deki İlk Üç Haftası The First Three Weeks Of The Covid-19 In Turkey <i>Fuat İnce, Fatma Yağmur Evcil</i>	236-241
Can Smaller Needle Size In Prostate Biopsy Reduce Complications Without Affecting Sample Quality and Cancer Detection Rates? Prostat Biyopsisinde İğne Kalınlığını Küçültmek, Örnek Kalitesini ve Kanser Tespit Oranlarını Etkilemeden, Komplikasyonları Azaltabilir mi? <i>Ercan Baş</i>	242-247

Derlemeler / Reviews

Yüksek Tibial Osteotomide Fizyoterapi Rehabilitasyon Physiotherapy and Rehabilitation After High Tibial Osteotomy <i>Merve Karapınar, Zeliha Başkurt</i>	248-254
Skolyoz Odaklı Egzersizler-Yedi Büyük Okulun Kapsamlı İncelemesi Scoliosis-Focused Exercises-Comprehensive Study Of 7 Major Schools <i>Eylül Pınar Kısa, A. Saadet Otman</i>	255-259
Pankreatik Duktal Adenokarsinomada Ekstrasellüler Matris Degradasyonu Hedefli Tedavi Yaklaşımları Extracellular Matrix Degradation Targeted Therapy Approaches in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma <i>Furkan İlker Özbacı, Demet Kaçaroğlu, Nilgün Gürbüz</i>	260-265
Romatoid Artrit Pulmoner Fizyoterapi Pulmonary Physiotherapy In Rheumatoid Arthritis <i>Nadir Tayfun Özcan, Zeliha Başkurt</i>	266-272

Olgu / Case Reports

Histerektomi Olan Hastanın Fonksiyonel Sağlık Örüntülerine Göre Hemşirelik Bakımı: Olgu Sunumu Nursing Care Of Patient Who Had Undergone Hysterectomy According To Functional Health Patterns: Case Report <i>Gülşah Kök, Esra Nur Erdoğan, Ecem Burcu Söylemez, Gülten Güvenç</i>	273-278
Anoreksiya Nervoza ve Tıkınırcasına Yeme Bozukluğunu Bir Yıl Ara ile Yaşamak; Olgu Sunumu Living Anorexia Nervosa and Binge Eating Disorder With One Year Period; Case Report <i>Neris Güven, Tuğçe Özlü, Emre Batuhan Kenger, Huriye Tümer, Can Ergün</i>	279-281
Yetersiz Biyopsi Sonrası Yanlış Yorumlanan Ameloblastik Fibro-Odontoma Vakası: Olgu Sunumu Ameloblastic Fibro-Odontoma Misinterpreted After Insufficient Biopsy: A Case Report <i>Muhammed Yusuf Kurt, Bilal Ege, Ayşe Gül Örmeci</i>	282-286



The Relationship Between Functional Movement Screening Scores and Injury History Of U20 Elite Male Soccer Players

U20 Elit Erkek Futbolcuların Fonksiyonel Hareket Taraması Skorları ile Yaralanma Geçmişi Arasındaki İlişki

Serdar Arslan¹, Gökmen Yapalı¹

¹Necmettin Erbakan University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Konya, Turkey

Abstract

Objective: To investigate the relationship between functional movement screening and injury history in elite academy players under the age of twenty.

Material-Method: U20 athletes who athletes of soccer academy that a soccer club which competing in Turkey Football Federation Super League were included the study. The injury history of the participants was questioned and recorded. Each participant was evaluated according to functional movement screening test protocol. Functional movement screen scores of athletes with injury in the history of injury and functional movement screen scores of athletes without injury in the history of injury were compared.

Results: The age, body weight and height of the participants who reported injury in the injury history were 17.46±0.52 years, 177.23±4.92 cm and 71.00±4.60 kg, respectively. The age, body weight and height of the participants who did not report any injury in the injury history were 17.29±0.49 years, 175.14±4.49 cm and 65.86±5.21 kg, respectively. The participants were divided into two groups according to their injury history. There was no statistically significant difference between the participants who reported injuries in their past and those who did not have injuries in the past (p>0.05).

Conclusions: The quality of movement of elite youth male soccer academy players under the age of 20 is low and the rate of asymmetrical movement patterns is high. Injury history of elite youth male soccer academy players under the age of twenty does not affect the composite FMS score, FMS subgroup scores, individual test score and distribution of asymmetric scores.

Keywords: Soccer, Injuries, Functional Movement Screen.

Özet

Amaç: Yirmi yaş altı elit akademi futbolcularında fonksiyonel hareket taraması ile yaralanma geçmişi arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Materyal-Metot: Türkiye Futbol Federasyonu Süper Ligi'nde yarışan bir futbol kulübünün futbol akademisi U20 takımı sporcuları çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların yaralanma geçmişi sorgulanıp kaydedildi. Her bir katılımcı fonksiyonel hareket taraması test protokolüne göre değerlendirildi. Yaralanma geçmişinde yaralanma bildiren sporcuların test sonuçları ile yaralanma geçmişinde yaralanma bildirmeyen sporcuların fonksiyonel hareket taraması skorları karşılaştırıldı.

Bulgular: Yaralanma geçmişinde yaralanma bildiren katılımcıların yaş, vücut ağırlığı ve boy uzunlukları sırasıyla 17,46±0,52 yıl, 177,23±4,92 cm ve 71,00±4,60 kg idi. Yaralanma geçmişinde herhangi bir yaralanma bildirmeyen katılımcıların yaş, vücut ağırlığı ve boy uzunlukları sırasıyla 17,29±0,49 yıl, 175,14±4,49 cm ve 65,86±5,21 kg idi. Katılımcılar yaralanma geçmişlerine göre iki gruba ayrıldı. Geçmişlerinde yaralanma bildiren katılımcılar ile geçmişlerinde yaralanma olmayan katılımcıların fonksiyonel hareket taraması skorları arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (p>0,05).

Sonuç: Yirmi yaş altı elit genç erkek futbol akademi sporcularının hareket kaliteleri düşük ve asimmetrik hareket paternlerinin oranı yüksektir. Yirmi yaş altı elit genç erkek futbol akademi sporcularının yaralanma geçmişi her bir FHT testinden alınan skorları, toplam FHT skorunu, FHT subgroup skorlarını ve asimmetrik skorların dağılımının etkilememektedir.

Anahtar kelimeler: Futbol, Yaralanmalar, Fonksiyonel Hareket Taraması.

Introduction

Musculoskeletal complaints caused by soccer during training or matches are called soccer injuries. High participation and high risk factors increase the frequency of soccer injuries (1). Soccer injuries are madeplayers incapable of participating in training and matches for a certain period of time. This period can extend from a few days to months or even years depending

on the type and severity of the injury (2). In particular, injuries in youth athletes effect the future careers of the athletes and cause serious economic loss and psychological trauma. For this reason, researches on the diagnosis, treatment and precautions to be taken to prevent the occurrence of soccer injuries become important. Recently, a significant part of these studies focused on prevention strategies in soccer injuries (3).

In order to develop strategies to prevent soccer injuries, it is necessary to reveal the causes of these injuries (4). Risk factors that cause soccer injuries can be classified as extrinsic and intrinsic risk factors. Causes such as ground, equipment, fair play rules, weather conditions are known as extrinsic risk factors and age, gender, previous injuries, muscle strength, normal joint motion, muscle strength imbalances, musculoskeletal system deformities, flexibility, and neuromuscular stability are known as intrinsic risk factors. Risk factors such as ground, muscle strength and flexibility are also known as changeable risk factors. In contrast, age and structural musculoskeletal system deformities are risk factors that cannot be changed. Prevention of soccer injuries is possible by scanning the risk factors and modifying them (5). Therefore, analysis and elimination of risk factors, especially intrinsic risk factors, form the basis of soccer injury strategies and programs. In recent years, researches for the development of screening methods that can be used to prevent sports injuries have increased. In addition, the effectiveness of exercise programs prepared according to the results of risk screening tools in preventing injuries is intensively investigated (4, 6). One of the analysis protocols emerging due to this effort is Functional Movement Screen (FMS) (7, 8).

FMS is a protocol based on the scoring of seven movement patterns that are the basis of human movement (7, 8). The reliability of the FMS among scoring of the trained testers is high (9, 10). The protocol can be used for all athletes' groups and healthy individuals, including children and the elderly (11, 12). Whether there is a relationship between injury history and FMS scores in athletes and how effective the protocol is in predicting possible injuries has been examined with previous studies (13-18). The composite score obtained from FMS provides useful information for predicting some injuries (15). However, the individual test score is more effective than the composite score in predicting injuries. In addition, the strength of the relationship between asymmetries and injuries is higher than the correlation between composite FMS score and injuries (16-18). However, prospective studies are needed to determine whether it is effective in predicting injuries specific to each sport.

In the light of the above information; the main purpose of this study is to investigate the relationship between FMS score and injury history in elite male soccer academy athletes aged between 18 and 20.

Material and Methods

Volunteer athletes, who U20 elite male soccer team of soccer academy of soccer club which competing in the Turkey Football Federation Super League were included in this study. The criteria for exclusion from the study are; any musculoskeletal injuries, high-intensity training within 24 hours, consuming alcohol within 48 hours, taking anti-inflammatory/muscle relaxant/pain medication within 48 hours, consuming a stimulant, such as caffeine within 12 hours before the test protocol. In addition, the information of soccer players who received 0 from any test due to pain was not used in the analysis of the data (19).

The age, height and body weight of the participants were recorded. Injury histories were questioned in a face-to-face interview with participants. In this context; it was noted that the injuries experienced by the participants and the type of injury and which anatomical region of injury (1).

The participants were evaluated with the FMS protocol after recording the information about their injury history. Participants were allowed to participate in the test protocol with appropriate clothing (shorts, t-shirts and rubber shoes). Participants were evaluated by a certified FMS expert according to the FMS test protocol. The FMS test protocol was made using the official FMS kit. FMS expert explained each test and allowed the participants to do the tests 3 times. The best score of the participants from each test was noted as the test score. Composite FMS score, FMS subgroup score and each test score were recorded.

FMS is a musculoskeletal test protocol aimed to scoring functional movement patterns, mobility and stability. Evaluation of these three main parameters of musculoskeletal system gives information about the complex structure of motor control (20). The FMS test protocol consists of seven movement patterns. These seven movement patterns are observed and scored between 0 and 3. A score of 0 and 1 means that the test failed, while a score of 2 and 3 indicates that the test was successful. According to the general scoring criteria, tests are given "0" if the tests cannot be performed due to pain, "1" if it can not be performed in facilitated positions or even compensation, "2" if it can be done in facilitated positions or compensation, and "3" if it can be performed without compensation in the desired position (7, 8). The tests that make up the test battery; deep squat, hurdle step, inline lunge, shoulder mobility, activated straight leg raise, trunk stability push-up and rotatory stability. Hurdle step, inline lunge, shoulder mobility, activated straight leg rise, rotator stability tests are scored separately for the right and left sides. The lowest of these two scores is used to calculate the composite score. A single score is given for deep squat and trunk stability push-up tests. The composite FMS score is obtained by summing the scores of the seven movement patterns. It is accepted that 14 is a threshold scores in individuals who do sports that require high physical exertion. Athletes with a 14 FMS composite score and below are more likely to experience musculoskeletal injuries than individuals with more scores (20-22). In addition, the sum of the deep squat, hurdle step and inline lunge scores can be evaluated as motor control score, the sum of the shoulder mobility and active straight leg raise scores can be evaluated as mobility score, the sum of the trunk stability push up and rotatory stability score can be evaluated as reflex correlation score. Scores of $6 \geq$ for motor control, $4 \geq$ for mobility and $4 \geq$ for reflex chore stabilization are considered as threshold points. Thus, the screening protocol is examined and interpreted in three main headings (23, 24).

According to the decision numbered 2019/1924 of Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine's Ethics Committee for the Non-Medicinal Research Ethics Committee No. 90 dated 21.06.2019, the conduct of the research is

ethically appropriate. The research was carried out according to the Helsinki Declaration.

Statistical Analysis

The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for analysis. Mean and standard deviation were used in calculating the age, body weight, height, and FMS scores of the participants. Percentage distributions were used to identify injuries reported by participants and to calculate asymmetric tests. Mann-Witney U test was used to compare the age of the participants, and Student’s t test was used to compare the height and weight of the participants. Mann-Whitney U test was used to compare the FMS scores of those with and without injuries in the reported injury history. Chi-square test was used to compare the asymmetric tets distribution of those with and without injuries in the reported injury history.

Results

With this study; relationship between injury history and FMS scores of elite male soccer academy athlete under 20 years of age was investigated. Twenty athletes, who provide the inclusion criteria, were included in the study. 4 athletes could not be included in the study due to exclusion criteria.

The age, body weight and height of the participants who reported injury in the injury history were 17.46±0.52 years, 177.23±4.92 cm and 71.00±4.60 kg, respectively. The age, body weight and height of the participants who did not report any injury in the injury history were 17.29±0.49 years, 175.14±4.49 cm and 65.86±5.21 kg, respectively. Participants who reported injury and those who did not report injury were statistically similar in age, height, and weight.

Adductor muscle strains (18.75%) and knee anterior cruciate ligament sprains (18.75%) were the most reported injuries among injuries reported by participants. These were followed by knee meniscus (12.5%) and ankle inversion sprain (12.5%) injuries. The distribution of injuries reported by participants in the past is detailed in Figure 1.

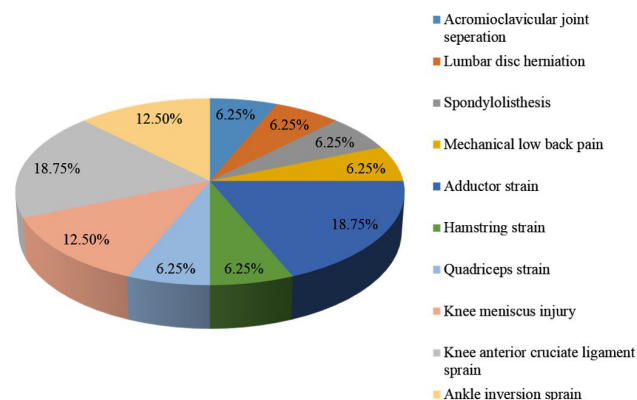


Figure 1. Injuries reported by participants in their injury history

The mean of the composite FMS scores of the participants was 11.00±1.55. The average scores of the FMS tests are shown in Table 1. When the participants were grouped as those with at least one injury and no injuries in the past, there was no statistically significant difference between the composite FMS values of both groups. In addition, there was no statistically significant difference between the motor control, mobility and reflex core scores of the participants who had no injury in the history of injury and those who had injury in the history of injury. Comparison of the FMS scores of those with and without injuries in the reported injury history is given in Table 2.

Asymmetry was observed in at least one of the tests evaluating asymmetry in 70% of the participants. 30% of all participants received asymmetrical scores from rotatory stability, active straight leg raise and inline lunge tests. While the rate of those who received asymmetrical scores from the shoulder mobility test was 20%, the rate of participants who received asymmetric scores from the hurdle step test was 10%. While the test with the most asymmetric score in the participants with no injury in the history of injury was rotator stability

Table 1. FMS scores of the participants

	No injuries in the reported injury history (n=7) Mean±SD	No injuries in the reported injury history (n=13) Mean±SD	Total (n=20) Mean±SD
Deep squat	1.57±0.53	1.76±0.59	1.70±0.57
Hurdle step	1.57±0.53	1.61±0.50	1.60±0.50
Inline lunge	1.57±0.53	1.53±0.51	1.55±0.51
Functional motion score	4.71±1.38	4.92±1.25	4.85±1.26
Shoulder mobility	1.71±0.75	1.53±0.51	1.60±0.59
Active straight leg raise	1.42±0.53	1.69±0.48	1.60±0.50
Mobility score	3.14±0.89	3.23±0.72	3.20±0.76
Trunk stability pushup	1.85±0.37	1.76±0.43	1.80±0.41
Rotatory stability	1.14±0.37	1.15±0.37	1.15±0.36
Reflex core stability score	3.14±0.69	2.92±0.64	3.00±0.64
Composite score	10.85±1.86	11.07±1.44	11.00±1.55

n: The number of participants, SD: Standard deviation

Table 2. Comparison of FMS scores of those with and without injury in the reported injury history

	No injuries in the reported injury history (n=7) Median (min-max)	No injuries in the reported injury history (n=13) Median (min-max)	p
Deep squat	2.00 (1.00-2.00)	2.00 (1.00-3.00)	0.490
Hurdle step	2.00 (1.00-2.00)	2.00 (1.00-2.00)	0.852
Inline lunge	2.00 (1.00-2.00)	2.00 (1.00-2.00)	0.890
Functional motion score	5.00 (3.00-6.00)	5.00 (3.00-7.00)	0.774
Shoulder mobility	2.00 (1.00-3.00)	2.00 (1.00-2.00)	0.655
Active straight leg raise	1.00 (1.00-2.00)	2.00 (1.00-2.00)	0.263
Mobility score	3.00 (2.00-5.00)	3.00 (2.00-4.00)	0.569
Trunk stability pushup	2.00 (1.00-2.00)	2.00 (1.00-2.00)	0.648
Rotatory stability	1.00 (1.00-2.00)	1.00 (1.00-2.00)	0.949
Reflex core stability score	3.00 (2.00-4.00)	3.00 (2.00-4.00)	0.470
Composite score	10.00 (9.00-14.00)	11.00 (9.00-14.00)	0.624

n: The number of participants, Min: Minimum, Max: Maximum

Table 3. Comparison of asymmetric test distributions of those with and without injuries in the reported injury history

	Injury	No injuries in the reported injury history (n=7)		No injuries in the reported injury history (n=13)		p
		n	%	n	%	
Active straight leg raise	No	4	57.14	10	76.29	0.336
	Yes	3	42.86	3	23.08	
Shoulder mobility	No	6	85.71	10	76.92	0.561
	Yes	1	14.29	3	23.08	
Inline lunge	No	4	57.14	10	76.92	0.336
	Yes	3	42.86	3	23.08	
Rotatory stability	No	3	42.86	11	84.62	0.780
	Yes	4	57.14	2	15.38	
Hurdle step	No	7	100.00	11	84.62	0.411
	Yes	0	0.00	2	15.38	

n: The number of participants

(57.1%), the most asymmetry in the history with injuries was active straight leg raise (23.1%), shoulder mobility (23.1%) and inline lunge (23.1%) tests. The distribution of the tests in which the participants with asymmetrical scores and those with no injuries in the injury history were statistically similar. Comparison of asymmetric test distributions of those with injuries and no injuries in the reported injury history is given in Table 3.

Discussion

This study was planned to investigate the relationship between FMS scores and injury history in elite male soccerplayers under the age of 20. According to the findings, the history of injury in elite male soccerers under 20 does not affect the individual FMS test score, the composite FMS score, the FMS subgroup scores, and the distribution of the asymmetric scores.

In the literature, it is possible to reach studies on soccer injuries observed in youth elite male players. Muscle injuries

are the most common injuries in youth elite male players (25). Ergünet al's studies, where they took the national team athletes as participants; reported that the most common injury among the muscle injuries was the adductor muscle strain (26). According to the results of our study, the adductor muscle strain is the most common injury reported in the history of injury, and the our results are consistent with the literature. Muscle injuries are common in youthsoccer players because the mechanical properties of the muscles are not developed as much as soccer requires in youth individuals (27). In contrast, participants reported a high rate of knee anterior cruciate ligament injury as well as muscle injuries. This rate is quite higher than the literature (28). Participants' reports of such anterior knee anterior cruciate ligament injury in their injury history can be explained by the inadequacy of practices to prevent anterior cruciate ligament injuries in our soccer academies.

There are some studies on FMS scores of youth male soccerers. Portas MD et al. reported the total FMS score of

male soccer players under the age of 18 as 14.00 in their study, where they concluded that maturation affects the FMS scores (29). Vanessa Bernardes Marques et al. gave the average of the composite FMS score as 13.44 in elite youth male soccerers under 20 (19). In our study, FMS mean was 11.00 ± 1.55 . The results are below the values reported for the relevant group in the literature. The reason for this may be due to the implementation of different training or exercise programs individually or as a team. In addition, it is possible that the changes caused by genetic differences on motoric features have affected the results. Another result of Vanessa Bernardes Marques et al.'s work is that the patterns are asymmetrical in 65% of the participants (19). Similar asymmetry rates were found in our study. The fact that soccer contains asymmetric movement patterns intensively may increase the incidence of musculoskeletal system asymmetries.

The effectiveness in predicting sports injuries of the composite FMS score, FMS subgroup scores, and individual test score were investigated by research for different sports branches. However, a full consensus could not be reached with regard to whether or not predictions can be made with FMS scores. Warren M et al. reported that the composite FMS score, asymmetries and individual test score were weak in predicting noncontact and overuse injuries in the studies they received from participants from different sports branches (17). In contrast, Moore E et al. reported that composite FMS score and asymmetries provide useful information in predicting injuries, especially in adult athletes (30). Bardenett SM et al. reported that FMS scores are not affected by injuries in high school athletes. They concluded that FMS scores were not sufficient to predict injuries in high school athletes (31). Based on the relationship between injury history and FMS scores, Amir Letafatkar and colleagues reported that FMS tests provide positive information in predicting injuries (13). The results of this study show that the history of injury does not affect the composite FMS score, FMS subgroup scores, scores from each test, and asymmetry rates. Therefore, the results of this study suggest that the effectiveness of FMS in predicting injuries may be limited. However, evidences for individual test score and the role of asymmetries in predicting injuries suggest that more studies are required (32).

The low number of participants is the most important limitation of this study. The prospective studies with more participants should investigate the effectiveness of FMS in predicting injuries among elite youth male soccer academy athletes. Adequate information on the extent to which the ground and equipment are effective in the occurrence of reported injuries has not been obtained. Therefore, the inability to exclude their effect is another limitation of this study. It is another limitation that the deficiencies in the rehabilitation of the reported injuries are not known and the effect of this on the FMS results cannot be excluded. In addition, the lack of FMS reference values for elite youth male soccer academy athletes of different ages indicates that more research is needed on this subject.

Conclusion

This scope of work; muscle strains and anterior knee anterior cruciate sprain are the most reported injuries of elite youth male soccer academy athletes under the age of 20. The quality of movement of elite youth male soccer academy players under the age of 20 is low and the rate of asymmetrical movement patterns is high. Injury history of elite youth male soccer academy players under the age of twenty does not affect the composite FMS score, FMS subgroup scores, individual test score and distribution of asymmetric scores.

The results of this study were accepted at the 2nd International Congress on Sports, Anthropology, Nutrition, Anatomy and Radiology (SANAR2002) but it is not presented because of the Congress postponed, normally would hold between 9 and 11 April 2020.

References

1. Fuller CW, Ekstrand J, Junge A, Andersen TE, Bahr R, Dvorak J, et al. Consensus statement on injury definitions and data collection procedures in studies of football (soccer) injuries. *Scand J Med Sci Sports*. 2006;16(2):83-92.
2. Klein C, Luig P, Henke T, Platen P. Injury burden differs considerably between single teams from German professional male football (soccer): surveillance of three consecutive seasons. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2019:1-9.
3. van Beijsterveldt AM, Krist MR, Schmikli SL, Stubbe JH, de Wit GA, Inklaar H, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of an injury prevention programme for adult male amateur soccer players: design of a cluster-randomised controlled trial. *Inj Prev*. 2011;17(1):e2-e.
4. O'Brien J, Finch CF, Pruna R, McCall A. A new model for injury prevention in team sports: The Team-sport Injury Prevention (TIP) cycle. *Science and Medicine in Football*. 2019;3(1):77-80.
5. Pereira R, Andrade R, Rebelo-Marques A, Espregueira-Mendes J. *Sport Injury Primary and Secondary Prevention*. The Sports Medicine Physician: Springer; 2019. p. 121-47.
6. Emery CA, Pasanen K. Current trends in sport injury prevention. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(1):3-15.
7. Cook G, Burton L, Hoogenboom B. Pre-participation screening: the use of fundamental movements as an assessment of function-part 1. *N Am J Sports Phys Ther*. 2006;1(2):62-72.
8. Cook G, Burton L, Hoogenboom B. Pre-participation screening: the use of fundamental movements as an assessment of function-part 2. *N Am J Sports Phys Ther*. 2006;1(3):132-9.
9. Minick KI, Kiesel KB, Burton L, Taylor A, Plisky P, Butler RJ. Interrater reliability of the functional movement screen. *J Strength Cond Res*. 2010;24(2):479-86.
10. Onate JA, Dewey T, Kollock RO, Thomas KS, Van Lunen BL, DeMaio M, et al. Real-time intersession and interrater reliability of the functional movement screen. *J Strength*

Cond Res. 2012;26(2):408-15.

11. Wright MD, Chesterton P. Functional Movement Screen™ total score does not present a gestalt measure of movement quality in youth athletes. *J Sports Sci.* 2019;37(12):1393-402.

12. Mitchell UH, Johnson AW, Vehrs PR, Feland JB, Hilton SC. Performance on the Functional Movement Screen in older active adults. *J Sport Health Sci.* 2016;5(1):119-25.

13. Letafatkar A, Hadadnezhad M, Shojaedin S, Mohamadi E. Relationship between functional movement screening score and history of injury. *Int J Sports Phys Ther.* 2014;9(1):21.

14. Yeung J, Cleves A, Griffiths H, Nokes L. Mobility, proprioception, strength and FMS as predictors of injury in professional footballers. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2016;2(1):e000134.

15. Kraus K, Schütz E, Taylor WR, Doyscher R. Efficacy of the functional movement screen: a review. *J Strength Cond Res.* 2014;28(12):3571-84.

16. Mokha M, Sprague PA, Gatens DR. Predicting musculoskeletal injury in national collegiate athletic association division II athletes from asymmetries and individual-test versus composite functional movement screen scores. *J Athl Train.* 2016;51(4):276-82.

17. Warren M, Smith CA, Chimera NJ. Association of the functional movement screen with injuries in division I athletes. *J Sport Rehabil.* 2015;24(2):163-70.

18. Shimoura K, Nakayama Y, Tashiro Y, Hotta T, Suzuki Y, Tasaka S, et al. Association between functional movement screen scores and injuries in male college basketball players. *J Sport Rehabil.* 2019;1(aop):1-5.

19. Marques VB, Medeiros TM, de Souza Stigger F, Nakamura FY, Baroni BM. The Functional Movement Screen (FMS™) in elite young soccer players between 14 and 20 years: Composite score, individual-test scores and asymmetries. *Int J Sports Phys Ther.* 2017;12(6):977.

20. Cook G. *Movement: Functional movement systems: Screening, assessment, corrective strategies: On Target Publications; 2010.*

21. Cook G, Burton L, Hoogenboom BJ, Voight M. Functional movement screening: the use of fundamental movements as an assessment of function-part 1. *Int J Sports Phys Ther.* 2014;9(3).

22. Cook G, Burton L, Hoogenboom BJ, Voight M. Functional movement screening: the use of fundamental movements as an assessment of function-part 2. *Int J Sports Phys Ther.* 2014;9(4).

23. Kiesel K, Plisky P, Butler R. Functional movement test scores improve following a standardized off-season intervention program in professional football players. *Scand J Med Sci Sports.* 2011;21(2):287-92.

24. O'Connor FG, Deuster PA, Davis J, Pappas CG, Knapik JJ. Functional movement screening: predicting injuries in officer candidates. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(12):2224-30.

25. Jones S, Almousa S, Gibb A, Allamby N, Mullen R, Andersen TE, et al. Injury incidence, prevalence and severity in high-level male youth football: a systematic review. *Sports Med.* 2019:1-21.

26. Ergün M, Denerel HN, Binnet MS, Ertat KA. Injuries in elite youth football players: a prospective three-year study. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2013;47(5):339-46.

27. Emery CA. Risk factors for injury in child and adolescent sport: a systematic review of the literature. *Clin J Sport Med.* 2003;13(4):256-68.

28. Koutures CG, Gregory AJ. Injuries in youth soccer. *Pediatrics.* 2010;125(2):410-4.

29. Portas, M. D., Parkin, G., Roberts, J., & Batterham, A. M. Maturation effect on Functional Movement Screen™ score in adolescent soccer players. *Journal of Science and Medicine in Sport,* 2016; 19(10): 854-858.

30. Moore E, Chalmers S, Milanese S, Fuller JT. Factors influencing the relationship between the functional movement screen and injury risk in sporting populations: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2019:1-15.

31. Bardenett, S. M., Micca, J. J., DeNoyelles, J. T., Miller, S. D., Jenk, D. T., & Brooks, G. S. Functional movement screen normative values and validity in high school athletes: can the FMS™ be used as a predictor of injury?. *International journal of sports physical therapy,* 2015; 10(3): 303.

32. Chalmers S, Fuller JT, Debenedictis TA, Townsley S, Lynagh M, Gleeson C, et al. Asymmetry during preseason Functional Movement Screen testing is associated with injury during a junior Australian football season. *J Sci Med Sport.* 2017;20(7):653-7.



D Vitamini Eksikliği İçin Üriner Kalsiyum Eşik Değeri Belirlenmesi

Determination Of Threshold Value Of Urinary Calcium For Vitamin D Deficiency

Sefer Aslan¹, Serdar Olt¹, Ali Gürel², Mehmet Tekin³, Nurhan Bilen¹

¹Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Adıyaman, Türkiye.

²Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Adıyaman, Türkiye.

³Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Adıyaman, Türkiye.

Özet

Amaç: D vitamini eksikliği olan bireylerde serum vitamin D düzeyleri ile üriner kalsiyum atılımı arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlandı.

Materyal-Metot: Çalışmaya 30-50 yaş arası 319 gönüllü olgu dahil edildi. Hastaların demografik verileri ile tam kan sayımı, serum 25-OH vitamin D, parathormon (PTH), kalsiyum, albumin, fosfor, tiroid stimulan hormon (TSH), magnezyum, lipid profili (total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol), alkalen fosfataz, kreatinin ve idrarda kalsiyum, kreatinin düzeyleri dökümente edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 319 vakadan 265'i D vitamini eksikliği grubunda, 54'ü kontrol grubunda (D vitamini normal seviyelerde) idi. Parathormon değerleri D vitamini eksikliği grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken, kalsiyum değerleri D vitamini eksikliği grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. Spot idrarda kalsiyum / kreatinin oranı D vitamini eksikliği grubunda ortalama $0,08 \pm 0,06$ ve kontrol grubunda $0,09 \pm 0,07$ idi ($p=0,197$). Gruplar arasında spot idrarda kalsiyum / kreatinin oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda vitamin D eksikliği saptanan vakalarda kontrol grubuna göre idrarda kalsiyum atılımı bir miktar azalmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Aynı zamanda vitamin D düzeyleri ile idrarda kalsiyum atılımı arasında korelasyon saptanmadı. Bulgularımız spot idrarda ölçülen kalsiyum değerlerinin, vitamin D eksikliğini saptamada yararlı bir belirteç olabileceğiyle ilgili yeterli kanıt sunmayıp, bu konuda daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kalsiüri, Parathormon, Spot İdrarda Kalsiyum, Vitamin D Eksikliği.

Giriş

Vitamin D adipoz dokuda çözünen steroid yapısında bir hormondur. Diyetle alınan ya da UVB ışınlarıyla deriden sentezlenen vitamin D öncülleri öncelikle karaciğerde 25 hidroksilasyona (25-OH), sonra böbrekte 1-alfa hidroksilasyona uğrayarak vitamin D'nin aktif formu olan 1,25 dihidroksi vitamin D₃'e [1,25(OH)₂D₃] dönüşür. Aktif D vitamini hücrede çekirdeği içerisindeki reseptörüne bağlanarak etki gösterir (1).

Abstract

Objective: We aimed to determine the relationship between serum vitamin D levels and urinary calcium excretion in patients with D vitamin deficiency.

Material-Method: 319 volunteers without any chronic disease of 30-50 years were included in this study. Demographic data and complete blood count, serum 25-OH vitamin D, parathyroid hormone (PTH), calcium, albumin, phosphorus, thyroid stimulating hormone (TSH), magnesium, lipid profile (total cholesterol, triglyceride, LDL cholesterol, HDL cholesterol) alkaline phosphatase, creatinine and urinary calcium, creatinine levels were documented.

Results: Of the 319 volunteers in our study; 265 were in the vitamin D deficiency group and 54 were in the control group (Vitamin D is in normal levels). Parathormone values were significantly higher in the vitamin D deficiency group than control group, while calcium values were found to be significantly lower. Calcium / creatinine ratio in the spot urine was 0.08 ± 0.06 in the D deficiency group and 0.09 ± 0.07 in the control group ($p=0.197$). No statistically significant difference was found between groups in terms of spot urine calcium/ creatinine ratio.

Conclusions: Urinary calcium excretion was slightly decreased in patients with vitamin D deficiency, but there was no statistically significant difference in urinary calcium excretion between groups. Also there was no correlation between vitamin D levels and urinary calcium excretion. Our findings do not indicate enough evidence that calcium value in spot urine is a useful marker for detecting vitamin D deficiency.

Keywords: Calciuria, Parathormone, Calcium in Spot Urine, Vitamin D Deficiency.

Vücutta birçok hücrede etkili olan vitamin D özellikle kemik ve kalsiyum metabolizması üzerinde düzenleyici role sahiptir. Optimal düzey; D vitamini seviyesinin 30 ng/ml'nin üzerinde olmasıdır. Vitamin D yetersizliği, D vitamini düzeyinin 21-29 ng/ml arasında olması; D vitamini düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olması ise vitamin D eksikliği olarak değerlendirilir (2). D vitamini eksikliğinin toplumda görülen en önemli sonuçlarından biri de kardiyovasküler hastalık oranında ciddi artış olmasıdır (3, 4).

DOI: 10.22312/sdusbed.660469

Müracaat tarihi / Received date: 06.01.2020

Kabul tarihi / Accepted date: 01.06.2020

ORCID: SA 0000-0002-5926-5375, SO 0000-0001-7023-1785, AG 0000-0001-8087-8814,

NB 0000-0001-8163-4045, MT 0000-0002-1157-1314

Yazışma Adresi / Corresponding: Ali Gürel,

Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Polikliniği, Adıyaman, Türkiye.

Tel: 0505 753 50 47

E-posta / E-mail: draligurel@gmail.com

Paratiroid hormon seviyesini belirleyen, serumda bulunan kalsiyum ve fosfor düzeyinin regülasyonunda rol oynayan en önemli faktör; böbrekte üretilen 1,25(OH)₂D vitamini dir.

Çalışmamızda D vitamini eksikliği olan bireylerde serum vitamin D düzeyleri ile üriner kalsiyum atılımı arasında bir ilişki olup olmadığı ve anlamlı bir ilişki saptanması durumunda üriner kalsiyum atılımı eşik değerinin belirlenmesini amaçladık.

Materyal-Metot

Yerel Etik Kurul Başkanlığı tarafından 04.02.2016 tarih ve 2 sayılı oturumunda 2/12 sayılı kararı ile onaylanan randomize vaka kontrol çalışmamızda İç Hastalıkları polikliniklerimize başvuran kişilerden rastgele 30-50 yaş arası gönüllü kadın ve erkek olgular dahil edildi. Bu araştırmaya katılan tüm olgulara çalışma hakkında bilgi verildi ve aydınlatılmış onamları alındı.

Hedef yaş aralığında olmayan, aktif enfeksiyonu olan, kronik bir hastalığı olan (HT, Diyabetes Mellitus, KOAH, sronik karaciğer hastalığı, serebrovasküler hastalık vb), D vitamini metabolizması ve üriner kalsiyum atılımını etkileyebilecek ilaç kullanması (tiyazid grubu diüretikler, kortikosteroid vb), gebelik ve laktasyon, D vitamin düzeyi 21-30 mg/dL arasında olanlar çalışma dışında bırakıldı.

Olguların cinsiyet, yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, sistolik-diyastolik kan basınçları verileri kaydedildi. En az 8 saatlik açlık sonrası venöz kan örnekleri ve idrar örneği alındı. Alınan venöz kan örneklerinden: tam kan sayımı, 25-OH vitamin D, PTH, kalsiyum, albumin, fosfor, TSH, magnezyum, lipid profili (total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol), alkalin fosfat, kreatinin bakıldı. Alınan idrardan tam idrar tetkiki, idrarda kalsiyum ve idrarda kreatinin bakıldı.

Kalsiürinin hesaplanması amacıyla spot idrar kalsiyum / idrar kreatinin oranı bakıldı (Normal: 0,06- 0,20) (5). Çalışmamızda D vitamin eksikliği ile idrarda kalsiyum atılımı arasındaki ilişki araştırıldı. Bunun için D vitamin düzeyi 30 ng/ml'nin üzerinde olan vakalar kontrol grubunu oluştururken, 20 ng/ml'nin altında olan vakalar ise D vitamin eksikliği grubunu oluşturdu. Verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical PackageforSocialSciences Statistical Software) 23.0 versiyonu (SPSS, Inc. Chicago, IL) kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanıldı. Sürekli verilerin normal dağılım gösterip göstermediğinin belirlenmesi amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Normal dağılım gösteren (parametrik) veriler için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen (non-parametrik) veriler için ortanca (minimum-maksimum) değerleri verildi. Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılması amacıyla bağımsız iki örneklem Ttesti, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Mann-Whitney U testikullanıldı. P<0,05 değeri anlamlı kabul edildi. Serum vitamin D, PTH, kalsiyum düzeyleri ile spot idrarda kalsiyum düzeyleri ve kalsiyum/kreatinin oranları arasındaki ilişkiyi incelemek için Pearsonkorelasyon testi kullanıldı.

Bulgular

D vitamin eksikliği grubuna 265, kontrol grubuna ise 54 olgu alındı. D vitamin eksikliği grubunun 196'sı (%74) kadın ve 69'u (%26) erkek iken, kontrol grubunun 38'i (%70,4) kadın

ve 16'sı (%19,6) erkek idi. Cinsiyet dağılımı açısından iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (p=0,586).

D vitamin eksikliği grubunun yaş ortalaması 40,37±6,04 yıl iken kontrol grubunda 40,20±6,15 yıl idi. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel fark saptanmadı (p=0,858).

Çalışmaya alınan tüm vakaların 30-40 yaş ve 40-50 yaş arası olmak üzere iki gruba ayrılarak karşılaştırıldığında, 30-40 yaş grubunda vitamin D düzeyi ortalama 15,39±14,58 mg/dL ve 40-50 yaş grubunda ortalama 15,09±13,57 mg/dL idi. Yaş grupları arasında vitamin D düzeyleri açısından istatistiksel fark saptanmadı (p=0,845).

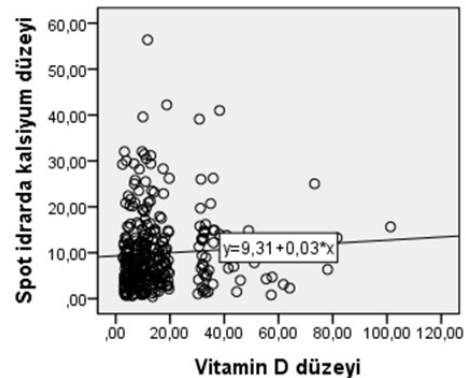
D vitamin eksikliği grubunun vücut kitle indeksi ortalama 26,30±3,88 iken kontrol grubunun 25,89±3,51 idi, iki grup arasında vücut kitle indeksi açısından istatistiksel fark saptanmadı (p=0,475).

D vitamin eksikliği grubunun sistolik kan basıncı ortalama 121,98±8,75 mmHg iken kontrol grubunda 121,48±9,59 mmHg idi (p=0,707). Diyastolik kan basıncı D vitamin eksikliği grubunda ortalama 71,92±7,09 mmHg iken kontrol grubunda 71,39±7,16 mmHg idi (p=0,614). İki grup arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından istatistiksel fark saptanmadı.

D vitamin eksikliği grubunun parathormon değerleri ortalama 85,33 (10,20–301,60) ng/L iken kontrol grubunda ortalama 49,85 (1,90–146,20) ng/L idi (p=0,001). D vitamin eksikliği grubunun kalsiyum değerleri ortalama 9,56±0,46 mg/dL ve kontrol grubunda ortalama 9,95±2,73 mg/dL idi (p=0,032). Parathormon değerleri D vitamin eksikliği grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken, kalsiyum oranı D vitamin eksikliği grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu.

Grupların biyokimyasal parametreleri Tablo 1'de, hematolojik parametreleri Tablo 2'de, gruplar arası idrarda kalsiyum atılımı mukayesesi ise Tablo 3'de görülmektedir.

Vitamin D düzeyleri ile spot idrarda kalsiyum değerleri (r=0,058 ve p=0,298) (Şekil 1) ve vitamin D düzeyleri ile spot idrarda kalsiyum / kreatinin oranları (r=0,060 ve p=0,288) arasında korelasyon saptanmadı. Serum kalsiyum düzeyleri ile spot idrarda kalsiyum değerleri (r=0,088 ve p=0,117) ve spot idrarda kalsiyum / kreatinin oranları (r=-0,020 ve p=0,722) arasında korelasyon saptanmadı. Parathormon düzeyleri ile spot idrarda kalsiyum değerleri (r=-0,268 ve p<0,001) ve spot idrarda kalsiyum / kreatinin oranları (r=-0,314 ve p<0,001) arasında negatif korelasyon saptandı.



Şekil 1. Vitamin D düzeyleri ile spot idrarda kalsiyum düzeyleri arasındaki korelasyon

Table 1. Grupların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması

	D vitamini eksikliği grubu	Kontrol grubu	P
Parathormon (ng/L)	88,57±69,08	55,52±27,08	0,001*
Kalsiyum (mg/dL)	9,56±0,46	9,95±2,73	0,032*
Fosfor (mg/dL)	3,30±0,57	3,44±0,59	0,088
Alkalenfosfataz (U/L)	86,91±49,61	80,74±24,18	0,373
Magnezyum (mg/dL)	2,06±0,26	2,09±0,26	0,497
Kreatinin (mg/dL)	0,82±0,14	0,85±0,14	0,194
Albumin (g/dL)	4,21±0,34	4,16±0,28	0,341
TSH (mU/L)	2,05±1,38	2,65±1,54	0,237
Total kolesterol (mg/dL)	189,48±37,02	195,75±44,65	0,275
Trigliserid (mg/dL)	144,03±82,73	151,69±96,35	0,547
HDL kolesterol (mg/dL)	47,82±10,67	50,82±12,22	0,067
LDL kolesterol (mg/dL)	113,10±32,51	114,58±37,77	0,767

*p<0,05; TSH tiroidstimulan hormon; Bağımsız iki örneklem t testi, ortalama±standart sapma

Table 2. Grupların tam kan sayımı parametreleri açısından değerlendirilmesi

	D vitamini eksikliği grubu	Kontrol grubu	P
Lökosit (/mm ³)	7,79±1,80	7,38±1,63	0,131
RBC (/mm ³)	5,21±2,66	5,06±0,51	0,701
Hematokrit (%)	43,87±25,27	43,18±4,36	0,842
Hemoglobin (g/dL)	14,14±4,56	14,11±1,73	0,960
MCV (fL)	87,28±49,71	85,49±5,94	0,793
MCH (pg)	28,62±17,18	27,91±2,62	0,763
MCHC (g/dL)	32,67±1,99	32,79±2,23	0,682
RDW (%)	13,87±2,72	13,39±1,96	0,216
Trombosit (/mm ³)	294,99±69,37	275,88±57,71	0,059
MPV (fL)	10,44±0,94	10,67±0,96	0,108
PDW (fL)	12,36±2,13	12,84±2,12	0,135
LYM (/mm ³)	2,56±0,72	2,37±0,54	0,058

MCV; ortalama eritrosit hacmi, MCH; ortalama eritrosit hemoglobini, MCHC; ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, RDW; eritrosit dağılım genişliği, MPV; ortalama trombosit hacmi, PDW; trombosit dağılım genişliği, LYM; lenfosit. Bağımsız iki örneklem t testi, ortalama±standart sapma

Table 3. D vitamini eksikliği ve kontrol gruplarının idrarda kalsiyum atılımı açısından değerlendirilmesi

	D vitamini eksikliği grubu	Kontrol grubu	P
Vitamin D (mg/dL)	9,91±4,85	41,41±15,20	<0,001*
Spot idrarda kalsiyum (mg/dL)	9,63±8,17	10,81±8,74	0,337
Spot idrarda kalsiyum / kreatinin oranı	0,08±0,06	0,09±0,07	0,197

*P<0,05

Tartışma

D vitamini eksikliği toplumda sık görülen bir sağlık problemi olup, serum düzeyi, tetkik olarak birçok sağlık kuruluşunda çalışılmamaktadır. Bizde çalışmamızda polikliniğe başvuran hastalardan vitamin D eksikliği ve spot idrarda kalsiyum

atılımı arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. İdrarda kalsiyum atılımı ile vitamin D düzeyleri arasındaki ilişki göz önüne alındığında idrarda kalsiyum ölçüm yöntemlerinin vitamin D eksikliği tanısında, serum vitamin D düzeylerine göre daha pratik bir yöntem olabileceğini düşündük. Bu amaçla polikliniğe başvuran 30-50 yaş arası kadın ve erkeklerden 319 gönüllü çalışmamıza dahil edildi. Çalışmamızda D vitamini eksikliği ile spot idrarda kalsiyum atılımı arasındaki korelasyonu araştırmayı ve anlamlı bir ilişki saptanırsa üriner kalsiyum eşik değerini bulmayı hedefledik.

Önemli sağlık sorunlarından biri de D vitamini eksikliği, yaşlı nüfus oranının artışı, deri kanserlerine yakalanma konusunda toplumdaki bilinç düzeyinin artması ve bundan dolayı güneşin UV-B ışınlarına karşı koruyucu kremlerin kullanılması, özellikle sağlık çalışanları gibi kapalı iş ortamlarından dolayı güneş ışınlarına maruziyetin az olması nedeniyle vitamin D eksikliği daha fazla izlenmektedir. Vitamin D kaynağı olan güneş ışınlarından yetersiz faydalanma veya vitamin D sentezinin az olmasının sekonder hiperparatiroidi ve osteoporoz gibi bazı hastalıklarla ilişkili oldukları gösterilmiştir (6, 7).

Obezite, güneş ışınlarına maruziyetin az olması, malabsorbsiyon, prematür doğum, ilaç kullanımı, pigmente cilt, yetersiz alım, yaşlı kişilerdeki yıpranmış deri gibi etkenler vitamin D eksikliğine eğilim yaratan risk faktörleridir (8). Avrupa’da yaşayan İranlı, Afrikalı ve Türkler üzerinde yapılan bir çalışmada da vitamin D eksikliği oranının Avrupalılara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (9).

Sayed-Hassan ve ark. 18-62 yaş arasındaki 372 sağlıklı bireyler üzerinde yaptıkları çalışmada D vitamini 20 ng/ml’nin altında olan vaka oranı %90,1 iken D vitamini 30 ng/ml’nin altında olan vaka oranı ise %99,2 olarak saptanmış (10). Bu çalışmada kadınlarda D vitamini eksikliği daha yaygın olarak izlenmiş. Bunun nedeni olarak da kadınlarda kapalı giyinme (peçe takma gibi) etken olarak gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda da 234 kadın ve 85 erkek olmak üzere toplam 319 vaka değerlendirildi. Yaptığımız çalışmada cinsiyet dağılımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0,586). Bu sonucun elde edilmesinde ülkemizde güneş ışınlarının vuruş açısı, erkeklerin de soğuktan dolayı geleneksel kapalı kıyafetler giymesi nedeniyle güneşe maruziyetlerinin az olması nedeniyle her iki cinsiyette de yaygın vitamin D eksikliğinin rol oynayabileceği düşünüldü. Kim ve ark. yaptıkları çalışmada vitamin D eksikliği prevalansının yaşla birlikte arttığı tespit edilmiş (11).

Bizim çalışmamızda da 30 ile 50 yaş arası kadın ve erkek vakalar değerlendirildi. Vitamin D düzeyleri açısından iki grup arasında yaş açısından istatistiksel fark saptanmadı (p=0,858).

Aypak ve ark. 270 hasta (117 erkek-153 kadın) üzerinde yaptıkları çalışmada vitamin D eksikliği aşırı kilolu ve obezlerde daha yaygın olup, serum 25(OH)D seviyelerinin VKİ ile ters orantılı olduğu saptanmış (12).

Bizim yaptığımız çalışmada da iki grup arasında vücut kitle indeksi açısından istatistiksel fark saptanmadı (p=0,475).

Sakamoto ve ark. 30-95 yaş arası 284 siyah ve 284 beyaz diyabetik olmayan birey üzerinde yaptıkları çalışmada arter

kan basınçları araştırılmış (13). Serum 25(OH)D düzeyleri beyazlarda sistolik kan basıncı ile ters orantılı iken bu ilişki siyahlarda görülmemiş. Serum 25(OH)D düzeyleri ile diyastolik kan basınçları arasında herhangi bir ilişki görülmemiş.

Bizim çalışmamızda iki grup arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,707$ ve $p=0,614$). Ancak bizim D vitamin eksikliği grubu ve kontrol grubundaki vakalar hipertansiyon öyküsü olmayan bireylerden seçildiği için istatistiksel farkın olmaması kabul edilebilir bir durumdur.

Shamsian ve ark. 1110 hasta üzerinde retrospektif çalışmasında %68 oranında vitamin D eksikliği saptanmış, vitamin D eksikliği erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (14). Bu çalışmada sonuç olarak kadınlarda D vitamini ile kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol ve kalsiyum arasında belirgin bir ilişki olduğunu göstermiş ancak D vitamini ile LDL kolesterol arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmış. Bizim yaptığımız çalışmada da iki grup arasında total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol ve LDL kolesterol açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,275$).

Kim ve ark. son dönem böbrek hastalığı olan 410 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada da 25(OH)D₃ eksikliğinin anemiyle anlamlı olarak ilişkili olduğu saptanmış (15).

Monlezun ve ark. yaptıkları çalışmada 25(OH)D vitamin düzeylerinin anemi riski ile ters orantılı olduğunu göstermiştir (16). 25(OH)D vitamin düzeyleri ≥ 20 ng/mL olan bireylerle karşılaştırıldığında, 25(OH)D vitamin düzeyleri < 20 ng/mL olan bireylerin anemik olma olasılığı daha yüksek saptanmış. Bizim yaptığımız çalışmada da D vitamin eksikliği grubu ve kontrol grubunun tam kan sayımındaki değerleri karşılaştırıldı, iki grup arasında (vitamin D eksikliği olan ve olmayan) tam kan sayımı parametreleri açısından istatistiksel fark gözlenmedi.

Serdar ve ark. paratiroid hormonu ve 25(OH) vitamin D düzeyindeki değişimlerin yaş, cinsiyet ve mevsim ile analizi çalışmasında retrospektif olarak 9890 kadın ve 2723 erkek bireyin laboratuvar sonuçları analiz edilmiş (17). Çalışmada kadınlarda PTH düzeyleri anlamlı derecede yüksek saptanmış, PTH ile 25(OH) Vitamin D arasında bulunan anlamlı ters korelasyon nedeniyle kalsiyum absorpsiyonu için yeterli vitamin D seviyesinin 75 nmol/L olması gerektiğini önermişlerdir. Bu çalışmada 25(OH) vitamin D düzeyi %25 oranında ciddi eksiklik (< 25 nmol/L) ve %75 oranında eksiklik (< 75 nmol/L) olduğu saptanmıştır. Kalsiyum emiliminde eşik vitamin D düzeyleri için farklı çalışmalar mevcuttur.

Bizim yaptığımız çalışmada da PTH değerleri D vitamin eksikliği grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken ($p=0,001$), kalsiyum D vitamini eksikliği grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0,032$).

Özellikle dışarıdan takviye yoluyla vitamin D düzeyleri yükseltilemeyen bireylerde idrar kalsiyum atılımının arttığı bildirilmiştir (18). Çalışmamızda; D vitamin eksikliği grubunda D vitamini düzeyleri $9,91 \pm 4,85$ mg/dL iken kontrol grubunda D vitamin düzeyi $41,41 \pm 15,20$ mg/dL idi. İdrarda

kalsiyum atılımı D vitamini eksikliği grubunda $9,63 \pm 8,17$ iken kontrol grubunda $10,81 \pm 8,74$ idi ($p=0,337$). İdrarda kalsiyum / kreatinin oranı D vitamin eksikliği olan grupta $0,08 \pm 0,06$ iken, kontrol grubunda $0,09 \pm 0,07$ olarak bulundu ($p=0,197$). Her ne kadar istatistiksel olarak fark saptanmasa da D vitamin eksikliği olan grupta idrar kalsiyum atılımının daha düşük olduğu gözlemlendi.

Kontrol grubundaki gönüllü birey sayısının az olması, 24 saatlik idrar yerine spot idrarda kalsiyum atılımının değerlendirilmesi ve D vitamin eksikliği olan vakalarda D vitamini replasmanı sonrasında idrar kalsiyum atılımına bakılmaması çalışmamızın kısıtlılıkları olarak sıralanabilir.

Sonuç

Çalışmamızda spot idrarda kalsiyum/ kreatinin oranı D vitamin eksikliği grubunda ortalama $0,08 \pm 0,06$ ve kontrol grubunda $0,09 \pm 0,07$ idi ($p=0,197$). D vitamin eksikliği grubu ile kontrol grubu arasında spot idrarda kalsiyum düzeyleri ve spot idrarda kalsiyum/ kreatinin oranları açısından istatistiksel fark saptanmadı. Vitamin D düzeyleri ile spot idrarda kalsiyum değerleri ($r=0,058$ ve $p=0,298$) ve vitamin D düzeyleri ile spot idrarda kalsiyum/ kreatinin oranları ($r=0,060$ ve $p=0,288$) arasında korelasyon saptanmadı. Bulgularımız spot idrarda ölçülen kalsiyum değerlerinin, vitamin D eksikliğini saptamada yararlı bir belirteç olabileceğiyle ilgili yeterli kanıt sunmasa da bu konuda daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışma 2019 yılında 2. İnönü İç Hastalıkları Kongresi'nde sözel sunum olarak takdim edilmiştir.

Kaynaklar

1. Holick MF. Vitamin D Deficiency, Medical Progress. N Eng J Med 2007;357(3):266-281.
2. Bischoff-Ferrari H, Giovannucci E, Willett S. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D form multiple health outcomes. Am J Clin Nutr 2006;84(1):18-28.
3. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? J Am Coll Cardiol 2008;52(24):1949-1956.
4. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, Kinkeldei J, Boehm BO, Weihrauch G, Maerz W. Independent association of low serum 25-hydroxy vitamin d and 1,25-dihydroxy vitamin d levels with all cause and cardiovascular mortality. Arch Intern Med 2008;168(12):1340-1349.
5. Foley KF, Boccuzzi L. Urine Calcium: Laboratory Measurement and Clinical Utility. Laboratory Medicine, Volume 41, Issue 11, November 2010, Pages 683-686, <https://doi.org/10.1309/LM9SO94ZNBHEDNTM>.
6. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C. Vitamin D deficiency and heart disease. Kidney International Supplements 2011;1:111-115.
7. Chertow GM, Plone M, Dillon MA. Hyperparathyroidism and dialysis vintage. Clin Nephrol 2000;54(4):295-300.
8. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxy vitamin D concentrations, and safety. Am J Clin Nutr 1999;69(5):842-856.

9. Van der Meer IM, Middelkoop BJ, Boeke AJ, Lips P. Prevalence of vitamin D deficiency among Turkish, Moroccan, Indian and sub-Sahara African populations in Europe and their countries of origin: an overview. *Osteoporos Int* 2011;22(4):1009-1921.
10. Sayed-Hassan R, Abazid N, Alourfi Z. Relationship between 25-hydroxy vitamin D concentrations, serum calcium, and parathyroid hormone in apparently healthy Syrian people. *Arch Osteoporos* 2014;9:176.
11. Kim SH, Oh MK, Namgung R, Park MJ. Prevalence of 25-hydroxy vitamin D deficiency in Korean adolescents: association with age, season and parental vitamin D status. *Public Health Nutr* 2014;17(1):122-130.
12. Aypak C, Yıkılkan H, Dicle M, Önder Ö, Görpelioğlu S. Erişkin Obez Hastalarda D vitamini Düzeyinin Vücut Kitle İndeksi ile İlişkisi. *Medical Bulletin of Haseki/ Haseki Tip Bulteni* 2013;51(3):95-98.
13. Sakamoto R, Jaceldo-Siegl K, Haddad E, Oda K, Fraser GE, Tonstad S. Relationship of vitamin D levels to blood pressure in a biethnic population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23(8):776-784.
14. Shamsian AA, Rezaee SA, Rajabiian M, Moghaddam HT, Saeidi M, Bahreini A. Study of the Vitamin D Levels in Patients Referred to Clinical Laboratories in Mashhad in 2015 and their relationship with the patients' lipid profiles. *Electron Physician* 2016;8(4):2269-2273.
15. Kim YL, Kim H, Kwon YE, Ryu DR, Lee MJ, Park KS, Ryu HJ, Park JT, Oh HJ, Han SH, Yoo TH, Kang SW. Association between vitamin D deficiency and anemia in patients with end stage renal disease: A cross-sectional study. *YonseiMed J* 2016;(5):1159-1164.
16. Monlezun DJ, Camargo CA Jr, Mullen JT, Quraishi SA. Vitamin d status and the risk of anemia in community-dwelling adults: results from the national health and nutrition examination survey 2001-2006. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(50):1799.
17. Serdar MA, Batu Can B, Kilercik M, Durer ZA, Aksungar FB, Serteser M, Coskun A, Ozpinar A, Unsal I. analysis of changes in parathyroid hormone and 25(OH) vitamin d levels with respect to age, gender and season: a data mining study. *J Med Biochem* 2017;36(1):73-83.
18. Letavernier E, Daudon M. Vitamin D, Hypercalciuria and Kidney Stones. *Nutrients* 2018 Mar 17;10(3):366. doi: 10.3390/nu10030366.



Design and Analysis Of Recombinant Vaccine Against *Clostridium Perfringens* Type A and Type E

Clostridium Perfringens Tip A ve Tip E'ye Karşı Rekombinant Aşı Tasarımı ve Analizi

Mostafa Norizadehtazekand¹

¹Zonguldak Bulent Ecevit University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Biotechnology, Zonguldak, Turkey.

Abstract

Objective: *Clostridium perfringens* (*C. perfringens*) is a spore-forming, anaerobic, gram positive, bacteria that found in environment, soils, foods, and in intestinal traces of humans or animals. However, vaccines being developed for use in animals have the potential to be developed for use in humans. This study was aimed to design and analysis of multi epitope vaccine against *C. perfringens* type A and E.

Material-Method: The B cell epitopes were predicted by IEDB (<https://www.iedb.org/>) and MCH Class II epitopes were predicted by Vaxign 2 Beta (<http://www.violinet.org/vaxign/>) and Propred-I 2003 (<http://crdd.osdd.net/raghava/propred1/>) web server.

Results: Physicochemical study of vaccine showed that the designed vaccine is 58.33 kDa. The half-life of candidate vaccine was found to be greater than 100 hours in mammalian cells, greater than 20 hours in yeast, and greater than 10 hours in *Escherichia coli*. The instability index of vaccine was 28.41 (<40), the aliphatic index was found to be 47.51, and the vaccine is soluble in water and is considered stable. The grand average of hydropathicity of candidate vaccine is -1.283, consequently, the vaccine is a hydrophilic protein and easily soluble in water. The result obtained from of ToxinPred and AllerTop revealed that the protein don't have toxic and allergenic effect on human and animal cells. PepCalc and ProtParam analysis showed that the vaccine doesn't have transmembrane helix in its structure, so no expression difficulties are expected in the development of the protein from recombinant DNA technology methods. The result obtained from docking analysis proved that the vaccine has maximum affinity to HLA-DRB1*0101 with the score of -660.73.

Conclusions: The result of this study showed that the candidate vaccine can be stimulate HLA-DRB1*0101 and other MCH Class II alleles.

Keywords: B Cell, *Clostridium Perfringens*, HLA-DRB10101, T-Cell, Vaccine.

Özet

Amaç: *Clostridium perfringens* (*C. perfringens*), çevrede, topraklarda, gıdalarda ve insanların veya hayvanların bağırsaklarında bulunabilen ve spor oluşturan, anaerobik ve gram pozitif bakteridir. Hayvanlarda kullanmak için geliştirilen aşılarda insanlar tarafından da kullanma potansiyeline sahip olabilir. Bu çalışmada, *C. perfringens* tip A ve E'ye karşı çoklu epitop aşısının tasarlanması ve analizi amaçlanmıştır.

Materyal-Metot: B hücresi epitopları IEDB (<https://www.iedb.org/>) ve MCH Class II epitopları ise Vaxign 2 Beta (<http://www.violinet.org/vaxign/>) ve Propred-I 2003 (<http://crdd.osdd.net/raghava/propred1/>) programın kullanarak tasarlanmıştır.

Bulgular: Elde edilen fizikokimyasal sonuçlara göre tasarlanan aşı 58,33 kDa ağırlığına sahip olmaktadır. Aday aşının yarılanma ömrü memeli hücrelerinde 100 saatin üzerinde, mayada 20 saatin üzerinde ve *Escherichia coli*'de 10 saatin üzerinde olduğu bulunmuştur. Aşının instabilite indeksi 28,41 (<40), alifatik indeks 47,51 olarak bulunmuştur, aşı suda çözünür ve stabil yapıya sahiptir. Aday aşının genel hidropatisitesi -1,283'tür, sonuç olarak aşı hidrofilik bir proteindir ve suda kolayca çözünür. ToxinPred ve AllerTop analizlerinden elde edilen sonuçlara göre tasarlanan aşı insan ve hayvan hücrelerinde toksik ve alerjenik etkiye sahip değildir. PepCalc ve ProtParam analizi sonucunda aşının yapısında transmembran sarmalının bulunmadığı ortaya çıkmıştır, bu nedenle aşının rekombinant DNA teknoloji yöntemlerinden geliştirilmesinde herhangi bir ekspresyon zorluğu beklenmemektedir. docking analizinden elde edilen sonuçlara göre aşı HLA-DRB1 * 0101'e -660,73 skoru ile maksimum afiniteye sahip olduğunu kanıtlamıştır.

Sonuç: Bu çalışmanın sonucu aday aşının HLA-DRB1*0101 ve diğer MCHII alellerini stimüle edebileceğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Aşı, B Hücre, *Clostridium Perfringens*, HLA-DRB1 0101, T-Hücre.

Introduction

Clostridium perfringens (*C. perfringens*, other name is *Bacillus welchii*) is a spore-forming, anaerobic, gram positive, bacteria that found in environment, soils, foods, and in intestinal traces of humans or animals. The bacteria is ranked as significant pathogens for humans or livestock (1, 2). In the United States of America the most important reasons of food poisoning is *C. perfringens*. The infections of this bacteria cause's tissue necrosis in human and animals. *C. perfringens* produces a toxin which name is *C. perfringens* toxin. It has role in gas gangrene and myonecrosis in infected tissues (3). *C. perfringens* is a most important cause of histotoxic infection in humans and animals. The disease initiating in the human and animal intestines for instance enterotoxemia and enteritis. There are five type of *C. perfringens* that produce four different toxins: alpha (α), beta (β), epsilon (ϵ) and iota (I) (4, 5)

The alpha toxin is essential virulence factor for *C. perfringens* which is lethal and has enzymatic activity (6). Alpha toxin hydrolyzes the phospholipids of cell membrane and it has important role in gas gangrene. The structure of Alpha toxin showed that the toxin is consisting of N-domain and C-domain. The toxin uses from C-domain for binding to host membrane lipid bilayer (7). Beside human *C. perfringens* causes yellow lamb disease in sheep. Beta toxin is produced by types B and type C of *C. perfringens* which has important role in central nervous signs and mucosal necrosis in domestic animals. The type B of bacteria and toxin causes disease in animals and human (necrosis effect in human cells). *C. perfringens* encodes a *cpb* gene (*C. perfringens* beta toxin) that translate a 336 amino acids peptide, and 27-amino acid of this protein is as signal peptide which removed through secretion(8). The disease of types B and type C initiates in intestine of host (The bacteria produces the toxin in the intestine), so the toxin into circulation and leads to death of infected host(9). Epsilon toxin is a pore forming toxin that causes oedema. It is produced by type B and type D of bacteria and causes fatal enterotoxemia. Iota toxin is an ADP (Adenosine diphosphate ribose) ribosyltransferase that binds to cell surface protein and subsequently translocates iota toxin into the cytosol of host cell (10). This results in inhibition of cell functions by actin filament depolymerization. The role of iota toxin as a virulence factor is unknown. In one report, iota toxin showed positive effects on adherence and colonization of *C. perfringens* type E by altering the enterocyte morphology and strongly inhibit intra-specific growth of other strains (11). The alpha-toxin is important role in human and animal disease. There are no licensed vaccines for use in humans and animals which protect against either gas gangrene. However, vaccines being developed for use in animals have the potential to be developed for use in humans.

This study was aimed to design and analysis of multi epitope vaccine against *C. perfringens* type A and E.

Material and Methods

In this study we selected five protein from Type A and Type E of *C. perfringens* and the vaccine was designed by sequences of that proteins.

The protein sequence of Chain A, *C. perfringens* Alpha toxin (Genbank: 1KHO_A), NlpC/P60 family protein (GenBank: KXA13795.1), cell wall anchor domain protein (GenBank: PZT51328.1), peptide chain release factor 2, and (GenBank: RQN18066.1), peptide chain release factor 3 (GenBank: RUR35220.1) was taken from NCBI.

Antigenic effect of these proteins were checked by VaxiJen server. The vaxiJen score proteins were above the threshold 0.4. Allergicity and Ctoxicity of the ptoeins were analyzed via AllerTop and ToxinPred webserver. We removed the part of proteins that were toxic for humans. The result obtained from AllerTop showed that the proteins don't have allergic potential for eukaryotic cells. Afterward, the epitopes of B cells were extracted by Immune Epitope Database analyzing software. IEDB (<https://www.iedb.org/>) utilizes an artificial neuron network for ensuring B-cell epitopes. In our research we selected epitopes that showed higher than 0.35 score. For prediction of T cell epitope (MCH Class II) we used from Vaxign 2 Beta (<http://www.violinet.org/vaxign/>) and Propred-I 2003 (<http://crdd.osdd.net/raghava/propred1/>) softwares. In these software's the epitopes were appraised for their binding affinity to different MCH Class II (dominant HLA II alleles) with P value of <0.05 were regarded as significant (12).

Antigenic effect of selected epitopes were checked using VaxiJen webserver (13). B cell and T cell epitopes were linked together by Lysine-Lysine (KK) amino acids linker and constructed a peptide chains. Afterward, the allergenicity, toxicity and antigenicity of multy-epitope vaccine were analyzed using AllerTop, ToxinPred, and VaxiJen softwares (14, 15).

This vaccine is designed for using in human and animals, and will be produce by recombinant DNA technology methods in future, for this reason we should check the solubility of the vaccine in human and *E.coli*. For this reason we used ProtParam web software to calculate of tendency of candidate vaccine to be soluble in human and *E.coli* as overexpression bacterial host cell (16). Aliphatic index, Molecular weight, Half-life, isoelectric index, and stability of designed vaccine investigated using PapCalc and ParatParam (17). Calculation of potential transmembrane helices was analyzed by Parabi software. So, 3D structure of our vaccine was was taken from Swiss-Model server. 3Drefine program was used to for refining of model of candidate vaccine. GDT-HA score, 3D refine score, GTD-TS, MolProbity, and RMSD score were taken from 3D refine program. The best model (high score) was chosen to Ramachandran analysis that was done Procheck online software (18). The server assigns to abnormal amino acids position which are in protein structure. The binding affinity of vaccine to MHC (HLA-DRB1*0101) investigated via HEX protein protein docking web server. Firstly, 3D structure of MCH Class II (HLA-DRB1*0101 that is one of predominant allele was taken from protein data bank (<http://www.rcsb.org/structure/5V4N>). Hex protein protein docking software calculates the energy which is needed to protein ligand docking (http://hex.loria.fr/manual800/hex_manual.pdf). In this study to ensure the validity of the work we used the 3D structure of human serum albumin as

negative control and calculated the affinity of the protein to HLA-DRB1*0101(19). The vaccine is most effective if it is recognized by other MHCII, for this reason we used from EPIDOCK for checking of the affinity of candidate vaccine to others MCH Class II types.

Results

B cell epitopes of *C. perfringens* vaccine were predicted by IEDB (Epitopes higher than 0.35 threshold) and for prediction of T cell epitopes we used from Vaxign (P-values <0.05 were chosen). The antigenic effect of selected epitopes of candidate vaccine was analyzed using VaxiJen, the result from VaxiJen showed that atigenic score of our vaccine is 1.023, the score revealed that the vaccine can be stimulate immune system (Figure 1).

The allergenicity and toxicity of vaccine evaluated by ToxinPred and Allertop web server. The obtained from software showed that the vaccine don't have toxic and allergic effect on our cells (Figure 2 and 3).

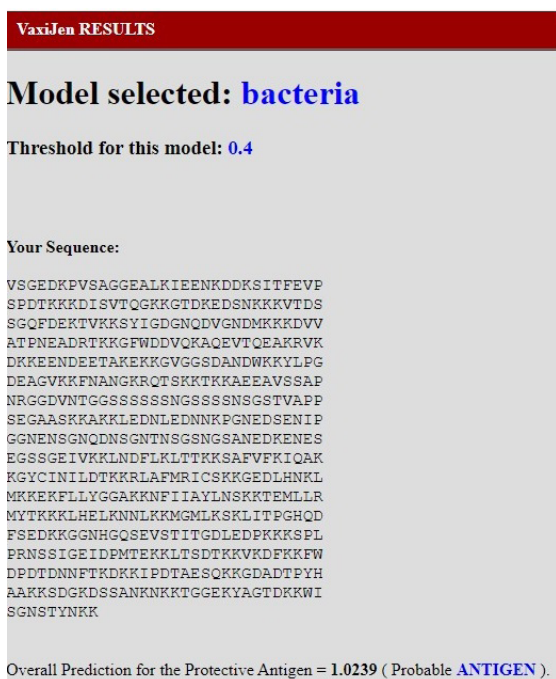


Figure 1. VaxiJen analysis of *Clostridium perfringens* vaccine

VSGEDKPVSAAGGALKIEENKDDKSITFEVPSDPDTKKKDISVTQGGKGTDKEDSNKKKVT

Peptide Sequence	SVM score	Prediction	Hydrophobicity	Hydrophaticity	Hydrophilicity	Charge	Mol wt
VSGEDKPVSA	-1.12	Non-Toxin	-0.15	-0.43	0.61	-1.00	988.19
SGEDKPVSA	-1.16	Non-Toxin	-0.19	-0.89	0.76	-1.00	946.11
GEDKPVSA	-1.19	Non-Toxin	-0.15	-0.85	0.73	-1.00	916.09
EDKPVSA	-1.19	Non-Toxin	-0.23	-1.16	1.03	-2.00	988.15
DKPVSA	-1.25	Non-Toxin	-0.14	-0.63	0.68	-1.00	930.11
KPVSA	-1.30	Non-Toxin	-0.02	0.10	0.20	0.00	928.19
PVSA	-1.49	Non-Toxin	-0.02	0.10	0.20	0.00	928.19
VSA	-1.33	Non-Toxin	0.06	0.71	0.02	0.00	944.24
SAGGALKIE	-1.15	Non-Toxin	-0.05	-0.06	0.47	-1.00	974.22
AGGALKIEE	-0.98	Non-Toxin	-0.09	-0.33	0.74	-2.00	1016.26
GGEALKIEE	-1.06	Non-Toxin	-0.18	-0.86	0.81	-2.00	1059.29
GEALKIEEK	-0.90	Non-Toxin	-0.30	-1.21	1.11	-1.00	1130.41
EALKIEEKD	-0.96	Non-Toxin	-0.39	-1.52	1.41	-2.00	1188.44
ALKIEEKDD	-0.82	Non-Toxin	-0.40	-1.52	1.41	-2.00	1174.41
LKIEEKDDK	-0.85	Non-Toxin	-0.54	-2.09	1.76	-1.00	1231.51

Figure 2. Prediction of toxicity of *clostridium perfringens* vaccine

Physicochemical study of designed vaccine showed that the molecular weight of vaccine is 58.33 kDa with 534 amino acids. The half-life time of *C. perfringens* vaccine was found to be greater than 100 hours in mammalian cells, greater than 20 hours in yeast and greater than 10 hours in *Escherichia coli*. The instability index (II) of candidate vaccine calculated as 28.41 (which is less than 40), the data obtain from ProtParam showed that the vaccine was stable. Beside that ProtParam showed that the Aliphatic index of vaccine is 47.51, the result obtained from aliphatic index analysis revealed that the vaccine is thermostable. The hydropathicity index of candidate vaccine was -1.283, the score revealed that the vaccine is a hydrophilic protein and easily dissolve in water.

The result obtained from PepCalc analysis showed that the vaccine don't have transmembrane helix and it can be clone and express in *E.coli*. The transmembrane helix of vaccine is 29.85% (Figure 4).

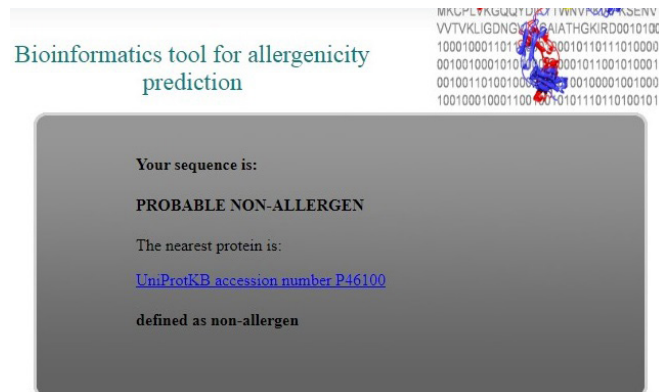


Figure 3. Prediction of allergenicity of *clostridium perfringens* vaccine

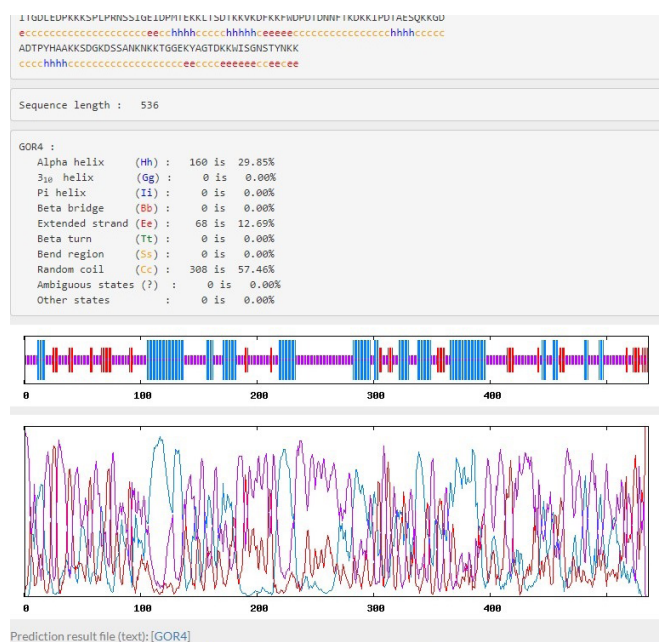


Figure 4. Secondary structure of *clostridium perfringens* vaccine

In this research we used from Swiss Model web server to drawing of 3D structure of multi epitope vaccine (Figure 5), then the 3D structure of vaccine was refined by 3D refine server. The result obtained from 3D refine analysis showed that the 3D refine score of vaccine was 2910, the GTD-TS (similarity score) score of vaccine was 1.000, the GDT-HA score (similarity score) was 1.000, the RMSD (deviation score) score was 0.212, the Molprobity score (physical realism score) was 2.383 and RWplus (potential energy) was -3726 (Figure 6).



Figure 5. 3D model of *clostridium perfringens* vaccine

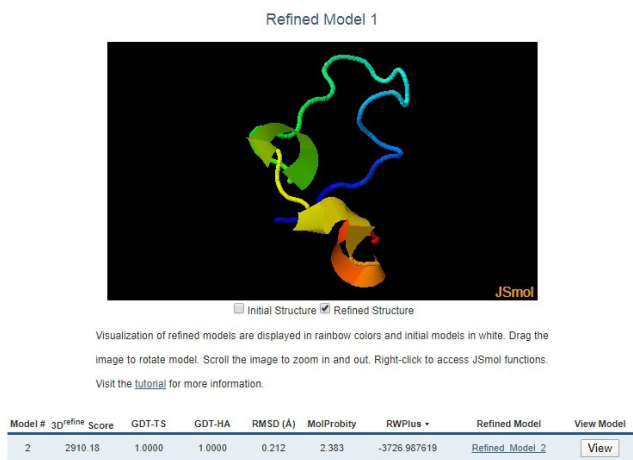


Figure 6. 3D refinement model of *clostridium perfringens* vaccine

Ramachandran plot showed that 86.7% of amino acids are in ideal regions, 13.3% in allowed regions and 0% of amino acids is in non-ideal regions (Figure 7). The Ramachandran plot proved the high quality structure of candidate vaccine.

HLA-DRB1*0101 one of predominant allele of MHCII, for this reason we investigated the affinity of vaccine to this MHC. Also, human serum albumin was selected as negative control and affinity of human serum albumin to HLA-DRB1*0101 was investigated via Hex. The result of docking analysis revealed that the candidate vaccine has maximum affinity to HLA-DRB1*0101 with the score of -660.73 whereas the affinity of negative control to HLA-DRB1 was -65.30 (Figure 8). Beside that we used from another docking software to investigate the affinity of our designed vaccine to all of MHCII alleles. The result obtained EPIDOCK showed that our vaccine has high affinity to GEDKPVSAAG epitope with the score of 0.305, EALKIEENK epitope with the score of 0.407, KDDKSITFE epitope with the score of 0.437, KSITFEVPS epitope with the score of 0.357, TFEVPSPTD epitope with the score of 0.363, and TKKKDISVT epitope with the score of 0.669 (Figure 9). The result of this study showed that the candidate vaccine can be stimulate HLA-DRB1*0101 and other types MHCII.

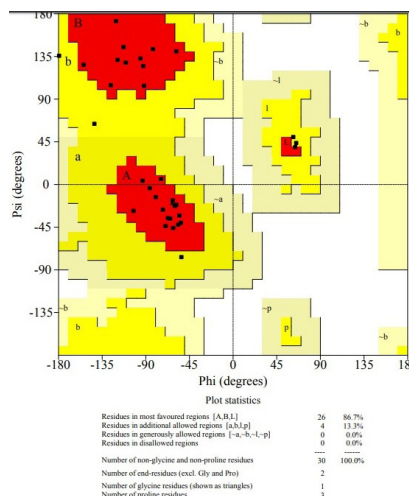


Figure 7. The ramachandran plot of *clostridium perfringens* vaccine

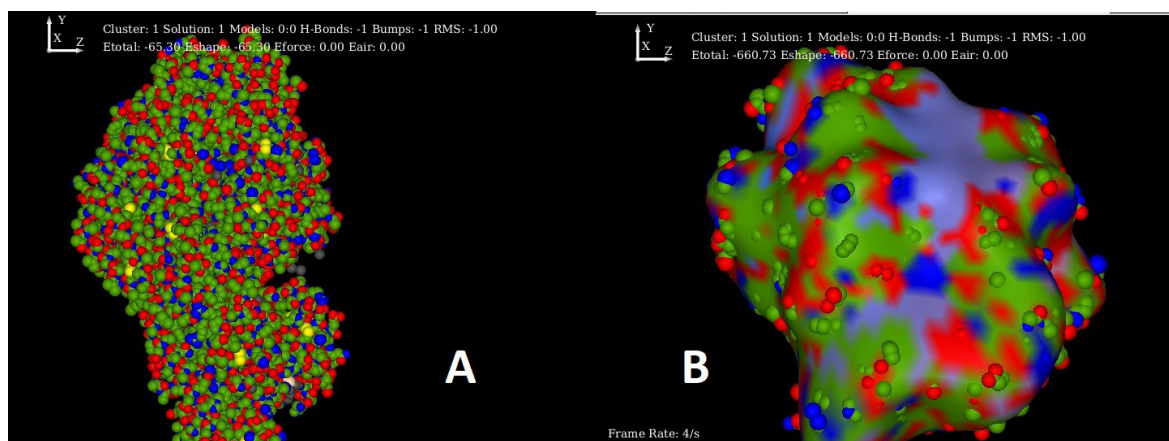


Figure 8. Molecular docking of HLA-DRB1*0101 with *clostridium perfringens* vaccine (A) and human serum albumin (B)

Name	Position	Sequence	DRB1*0101
0		Binders have score above or equal to the threshold given in this row.	0.3
seq_44449	3	GEDKPVSA	0.305
seq_44449	13	EALKIEENK	0.407
seq_44449	21	KDDKSITFE	0.437
seq_44449	24	KSITFEVPS	0.357
seq_44449	27	TFEVSPDPT	0.363
seq_44449	35	TKKKDISVT	0.669
seq_44449	37	KKDISVTQG	0.466
seq_44449	43	TQGKKGTDK	0.459
seq_44449	54	SNKKKVTDS	0.476
seq_44449	55	NKKKVTDS	0.471
seq_44449	58	KVTDSGQF	0.371
seq_44449	63	SGQFDEKTV	0.699
seq_44449	66	FDEKTVKKS	1.053
seq_44449	69	KTVKKS YIG	0.494

Figure 9. Molecular docking of HLA-DRB1*0101 with *clostridium perfringens* vaccine

Discussion

In this research we used the sequence of five protein sequence of *C. perfringens* type A and Type E for designing of multi epitope vaccine. The researcher were used bioinformatics software's and web servers to design and investigate the properties of the vaccine. The antigenic score of vaccine was 1.023, high antigenic score of different epitopes simply recognized by T-cells and B-cell, the peptides with antigenic properties are necessary to raise the immune responses. As suggested by the antigenicity analysis by VaxiJen, the vaccine candidate seemed to be effective against *C. perfringens*.

The significant evidences were established (secondary structure and physicochemical characters of designed vaccine) by Procheck, ProtParam and Parabi web servers. Physicochemical study of our designed vaccine revealed that the designed vaccine has a molecular weight of 58.33 kDa. Proteins that having <110 kDa molecular weight are suitable vaccine(20). The instability index of vaccine was 28.41 that is fewer than 40, consequently the vaccine is stable. The abundance of random coils in our candidate vaccine confirmed the higher stability of that protein (15, 21). The prediction of half-life of proteins is one of important challenge in vaccine design(22). The half-life time of *C. perfringens* vaccine was found to be greater than 100 hours in mammalian cells, greater than 20 hours in yeast and greater than 10 hours in *Escherichia coli*. The vaccine has high alphaltic index value, this score revealed that the vaccine is thermostable, consequently can be used in endemic and other area(23).

The 3D refines structure of candidate vaccine that was drawn by 3D refine server was acceptable.

Because the 3D refine score of vaccine was high (2910) and the GTD-TS score of vaccine was 1.000. Ramachandran analysis of vaccine revealed that greatest of amino acids are in favoured regions and 0% of residues are in outlier region, the result of Ramachandran plot proved that the quality of protein structure is satisfactory (16).The result of this study showed that our designed vaccine has the strongest affinity to HLA-DRB1*0101 and other MHC alleles.

Conclusion

The result of this study proved that the vaccine has appropriate structure and docking analysis showed that the vaccine is stable in human and animal cell and can activate humoral and cellular immune responses against of *C. perfringens* type A and Type E. The vaccine can be cloned and purified in *E.coli*, which should be tested in model animals to prove its effectivity.

References

1. McClane B, Uzal F, Miyakawa M, Lyerly D, Wilkins T. The Enterotoxin 644 Clostridia. 2006.
2. Li J, Adams V, Bannam TL, Miyamoto K, Garcia JP, Uzal FA, et al. Toxin plasmids of *Clostridium perfringens*. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2013;77(2):208-33.
3. Awad MM, Bryant AE, Stevens DL, Rood JI. Virulence studies on chromosomal α -toxin and Θ -toxin mutants constructed by allelic exchange provide genetic evidence for the essential role of α -toxin in *Clostridium perfringens*-mediated gas gangrene. *Molecular microbiology.* 1995;15(2):191-202.
4. Fernández Miyakawa ME, Uzal FA. Morphologic and physiologic changes induced by *Clostridium perfringens* type A α toxin in the intestine of sheep. *American journal of veterinary research.* 2005;66(2):251-5.
5. Songer JG. Clostridial diseases of small ruminants. 1998.
6. Bryant AE, Chen RY, Nagata Y, Wang Y, Lee C, Finegold S, et al. Clostridial Gas Gangrene. I. Cellular and Molecular Mechanisms of Microvascular Dysfunction Induced by Exotoxins of *Clostridium perfringens*. *The Journal of infectious diseases.* 2000;182(3):799-807.
7. Naylor CE, Eaton JT, Howells A, Justin N, Moss DS, Titball RW, et al. Structure of the key toxin in gas gangrene. *Nature Structural & Molecular Biology.* 1998;5(8):738.
8. Sakurai J, Nagahama M, Oda M. *Clostridium perfringens* alpha-toxin: characterization and mode of action. *Journal of biochemistry.* 2004;136(5):569-74.
9. Nagahama M, Yamaguchi A, Hagiya T, Ohkubo N, Kobayashi K, Sakurai J. Binding and internalization of *Clostridium perfringens* iota-toxin in lipid rafts. *Infection and immunity.* 2004;72(6):3267-75.
10. Richard JF, Mainguy G, Gibert M, Marvaud JC, Stiles BG, Popoff MR. Transcytosis of iota-toxin across polarized CaCo-2 cells. *Molecular microbiology.* 2002;43(4):907-17.
11. Redondo LM, Carrasco JMD, Redondo EA, Delgado F, Miyakawa MEF. *Clostridium perfringens* type E

- virulence traits involved in gut colonization. *PloS one*. 2015;10(3):e0121305.
12. Dikhit MR, Kumar A, Das S, Dehury B, Rout AK, Jamal F, et al. Identification of potential MHC Class-II-restricted epitopes derived from *Leishmania donovani* antigens by reverse vaccinology and evaluation of their CD4⁺ T-cell responsiveness against visceral leishmaniasis. *Frontiers in immunology*. 2017;8:1763.
13. Doyle MP, Buchanan RL. *Food microbiology: fundamentals and frontiers*: American Society for Microbiology Press; 2012.
14. Dimitrov I, Bangov I, Flower DR, Doytchinova I. AllerTOP v. 2—a server for in silico prediction of allergens. *Journal of molecular modeling*. 2014;20(6):2278.
15. Gupta S, Kapoor P, Chaudhary K, Gautam A, Kumar R, Raghava GP, et al. In silico approach for predicting toxicity of peptides and proteins. *PloS one*. 2013;8(9):e73957.
16. Shey RA, Ghogomu SM, Esoh KK, Nebangwa ND, Shintouo CM, Nongley NF, et al. In-silico design of a multi-epitope vaccine candidate against onchocerciasis and related filarial diseases. *Scientific reports*. 2019;9(1):4409.
17. Khan A, Junaid M, Kaushik AC, Ali A, Ali SS, Mehmood A, et al. Computational identification, characterization and validation of potential antigenic peptide vaccines from hrHPVs E6 proteins using immunoinformatics and computational systems biology approaches. *PloS one*. 2018;13(5):e0196484.
18. Shahsavani N, Sheikha MH, Yousefi H, Sefid F. In silico Homology Modeling and Epitope Prediction of NadA as a Potential Vaccine Candidate in *Neisseria meningitidis*. *International journal of molecular and cellular medicine*. 2018;7(1):53.
19. Jain A, Tripathi P, Shrotriya A, Chaudhary R, Singh A. In silico analysis and modeling of putative T cell epitopes for vaccine design of Toscana virus. *3 Biotech*. 2015;5(4):497-503.
20. Dar HA, Zaheer T, Shehroz M, Ullah N, Naz K, Muhammad SA, et al. Immunoinformatics-Aided Design and Evaluation of a Potential Multi-Epitope Vaccine against *Klebsiella Pneumoniae*. *Vaccines*. 2019;7(3):88.
21. Guruprasad K, Reddy BB, Pandit MW. Correlation between stability of a protein and its dipeptide composition: a novel approach for predicting in vivo stability of a protein from its primary sequence. *Protein Engineering, Design and Selection*. 1990;4(2):155-61.
22. Jensen H, Aspino SI. *Serum stability of peptides. Peptide-based drug design*: Springer; 2008. p. 177-86.
23. Meza B, Ascencio F, Sierra-Beltrán AP, Torres J, Angulo C. A novel design of a multi-antigenic, multistage and multi-epitope vaccine against *Helicobacter pylori*: an in silico approach. *Infection, Genetics and Evolution*. 2017;49:309-17.
24. Hex protein protein docking [internet]. [cited 2020 Jan 12]. http://hex.loria.fr/manual800/hex_manual.pdf.
25. Diphtheria [internet]. [cited 2020 Jan 02]. Protein Data Bank [internet]. [cited 2020 Jan 13]. <http://www.rcsb.org/structure/5V4N>.
26. Diphtheria [internet]. [cited 2020 Jan 02]. <https://en.wikipedia.org/wiki/Diphtheria>
27. Centers for Disease Control and Prevention. Diphtheria [internet]. [cited 2020 Jan 02]. <https://www.cdc.gov/diphtheria/about/index.html>
28. Centers for Disease Control and Prevention. Diphtheria [internet]. [cited 2020 Jan 05]. <https://www.cdc.gov/diphtheria/about/symptoms.html>
29. Medical New Today. Diphtheria [internet]. [cited 2020 Jan 02]. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/159534.php>
30. NCBI. Chain B, Diphtheria Toxin [internet]. [cited 2020 Jan 02]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/4AE1_B.



Comparison Of Piecewise Regression and Polynomial Regression Analyses In Health and Simulation Data Sets

Simülasyon ve Sağlık Veri Setlerinde Parçalı Regresyon ile Polinom Regresyon Analizlerinin Karşılaştırılması

Buğra Varol¹, İmran Kurt Ömürlü², Mevlüt Türe²

¹Aydın Adnan Menderes University, Institute of Health Sciences, Division of Biostatistics, Aydın, Turkey.

²Aydın Adnan Menderes University, Medical Faculty, Division of Biostatistics, Aydın, Turkey.

Abstract

Objective: Piecewise regression, which one or more pieces are combined in breakpoints, is widely used as a statistical technique. It was aimed to compare piecewise regression analyses and polynomial regression analysis using both simulated data and real data sets.

Material-Method: In the application step of the study, algorithms were created by using R software for simulation practice. Polynomial and piecewise regression analysis methods were compared using data sets with n=100 units and 1000 times running simulation. Additionally, estimation performances of piecewise and polynomial regression were built by using the data sets which contained in the number of tuberculosis cases according to age in 2010 year and the number of measles cases from 1970 to 2015 years in Turkey were compared according to the coefficient of determination (R^2), mean square error (MSE), Akaike information criteria (AIC) and Bayes information criteria (BIC).

Results: It was found that there was a significant difference between all of the polynomial and piecewise regression models ($p<0.001$). R^2 values of piecewise regression models were higher than polynomial regression models; MSE, AIC and BIC values were observed to be lower. According to the result of both simulation and real data set applications, piecewise regression models which were generated according to optimal knots were found to have better estimation performance than polynomial regression models according to R^2 , MSE, AIC and BIC criteria.

Conclusions: This study revealed that data analysis with piecewise regressions having optimal knots provided superiority statistically, although polynomial regression methods are preferred in the field of health studies mostly.

Keywords: Piecewise Regression, Simulation, Tuberculosis, Measles, Knot.

Özet

Amaç: Bir veya daha fazla parçanın kırılma noktalarında birleştirildiği parçalı regresyon, istatistiksel bir teknik olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu çalışmada hem simülasyon verisi hem de gerçek veri setleri kullanılarak tek değişkenli polinom regresyon analizi ile karesel ve kübik parçalı regresyon analizlerinin karşılaştırılması hedeflendi.

Materyal-Metot: Çalışmanın uygulama basamağında R yazılım programı kullanılarak simülasyon uygulaması için algoritmalar yazıldı. Polinom ve sürekli parçalı regresyon analiz yöntemlerinin karşılaştırılması n=100 birimlik veri setleri için 1000 tekrarlı simülasyon ile gerçekleştirildi. Ayrıca Türkiye’de 2010 yılındaki tüberküloz vaka sayılarını içeren tüberküloz veri seti ile Türkiye’deki 1970-2015 yılları arasındaki kızamık vaka sayılarını içeren kızamık veri setleri kullanılarak oluşturulan polinom ve parçalı regresyon modellerinin tahmin performansları; belirleme katsayısı (R^2), hata kareler ortalaması (HKO), Akaike bilgi kriteri (ABK) ve Bayes bilgi kriteri (BBK) değerlerine göre karşılaştırıldı.

Bulgular: Tüm polinom ve parçalı regresyon modellerinin R^2 , HKO, ABK ve BBK değerleri bakımından performansları istatistiksel olarak birbirinden farklı bulundu ($p<0,001$). Parçalı regresyon modellerinin R^2 değerlerinin polinom regresyon modellerine göre daha yüksek; HKO, ABK ve BBK değerlerinin ise daha düşük olduğu gözlemlendi. Gerçek veri setleri ile yapılan uygulamalarda en uygun dönüm noktalarına göre oluşturulan tüm parçalı regresyon modellerinin R^2 değerlerinin polinom regresyonlardan daha yüksek; HKO, ABK ve BBK değerlerinin ise daha düşük olduğu belirlendi. Oluşturulan parçalı regresyon modellerinin veri setlerini polinom regresyonlara göre daha iyi tahmin ettiği belirlendi.

Sonuç: Sağlık alanında yapılan çalışmaların çoğunda polinom regresyon yöntemlerinin tercih edilmesine rağmen bu çalışma ile en uygun dönüm noktalı parçalı regresyonlarla veri analizinin istatistiksel açıdan üstünlük sağladığı uygulamalarla ortaya konmuştur.

Anahtar kelimeler: Parçalı Regresyon, Simülasyon, Tüberküloz, Kızamık, Dönüm noktası.

Introduction

Scientific studies in the field of health, polynomial regression models are used in addition to the linear regression models which are widely used for examining the relationship between the dependent and independent variables (1-4). However, if the point distribution of the relationship between dependent and independent variables shows deviations that cannot be expressed by polynomial regression models, the distribution of these models is reduced. In such cases, piecewise regression models are used (4-6). Examination of point distribution with piecewise regressions provides the researcher with possibilities to deal with low-level polynomials, to estimate for any interval of the independent variable, to obtain more flexible curves and to easily model complex distributions that cannot be explained by the known models according to the optimal knots (7, 8).

Polynomials that form piecewise functions can easily be combined in computer programs. Therefore, the use of piecewise polynomials is suitable for predicting particularly the experimental data or modelled curves (9, 10).

This work aims to compare the performances of quadratic and cubic piecewise regression analyses and univariate polynomial regression analysis using simulation data. Moreover, performances of quadratic, cubic piecewise regression and univariate polynomial regression were compared using 2010 tuberculosis data set and from 1970 to 2015 measles data set in Turkey. The performance of the generated models evaluated according to the coefficient of determination (R^2), mean square error (MSE), Akaike information criterion (AIC) and Bayesian information criterion (BIC).

Material and Methods

Piecewise Regression

"Piecewise regression" refers to the examination of point distributions of dependent and independent variables divided into pieces at specific points called knot (6, 11-13).

It may not always be appropriate to estimate a large number of (x,y) data points in a data set in the form of $\{(x_i; y_i): i=1, \dots, n\}$ with a single curve. As the number of points increases, deviations from the point distribution will also increase and estimation power of the generated model will be lower since the degree of polynomial representing the relation between x and y will increase too (14, 15). The piecewise regression approach is recommended for such cases. Piecewise regression is based on the principle involving a division of the data sets at specified intervals and an method in each interval with polynomials of an appropriate degree (4, 11, 16). If the knot is determined by the researcher at the beginning of the trial, such knots are called "fixed knots". If it is not previously known and is determined by examining the point distribution obtained through the research, such knots are called the "variable knots" (17-19). The functions formed between the knots starting from the first knot are polynomials in the d'th degree (20, 21). Determination of location and number of a knot is closely related to the shape of the distribution. The approximate location and number of knots in piecewise

regressions can usually be detected by visual inspection (22). Visual inspection of point distribution gives essential clues to the researcher about the division form to be applied, how a function (quadratic or cubic) will be used and how many pieces of point distribution will be examined (4, 23).

It is important to note that the areas with sudden directional changes are the possible knot regions. Furthermore, the function to be used in the division also determine the point at which the knot or points will be formed in the point distribution (7, 19).

"+" Functions

The "+" functions are commonly used to create piecewise regressions. The regression models can be divided into pieces according to the knots determined by the functions "+". A function "+" expressed by $(x-t)_+$, t being the knot, and (x-t) being the independent variable of piecewise function, is defined as follows:

$$(x - t)_+ = \begin{cases} x - t, & x > t \\ 0, & x \leq t \end{cases}$$

If x is less than or equal to knot point t, then function equals to 0. Otherwise, the function is equal to (x-t). Thus, an expression given by the function "+" does not affect the part of the piecewise regression model before the corresponding knot (24-26).

Piecewise Regression Models

It is called to be "continuous piecewise regression" when different regions of point distributions show the distributions in respect of the same function or different functions, the case where functions created before and after any specified knot gives the same "y_i" value at this knot (11, 16, 27).

Each part that forms the piecewise regression has a unique fixed-term causing discontinuity. The coefficients that impair continuity can be removed from the model by applying continuity constraints into the piecewise regression model. The general form of piecewise regression without any restrictions is as follows (25, 26, 28, 29).

$$S(x_i) = y_i = \sum_{j=0}^k b_{0j}x_i^j + \sum_{l=1}^m \sum_{v=0}^d b_{lv}(x_i - t_l)_+^v + e_i \quad i = 1, 2, \dots, n$$

In this equation; x represents the value of the independent variable, t is the knot value, b_{0j} is the regression coefficient, b_{lv} is the regression coefficient of the function "+", k is the degree of the independent variable, d is the degree of the function "+", e is the error term, m is the number of knots, and n is the sample unit number (25).

The piecewise regression equation given in the general form above can also be expressed as:

$$S(x_i) = b_{00} + b_{01}x_i + \dots + b_{0k}x_i^k + [b_{10}(x_i - t_1)_+^0 + b_{11}(x_i - t_1)_+^1 + b_{12}(x_i - t_1)_+^2 + \dots + b_{1d}(x_i - t_1)_+^d] + [b_{20}(x_i - t_2)_+^0 + b_{21}(x_i - t_2)_+^1 + b_{22}(x_i - t_2)_+^2 + \dots + b_{2d}(x_i - t_2)_+^d] + \dots + [b_{m0}(x_i - t_m)_+^0 + b_{m1}(x_i - t_m)_+^1 + b_{m2}(x_i - t_m)_+^2 + \dots + b_{md}(x_i - t_m)_+^d] + e_i$$

This equation is constrained by applying continuity constraints and $b_{10}, b_{20}, \dots, b_{m0}$ the constants can be removed from the model. So the model becomes continuous (25, 28, 30).

$$S(x_i) = b_{00} + b_{01}x_i + \dots + b_{0k}x_i^k + [b_{11}(x_i - t_1)_+ + b_{12}(x_i - t_1)_+^2 + \dots + b_{1d}(x_i - t_1)_+^d] \\ + [b_{21}(x_i - t_2)_+ + b_{22}(x_i - t_2)_+^2 + \dots + b_{2d}(x_i - t_2)_+^d] + \dots \\ + [b_{m1}(x_i - t_m)_+ + b_{m2}(x_i - t_m)_+^2 + \dots + b_{md}(x_i - t_m)_+^d] + e_i$$

Simulation Applications

Two different simulation algorithms were performed in this study. These algorithms have some differences in the data generation phase. The comparison of polynomial and continuous piecewise regression analysis methods was performed according to R^2 , MSE, AIC, and BIC values that were calculated after the simulation of $n=100$ with 1000 runs. Descriptive statistics were specified as median (25th-75th percentiles). The data was analyzed using the base and stats packages in R software.

Second Degree Simulation Application:

Independent variable, one knot and error term were randomly derived from $x \sim U(1,100)$, $t \sim U(40,60)$, $e \sim U(-15,15)$ distributions, respectively.

Then the independent variable $z=x-t$ and the dependent variable $y=-10+15*x-0.22*x^2+15*z+0.07*z^2-e$ were generated.

The quadratic regression model was estimated by the least square method (LSM) and the R^2 , MSE, AIC and BIC values of this model were calculated.

The LSM method was used to estimate a piecewise regression model including two partial pieces in quadratic+quadratic structure divided into two according to the knot t , the first piece being formed only with the variable x , and the second piece being formed with the variables x and z . The R^2 , MSE, AIC and BIC values of the model were calculated.

Third Degree Simulation Application:

Independent variable, two different knots and error term were randomly derived from the distributions $x \sim U(1,100)$, $t_1 \sim U(30,50)$, $t_2 \sim U(51,70)$, $e \sim U(-4,4)$, respectively.

Then the independent variables $z_1=x-t_1$, $z_2=x-t_2$ and the dependent variable $y=-10+7*x-0.2*x^2+0.0012*x^3+5.2*z_1-0.02*z_1^2+0.00009*z_1^3-2*z_2+0.01*z_2^2-0.00009*z_2^3-e$ were generated.

The cubic regression model was estimated by the LSM method and the R^2 , MSE, AIC and BIC values of this model were calculated.

A piecewise regression model with two partial pieces in quadratic+cubic structure divided into two according to the knot t_1 , the first part is formed only with the variable x and the second part being formed with the variables x and z_1 , was estimated by the LSM method. The R^2 , MSE, AIC and BIC values of the model were calculated.

Knot $t_3 = \frac{t_1+t_2}{2}$ and the independent variable $z_3=x-t_3$ were created to estimate a piecewise regression model with two partial pieces in a cubic+cubic structure.

t_3 was determined as the knot and a piecewise regression model with two partial pieces in a cubic+cubic structure was estimated by the LSM method. The first part is formed only with the variable x ; the second part is built with the variables x and z_3 in the generated model. The R^2 , MSE, AIC and BIC values of the model were calculated.

A piecewise regression model with two partial pieces in cubic+cubic structure divided into two pieces according to the knot 3, the first piece being formed only with the variable x and the second part being formed with the variables x and z_3 , was estimated by the LSM method. The R^2 , MSE, AIC and BIC values of the model were calculated.

Real Data Applications

Tuberculosis Data Set:

The 2010 tuberculosis data set used in the study was retrieved from the study called "The Battle of Tuberculosis in Turkey 2012 Report" by the Turkish Public Health Institution (<https://hsgm.saglik.gov.tr>). The data set consists of 96 units and contains total tuberculosis cases according to age values ranging from 0-99. In order to create regression models, the total number of cases was taken as the dependent variable (y); age variable was taken as an independent variable (x) from this data set.

Measles Data Set:

The measles data set used in the study was retrieved from the webpage on "The Statistical Data of the Department of Vaccine-Preventable Diseases" on the website of the Turkish Public Health Institution (<https://hsgm.saglik.gov.tr>). The data set consists of 46 units and contains measles cases ranging from 1970 to 2015. In order to create regression models, the number of cases variable (y) was taken as the dependent variable and time variable (x) was taken as an independent variable from this data set.

Results

Simulation Results

In the study conducted with the data derived from the second degree, it was observed that none of the R^2 , MSE, AIC and BIC values were normally distributed according to the quadratic regression model. According to the piecewise regression model in quadratic+quadratic structure, only R^2 value was not normally distributed; MSE, AIC and BIC values were found to be normally distributed. For this reason, the Mann-Whitney U test was used to compare differences between formed models in terms of the R^2 , MSE, AIC and BIC values in simulation with second-degree derived data. The models were found statistically different with respect to these values ($p<0.001$). As shown in Table 1, the piecewise regression model in quadratic+quadratic structure has higher R^2 value and lower MSE, AIC and BIC values. In the study conducted with the data derived from the third degree, it was observed that R^2 and MSE values were not normally distributed and AIC and BIC values were normally distributed. According to the piecewise regression model in quadratic+cubic structure, none of the R^2 , MSE, AIC and BIC values were normally distributed. According to the cubic+cubic structure

in piecewise regression model, it was determined that only MSE value was not normally distributed, R², AIC and BIC values were normally distributed. For this reason, the Kruskal-Wallis test was used to compare differences between formed models in terms of the R², MSE, AIC and BIC values in simulation with third-degree derived data. The models were found statistically different with respect to these values. (p<0.001). In addition, as a result of multiple comparisons, it was concluded that all models are statistically different from each other with respect to R², MSE, AIC and BIC values (p<0.001 for comparison of all regression models). Piecewise regression models were found to have higher values of R² and lower values of MSE, AIC and BIC. The highest R² value was found in quadratic+cubic regression model, and the lowest values of MSE, AIC and BIC were also found in quadratic+cubic regression model (Table 2).

Table 1. Descriptive statistics and comparison results of R², MSE, AIC and BIC values of quadratic and piecewise regression models (quadratic+quadratic)

Criteria	Model		p
	Quadratic	Quadratic+Quadratic	
R ²	0.82 (0.65-0.93)	0.98 (0.97 - 0.99)	<0.001
MSE	876.32 (760.00-1050.96)	71.30 (67.02 - 76.45)	<0.001
AIC	969.36 (955.12 - 987.54)	722.48 (716.30 - 729.45)	<0.001
BIC	979.78 (965.54-997.96)	738.11 (731.93-745.08)	<0.001

Table 2. Descriptive statistics and comparison results of R², MSE, AIC and BIC values of cubic regression model and piecewise regression models (quadratic+cubic and cubic+cubic)

Criteria	Model			p
	Cubic	Quadratic+Cubic	Cubic+Cubic	
R ²	0.77 (0.69 - 0.85)	0.97 (0.96 - 0.98)	0.96 (0.95 - 0.97)	<0.001
MSE	60.14 (52.24 - 70.59)	7.68 (6.88 - 8.72)	9.74 (8.53 - 11.4)	<0.001
AIC	703.46 (689.37 - 719.47)	501.62 (490.59 - 514.39)	527.44 (514.18 - 543.15)	<0.001
BIC	716.47 (702.40 - 732.50)	519.85 (508.83 - 532.63)	548.28 (535.02 - 564.00)	<0.001

Table 3. Quadratic and cubic regression parameter estimates

Variable	Model							
	Quadratic				Cubic			
	b	s _b	t	p	b	s _b	t	p
Constant	60.42	20.6	2.93	0.004	-44.39	21.2	-2.09	0.04
x	10.53	1	10.51	<0.001	24.13	1.94	12.42	<0.001
x ²	-0.13	0.01	-12.58	<0.001	-0.49	0.05	-10.24	<0.001
x ³					0.003	0.0003	7.66	<0.001

Tuberculosis Data Set Application Results

The quadratic and cubic models were examined in polynomial and piecewise regression as the distribution of the number of cases according to age was more appropriate for the cubic structure in the tuberculosis data set.

Model Estimation By Polynomial Regressions:

Created quadratic and cubic regression equations to estimate the age-related tuberculosis cases were estimated by the LSM method.

According to the results, quadratic and cubic regression models were found statistically significant (For quadratic model: F=101; df₁=2, df₂=93; p<0.001; for cubic model: F=128; df₁=3, df₂=92; p<0.001). Additionally, all coefficients of both models were found statistically significant (Table 3).

Model Estimation By Piecewise Regression:

The distribution graph of the number of tuberculosis cases varying by age was given in Figure 1. When Figure 1 is examined, it is noticed that the number of cases of tuberculosis increased between the age of 6 and 21, the number of cases started to decrease after the age of 21, there was a steady course between ages 33-57 and a quick decline after age 57. Therefore, it was decided to model with two knots and three partial pieces functions. Ages 21 and 33 were determined as the best knots for applying piecewise regression as a result of experiments in regions where the number of cases of tuberculosis had jumps or deviated direction of distribution.

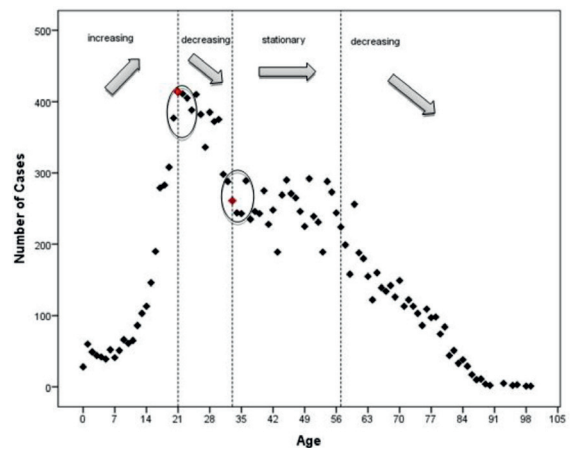


Figure 1. Distribution of tuberculosis cases according to age and candidate knot regions

The following piecewise function structure was created according to the determined knots.

$$S(x) = \begin{cases} b_{00} + b_{01}x + b_{02}x^2 & ,0 \leq x \leq 21 \\ b_{00} + b_{01}x + b_{02}x^2 + b_{11}(x-21) + b_{12}(x-21)^2 & ,21 < x \leq 33 \\ b_{00} + b_{01}x + b_{02}x^2 + b_{11}(x-21) + b_{12}(x-21)^2 + b_{21}(x-33) + b_{22}(x-33)^2 & ,33 < x \leq 99 \end{cases}$$

According to the function above, it is the first piece between 0-21 years old, the second piece between 21-33 years old and the third piece between 33-99 years old. A piecewise regression model with restricted fixed coefficients was formed by the “+” functions based on the specified knot as follows:

$$y_i = b_{00} + b_{01}x_i + b_{02}x_i^2 + b_{11}(x_i - 21)_+ + b_{12}(x_i - 21)_+^2 + b_{21}(x_i - 33)_+ + b_{22}(x_i - 33)_+^2 + e_i \quad i = 1, 2, \dots, 96$$

The regression equation was estimated by the LSM method. Piecewise regression model was found statistically significant according to the obtained results (F=340; df₁=6, df₂=89; p<0.001). In addition, all coefficients of the model were found statistically significant (Table 4).

Graphical representation of formed models was given in Figure 2. Marked points are knots of the piecewise regression.

Table 4. Parameter estimates in piecewise regression with quadratic+quadratic+quadratic structure

Variable	b	s _b	t	p
Constant	69.19	14.81	4.67	<0.001
x	-15.80	3.18	-4.97	<0.001
x ²	1.52	0.14	10.71	<0.001
(x-21) ₊	-45.35	7.37	-6.15	<0.001
(x-21) ₊ ²	-2.65	0.37	-7.27	<0.001
(x-33) ₊	23.29	4.95	4.71	<0.001
(x-33) ₊ ²	1.08	0.39	2.75	0.007

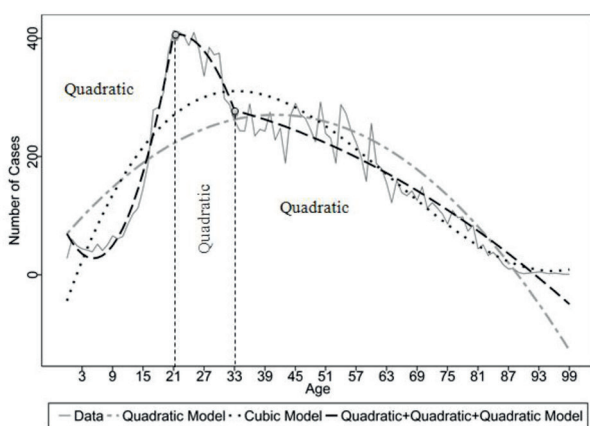


Figure 2. Representation of estimated and observed values by regression models of the number of age-related tuberculosis cases

Table 5. The R², MSE, AIC and BIC values of models

Model	R ²	MSE	AIC	BIC
Quadratic	0.68	4569.95	1089.45	1099.71
Cubic	0.81	2791.50	1044.13	1056.95
Quadratic+Quadratic+Quadratic	0.96	604.59	903.37	923.79

Comparison Of Models For Tuberculosis Data Set:

The comparison results according to the calculated model selection criteria were given in Table 5.

According to the results, the piecewise regression model with quadratic+quadratic+quadratic structure formed by three partial pieces is more successful than quadratic and cubic regression models in estimating the number of age-related tuberculosis cases (Table 5 and Figure 2).

Measles Data Set Application Results

Because the distribution of the number time-varying measles cases in the measles data set is more appropriate for the cubic structure, cubic models were examined in polynomial regressions, and quadratic models were examined in piecewise regressions.

Model Estimation By Polynomial Regression:

Created regression equation for estimating the distribution of time-varying measles cases was estimated by the LSM method. A quadratic regression model was statistically significant according to the obtained results (F=13.81; df₁=3, df₂=42; p=0.002). In addition, all coefficients of the model were statistically significant. (Table 6).

Table 6. Parameter estimation for cubic regression

Variable	b	s _b	t	p
Constant	16 880 000 000	6 048 000 000	2.79	0.008
x	-25 420 000	9 107 000	-2.79	0.008
x ²	12 760	4571	2.79	0.008
x ³	-2.14	0.77	-2.79	0.008

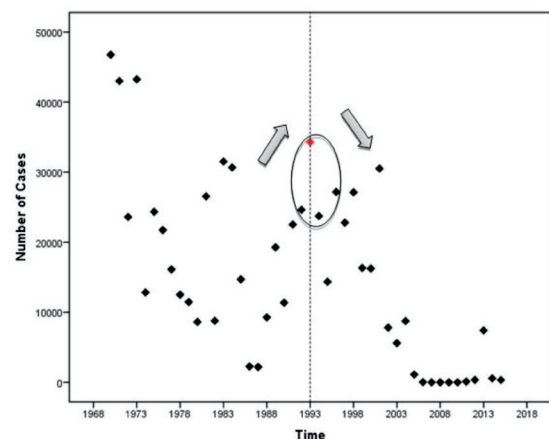


Figure 3. Point distribution of measles cases between 1970-2015 years

Model Estimation By Piecewise Regressions:

Distribution of measles cases from 1970 to 2015 was given in Figure 3. The knot was determined according to jump or sudden change points. As shown in Figure 3, the number of cases of measles is fluctuating in some regions. So each of the points in these regions is a candidate knot. For this reason, it was decided to model with one knot and piecewise function

with two pieces and year 1993 was determined to be the best knot for applying piecewise regression as a result of the trials. According to the determined knot, the following piecewise function structure was formed:

$$S(x) = \begin{cases} b_{00} + b_{01}x + b_{02}x^2 & ,1970 \leq x \leq 1993 \\ b_{00} + b_{01}x + b_{02}x^2 + b_{11}(x - 1993) + b_{12}(x - 1993)^2 & ,1993 < x \leq 2015 \end{cases}$$

According to the function above, it is the first piece between the 1970-1993 years; the second piece is between the 1993-2015 years. A piecewise regression model with restricted fixed coefficients were created by “+” functions based on the specified knot as follows:

$$y_i = b_{00} + b_{01}x_i + b_{02}x_i^2 + b_{11}(x_i - 1993)_+ + b_{12}(x_i - 1993)_+^2 + e_i \quad i = 1,2,\dots,46$$

The regression equation was estimated by the LSM method. Piecewise regression model was found statistically significant according to the obtained results (F=18.63; df₁=4, df₂=41; p<0.001). In addition, all coefficients of the model were found as statistically significant (Table 7). Graphical representation of formed models was given in Figure 4. Marked points are knots of the piecewise regression.

Table 7. Piecewise regression with quadratic+quadratic structure parameter estimates

Variable	b	s _b	t	p
Constant	680 600 000	135 600 000	5.02	<0.001
x	-686 300	136 800	-5.02	<0.001
x ²	173	34.52	5.01	<0.001
(x-1993) ₊	-5757	1431	-4.02	<0.001
(x-1993) ₊ ²	-125	40.56	-3.08	0.004

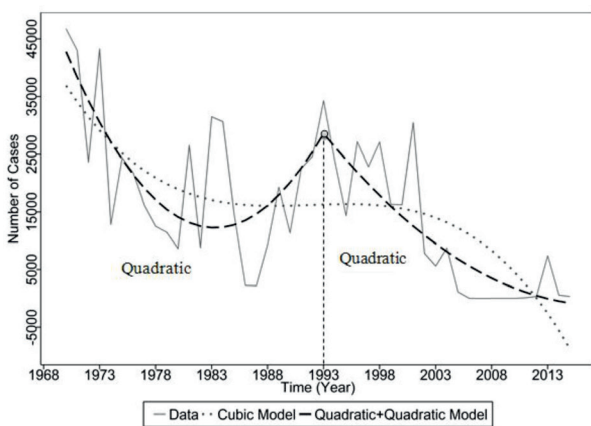


Figure 4. Estimated and observed values of measles cases between 1970-2015 by the regression models

Comparison Of Regression Models For Measles Data Set:

The comparison results according to the calculated model selection criteria were given in Table 8.

Table 8. R², MSE, AIC and BIC values of generated regression models

Model	R ²	MSE	AIC	BIC
Cubic	0.50	82 550 036	979.07	988.22
Quadratic+Quadratic	0.65	58 190 618	964.99	975.96

According to the results, the piecewise regression model with quadratic+quadratic structure that formed by two partial pieces is more successful than cubic regression model about estimating the number of time-varying measles cases (Table 8 and Figure 4).

Discussion

Although piecewise regressions are used in many areas, their use in the field of health is not common yet. Polynomial regressions were not as popular as piecewise regressions because they provided more straightforward analysis than piecewise regressions and were included more often in statistical package programs. This led researchers to use polynomial regressions. However, the polynomials that form piecewise regressions can easily be combined in computer programs and provide the researcher with the required ease for analysis.

In reviewing the literature, some studies using piecewise regressions are remarkable. Hurley et al. conducted a simulation work with 2000 runs with five data sets of different structures and formed in order to compare the performances of the piecewise regressions and simple regressions using one dependent variable and one independent variable derived from the distribution of $x \sim U(1,100)$ consisting of 201 units (31). Three of the data sets had a quadratic structure, and the remaining two data sets had a cubic structure. They constructed six regression models for each data structure: linear regression, polynomial regression (cubic and quadratic), and piecewise regression (linear, quadratic and cubic). For each piecewise regression model, they defined the points $x=32$ and $x=68$ points to be fixed knots, and formed linear, polynomial and piecewise regression models according to the LSM method conforming to the data structure in order to estimate the data sets they derived. They reported that piecewise regression models had higher R² values and lower MSE values. Mulla reported that the use of piecewise regression modeling technique would provide significant benefit to the researcher in clinical trials, especially in studies on the dose and response of the drug given to the patient (32). For the said study, it was used records from 117 patients who were given serum albumin ranging from 1.1 to 5.1 g/100 mL. It was used the cubic piecewise regression model and a classical model, both created with the LSM method, and identified a knot determined by visual inspection for the cubic piecewise regression model. According to the results, it was reported that the cubic piecewise regression model predicted the whole of the blood concentration values of 60 patients with real-like accuracy; whereas the classical model only predicted the values of 25 patients with real-like accuracy, and the results of the remaining 35 patients contained considerably more significant differences than the real concentration values which gathered around the knot determined for piecewise regression. In our study, polynomial and piecewise regression models were created by using simulation data and real data sets, and the performances of these models were compared. In the simulation application, fixed knots determined according to the breakpoints created in the data production phase were

used. The number of knots for all piecewise regression models were set to one. Changeable knots were used in applications including real data sets. Knot numbers were determined to be two in the study with the tuberculosis data set and one in the study with the measles data set. In determining the changeable knots, first the number of knots to be used was decided after visual inspection, and the candidate knot areas were identified. After that, the points that provided the highest performance after trials were chosen as knots. If none of the points tested as knots in an area designated as the candidate area had a significant contribution to the model's estimation strength, then no selection of knots was made from that area. According to the results of the applications performed by using both the simulation datasets and real datasets, it was seen that the performances of the piecewise regressions are better than polynomial regressions with higher R^2 value and lower MSE, AIC, BIC values.

Determination of appropriate knots is crucial for the estimations with high performance. Parkhurst et al. used regression models with both fixed and variable knots (33). They found that all the variable knot models have higher prediction power than the fixed knot models in the same structure. Seber and Wild and Eubank found that the use of unnecessarily high-degree polynomials for point intervals that are formed according to the most appropriate knots didn't lead to a significant increase in R^2 , but also caused an excess of parameters and loss of degree of freedom (4, 18). Wold pointed out some details about the determination of the number and location of knots and reported that each interval forming a piecewise regression must contain at least 4-5 observation points and thus the number of knots should be chosen as few as possible (19). Although the point distribution of the measles data set used in our study is more appropriate for the cubic structure, it is predicted by excellent performance through the use of the piecewise regression model with quadratic+quadratic structure formed according to optimal knot. Working with low-degree polynomials is desirable in terms of providing the process if it doesn't lead to the need for an increase in the number of knots. In our study, it was observed that the position of the knot is closely related to the shape of the distribution and optimal degree polynomials were used for sub-intervals formed by using as few knots as possible. Also, it has been found that the contribution of the model to the performance is close to each other if any point in the candidate knot determined by visual inspection is selected as a knot. Firstly the number of knots should be determined, and then the candidate areas to select the knots should be decided. Afterwards, the position of the knots should be identified and the knots providing the best prediction strength should be selected by trials from candidate regions.

Conclusion

Although researches in the field of health mostly prefer polynomial regression methods, this study showed through applications that data analysis by piecewise regressions with optimal knot provides statistical superiority. The future studies should consider the piecewise regression method as

a powerful alternative for all data sets where the relationship between the dependent and independent variables would be examined. Furthermore, the use of piecewise regression should be extended for estimations with higher performance in health-related researches.

Presented as an oral presentation at the "4th International Researchers, Statisticians and Young Statisticians Congress (IRSYSC)" on April 28-30, 2018.

References

1. Freedman DA. Statistical models: theory and practice. Cambridge University Press. New York, 2009; 41-60.
2. Freund RJ, Wilson WJ, Sa P. Regression analysis. Academic Press. 2nd ed. New York, 2006; 270-95.
3. Hartley HO, Booker A. Nonlinear least-squares estimation. The Annals of mathematical statistics 1965; 36(2): 638-50.
4. Seber G, Wild C. Nonlinear regression. Hoboken: John Wiley & Sons Google Scholar, 2003, 325-65.
5. Park SH. Experimental designs for fitting segmented polynomial regression models. Technometrics 1978; 20(2): 151-4.
6. Wainer H. Piecewise regression: A simplified procedure. British Journal of Mathematical and Statistical Psychology 1971; 24(1): 83-92.
7. Eubank R. Approximate regression models and splines. Communications in Statistics-Theory and Methods 1984; 13(4): 433-84.
8. Gallant AR, Fuller WA. Fitting segmented polynomial regression models whose join points have to be estimated. Journal of the American Statistical Association 1973; 68(341): 144-7.
9. Berberoglu B, Berberoglu CN. Modeling the Structural Shifts in Real Exchange Rate with Cubic Spline Regression (CSR). Turkey 1987-2008. International Journal of Business and Social Science 2011; 2(17).
10. De Boor C, Rice JR. Least squares cubic spline approximation, II-variable knots. West Lafayette, Purdue University, 1968; 4-13.
11. Poirier DJ. Piecewise regression using cubic splines. Journal of the American Statistical Association 1973; 68(343): 515-24.
12. Porth RW. Application of least square cubic splines to the analysis of edges [The Master of Science Degree Thesis]. New York, Rochester Institute of Technology, 1984; 23-51.
13. Schwetlick H, Schütze T. Least squares approximation by splines with free knots. BIT Numerical mathematics 1995; 35(3): 361-84.
14. Draper NR, Smith H. Applied regression analysis. John Wiley & Sons. 3rd ed. Vol 326. New York, 2014; 158-75.
15. Harrell FE, Lee KL, Califf RM, Pryor DB, Rosati RA. Regression modelling strategies for improved prognostic prediction. Statistics in medicine 1984; 3(2): 143-52.

16. Chan S-h. Polynomial spline regression with unknown knots and AR (1) errors [Doctoral Thesis]. Columbus, The Ohio State University, 1989; 22-38.
17. De Boor C, Rice JR. Least squares cubic spline approximation I-Fixed knots. West Lafayette, Purdue University, 1968; 2-19.
18. Eubank RL. Nonparametric regression and spline smoothing. CRC press. 2nd ed. Vol 157. New York, 1999; 227-308.
19. Wold S. Spline functions in data analysis. *Technometrics* 1974; 16(1): 1-11.
20. Hawkins DM. On the choice of segments in piecewise approximation. *IMA Journal of Applied Mathematics* 1972; 9(2): 250-6.
21. Ruppert D. Selecting the number of knots for penalized splines. *Journal of computational and graphical statistics* 2002; 11(4): 735-57.
22. Agarwal GG, Studden W. An algorithm for selection of design and knots in the response curve estimation by spline functions. West Lafayette, Purdue University Department of Statistics, 1978; 78-85.
23. Marsh LC, Cormier DR. Spline regression models. Sage. London, 2001; 7-58.
24. Powell M. The local dependence of least squares cubic splines. *SIAM Journal on Numerical Analysis* 1969; 6(3): 398-413.
25. Smith PL. Splines as a useful and convenient statistical tool. *The American Statistician* 1979; 33(2): 57-62.
26. Wegman EJ, Wright IW. Splines in statistics. *Journal of the American Statistical Association* 1983; 78(382): 351-65.
27. Genç A, Oktay E, Alkan Ö. İhracatın İthalatı Karşılama Oranlarının Parçalı Regresyonlarla Modellenmesi. *Atatürk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi* 2012; 16(1): 497-511.
28. Markov D. Information content in stock market technical patterns: A spline regression approach [Doctoral Thesis]. South Bend, University of Notre Dame, 2003; 58-72.
29. Marsh LC. Estimating the number and location of knots in spline regressions. *Journal of Applied Business Research* 1986; 2(2): 60-70.
30. Studden WJ, VanArman D. Admissible designs for polynomial spline regression. *The Annals of Mathematical Statistics* 1969; 40(5): 1557-69.
31. Hurley D, Hussey J, McKeown R, Addy C, editors. An evaluation of splines in linear regression. The 132nd Annual Meeting; 2004 Nov 6-10; Washington.
32. Mulla Z. Spline regression in clinical research. *West indian medical journal* 2007; 56(1): 77-9.
33. Parkhurst A, Spiers D, Hahn G. Spline models for estimating heat stress thresholds in cattle. Conference on Applied Statistics in Agriculture: 14th Annual Conference Proceedings. 2002, 137-48; New York.



Tam Seramik Kron Preparasyonlarının Dijital Verilerinin İncelenmesi Evaluation The Digital Data Of Full Ceramic Crown Preparations

İsmail Aslan¹, Süleyman Hakan Tuna²

¹Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Ana Bilim Dalı, Burdur, Türkiye.

²Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Ana Bilim Dalı, Isparta, Türkiye.

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, bir diş laboratuvarından elde edilen, farklı hekimler tarafından tam seramik kron üretimi için yapılan diş preparasyonlarının dijital verilerinin incelenmesi, ölçülmesi ve değerlendirilmesidir.

Materyal-Metot: Çalışmamızda 64 farklı diş hekimine (30 pratisyen, 34 protez uzmanı) ait 444 adet dijital daylı modelin; toplam oklüzal yaklaşım (Total Occlusal Convergence) (TOC) açısı, abutment uzunluğu, marjinal bitim şeklinin basamaklı (shoulder ya da chamfer) olup olmadığı; eğer daylı modelde basamak bulunuyorsa basamak genişliği ve prepare edilen dişin anatomik formunun korunup korunmadığı incelenmiştir.

Bulgular: Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, tüm hekimlere ait ortalama TOC değeri 22,83°, abutment uzunluğu 6,85 mm, marjinal bölgede shoulder veya chamfer basamaklı bir bitim şekli oluşturma oranı %26,4, anatomik formu koruma oranı %70,5 olarak bulundu. Protez uzmanı diş hekimleri ile pratisyen diş hekimleri arasındaki ortalama TOC değeri farkı ve protez uzmanı diş hekimleri ile pratisyen diş hekimleri arasındaki abutment uzunluğu farkı istatistiksel olarak önemli bulunmadı. Protez uzmanı diş hekimleri (%31,7) ile pratisyen diş hekimlerinin (%21,8) basamak oluşturma oranları arasındaki fark ve protez uzmanı diş hekimleri (%77,1) ile pratisyen diş hekimlerinin (%64,9) anatomik formu koruma oranları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu.

Sonuç: Temel kitapların diş preparasyon parametreleri için önerdiği değerler ve çalışmamızla uyumluluk gösteren diğer klinik ve laboratuvar çalışmaları değerleri arasında farklılık bulunmaktadır. Bu yüzden önerilen bu değerlerin gözden geçirilmesi ve klinik olarak daha ulaşılabilir, gerçekçi rehberlere güncellenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, hekimlerin preparasyon kurallarına yeterince dikkat etmedikleri görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Diş Preparasyonu, Tam Seramik, Toplam Oklüzal Yaklaşım, Marjin Tasarımı.

Abstract

Objective: The aim of this study was to investigate, measure and evaluate the digital data of tooth preparations, which were obtained from a dental laboratory for the production of all-ceramic crowns, made by different clinicians.

Material-Method: In our study, 444 digital die models belonged to 64 different dentists (30 general dentists, 34 prosthodontists) evaluated. Total occlusal convergence (TOC) angle, abutment height, the configuration of marginal finish line prepared as shoulder or chamfer, the width of marginal finish line and anatomical form preservation of prepared teeth were examined.

Results: When the obtained results were evaluated; the mean TOC value was 22.83°, the abutment height was 6.85 mm, preparation ratio of marginal finish line as shoulder or chamfer configuration was 26.4% and preservation ratio of the anatomical form was 70.5% for clinicians. In terms of TOC value and abutment height, the difference between the prosthodontists and general dentists were not statistically significant. Regarding the preparation ratio of marginal finish line as shoulder or chamfer configuration, between the prosthodontists (31.7%) and general dentists (21.8%), difference was found statistically significant. Regarding the preservation ratio of the anatomical form between the prosthodontists (77.1%) and general dentists (64.9%) difference was found statistically significant.

Conclusions: There were differences between the values suggested in basic books for tooth preparation parameters and the values of other clinical and laboratory studies similar to our study. Therefore, it is suggested that these proposed values should be revised and updated to more accessible and realistic guidelines. According to the results of this study, it was observed that clinicians did not pay enough attention to the rules of preparation.

Keywords: Tooth Preparation, All-Ceramic, Total Occlusal Convergence, Margin Design.

Giriş

Porselen, kayıp diş dokusunun yerini alabilen en uygun materyallerden biridir. Renk stabilitesinin iyi olması, inert olması, aşınma direncinin yüksek olması, ısı iletkenliğinin düşük olması, estetik özelliği ve biyouyumluluğundan dolayı

diş hekimliği pratiğinde sıkça kullanılmaktadır (1-4).

Diş preparasyonu ve tam seramik sisteminin üretim hassasiyeti, restorasyonların prepare edilen dişe uyumlarının önemli derecede etkilemektedir. Klinisyenler sabit protetik restorasyon uygulamalarında, diş preparasyon prensipleri

üzerine yoğunlaşarak, tutuculuk ve direnç gibi restorasyonların klinik ömrünü etkileyen faktörleri en üst seviyeye çıkarmaya çalışmaktadırlar. Tam metal, tam seramik ve metal destekli seramik restorasyonlar için belirli kriterlere dayanan spesifik diş preparasyon prensipleri mevcuttur (5).

Diş preparasyon geometrisi ile ilgili nesnel nicelik değerleri bildiren klinik çalışmaların az olması nedeniyle, restorasyonlar için yapılan preparasyonların durumu ve kalitesi tam olarak değerlendirilememektedir. Bu nedenle birçok klinisyen değişkenlik gösteren diş geometrilerinden dolayı anatomik formu koruyarak ne kadar preparasyon yapacağını kesin olarak tahmin edememektedir (5).

Diş preparasyonu, dişlerdeki mevcut sıkıntılardan dolayı veya kaybedilen orijinal diş formunun yerine konması için diş sert dokusunun aşındırılması olarak tanımlanabilir. Charles Henry Land, 1800'lü yılların sonlarında porselen jaket kron yapımı için diş yapısını koruyan bazı preparasyon ilkelerini tanımlayarak bunların yapılmasını önermiştir (6). Bu tanımlanan ilkeler, mekanik, estetik ve biyolojik avantajların korunmasında temel olmaya devam etmektedir.

Diş preparasyon prensipleri genel olarak; diş yapısının korunması, tutuculuk ve direnç, yapısal dayanıklılık, marjinal bütünlük ve peridonsiyumun korunması olmak üzere 5'e ayrılmaktadır. Bir restorasyonun dayanıklılığını ve tutuculuğunu sağlamak şartıyla, diş preparasyonu yapılırken diş yapısının sağlıklı kısımları korunmalıdır. Diş yapısından kaldırılacak madde miktarı, restorasyonun türüne ve materyaline bağlı olarak diş preparasyon prensiplerine göre belirlenmektedir (7). Aynı zamanda kronun işlevini yerine getirmesi için, preparasyonun yapısal olarak dayanıklı olması ve ağızda çiğneme kuvvetlerine de dayanması gerekir.

Tutuculuk ve direnç, çoğunlukla diş preparasyonunun geometrisinden, aksiyel kenar uzunluğundan, toplam oklüzal yaklaşım açısından ve anatomik formun değişiminden etkilenir (7). Genel olarak, preparasyonu yapılmış olan dişlerin karşılıklı duvarların paralellikleri ne kadar fazlaysa tutuculuk o kadar fazla olmaktadır. Buna rağmen preparasyon yapılan duvarları daha net görebilmek, andırkat alanlarının oluşumunu engellemek ve restorasyonların dişler üzerine rahat oturabilmesi için preparasyon duvarları konikleştirilmektedir. Diş preparasyonu sırasında koniklik oluşturulması, tutuculuk üzerindeki olumsuz etkisi nedeniyle en az düzeyde olmalıdır. Koniklik ön grup dişler için yapılan preparasyonlarda 10°'ye kadar düşerken, arka grup dişlerde yapılan preparasyonlarda 22°'ye kadar çıkabilmektedir (8).

Restorasyonun marjini, kronun diş yapısına oturduğu yüzeyle diş yapısı arasındaki yüzey bölümüdür. Literatürde mevcut farklı tasarım örnekleri bulunmakla beraber marjin konfigürasyonu, lokasyon ve materyal seçimine göre belirlenmektedir (9).

Seramikler, doğada kırılğan olduğundan ve metal malzemelerden daha az esnek olduklarından, tam seramik kronların marjinal bölge yapısı daha fazla dikkat gerektirir. Shoulder bitim çizgisi, uzun zamandır tam seramik kronlar için uygulanmaktadır. Geniş basamak, oklüzal kuvvetlere karşı direnç sağlayarak porselenin kırılmasına neden olabilecek gerilimleri azaltır ve üst düzeyde estetiğin sağlanması için

kullanılacak materyale yer kazandırır.

Bu çalışmada, bir diş laboratuvarından elde edilen, farklı hekimler tarafından tam seramik kron üretimi için yapılan diş preparasyonlarının dijital verilerinin incelenmesi, ölçülmesi ve değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

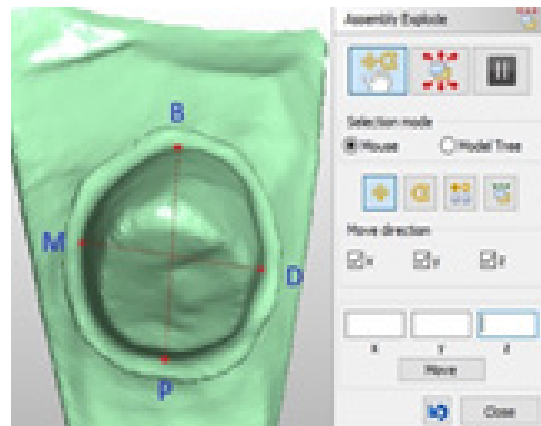
Materyal-Metot

Bu çalışma için; Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan, 14/02/2018 tarih ve 14 sayılı karar ile etik kurul izni alındı.

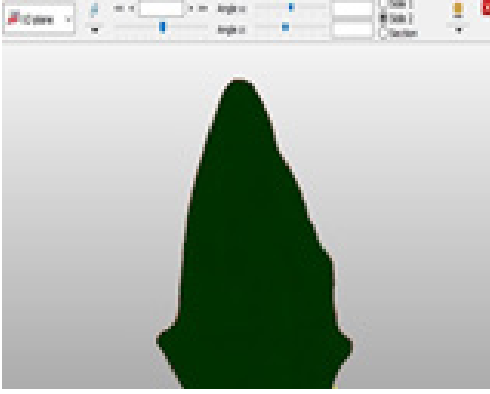
Yurt içindeki farklı diş hekimleri (30 pratisyen, 34 protez uzmanı) tarafından tam seramik (tüm cam seramik çeşitleri ve zirkonya altyapılar) tek üye kron yapımı için özel bir diş laboratuvarına gönderilmiş olan toplam 444 adet diş preparasyonunu içeren STL (Standard Tessellation Language) formatındaki modeller, bu diş laboratuvarının dijital kütüphanesinden alındı. Preparasyonların 239 tanesi pratisyen, 205 tanesi protez uzmanı diş hekimleri tarafından yapılmıştı. Diş preparasyonlarını yapan hekimlerin isimleri, laboratuvarından alınırken kodlanarak gizli tutuldu.

Preparasyon Parametrelerinin İncelenmesi ve Dijital Verilerin Hazırlanması

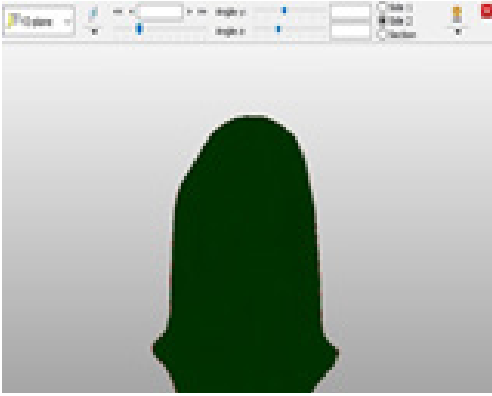
Çalışmamıza dahil edilen her bir dijital daylı modelin; toplam oklüzal yaklaşım (Total Occlusal Convergence) (TOC) açısı, abutment uzunluğu, marjinal bitim şeklinin basamaklı (shoulder ya da chamfer) olup olmadığı; eğer daylı modelde basamak bulunuyorsa basamak genişliği ve prepare edilen dişin anatomik formunun korunup korunmadığı incelendi. Her bir preparasyon parametresinin incelenmesi için STL formatındaki dijital daylı model 3D-Tool V12 (3D-Tool GmbH, Weinheim, Germany) dijital yazılım programına aktarıldı. Standardizasyon için dijital daylı modele oklüzalden bakılarak bütün basamaklar görülecek şekilde konumlandırıldı ve daylı modelin bukkal, palatinal, mesial ve distal kenarlarının ortası belirlenerek işaretlendi (Şekil 1). Buna göre her bir dijital daylı modelden bukkal-palatinal ve mesio-distal kesit alındı (Şekil 2, 3). Bütün ölçüm ve değerlendirmeler 2 farklı gözlemci tarafından yapıldı. Tartışmalı olan ölçüm ve değerlendirmeler fikir birliği oluşuncaya kadar birlikte tekrarlandı.



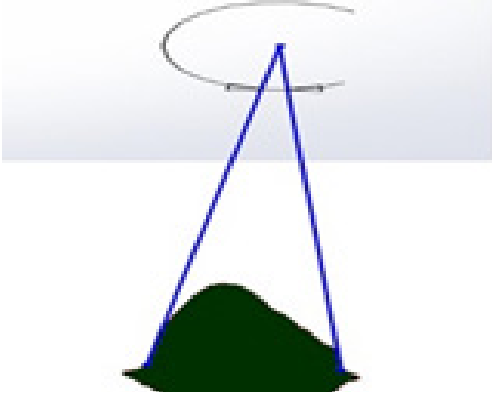
Şekil 1. Dijital daylı modelin mesial, distal, bukkal ve palatinal orta noktalarının oklüzalden görüntüsü



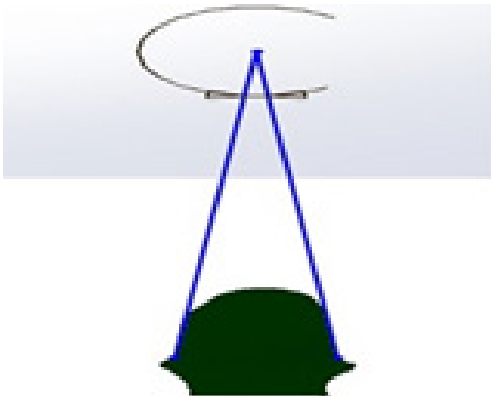
Şekil 2. Dijital daylı modelin bukko-palatinal kesit görüntüsü



Şekil 3. Dijital daylı modelin mesio-distal kesit görüntüsü



Şekil 4. Bukko-palatinal kesit TOC açısı ölçümü



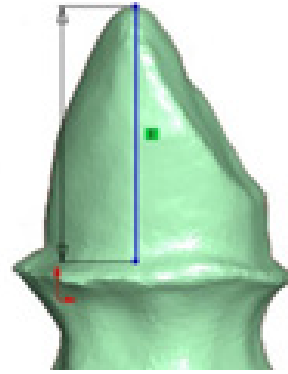
Şekil 5. Mesio-distal kesit TOC açısı ölçümü

TOC Açısı Ölçümü

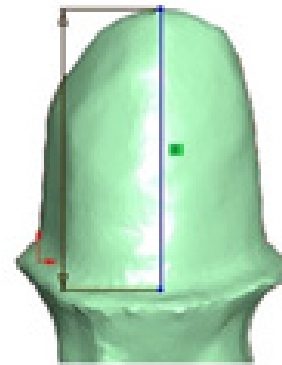
Elde edilen bukko-palatinal ve mesio-distal kesit görüntüleri TOC açısı ölçümü için, SolidWorks 2016 (Waltham, Massachusetts, USA) dijital yazılım programına aktarıldı. Her bir dijital daylı modelin aksiyel yüzlerinin servikal kenarlarından karşılıklı çizilen çizgiler arasında kalan açı otomatik olarak ölçüldü (Şekil 4, 5). Toplamda 444 adet bukko-palatinal ve mesio-distal kesit TOC açısı kaydedildi. Bu iki TOC değerinin toplamının ikiye bölünmesi ile ortalama TOC değeri bulundu.

Abutment Uzunluk Ölçümü

Elde edilen dijital daylı modelin mesial ve bukkaal görüntüleri, abutment uzunluk ölçümü için, SolidWorks 2016 (Waltham, Massachusetts, USA) dijital yazılım programına aktarıldı. Hem mesialde hem de bukkaalde marjinal kenarın en derin noktasından insizal (oklüzal) kenarın en tepe noktasına uzanan dik çizginin uzunluğu ölçüldü (Şekil 6, 7). Ölçülen iki değerin ortalaması alınarak her bir daylı model için abutment uzunluğu kaydedildi.



Şekil 6. Dijital daylı modelin mesial görüntüsünün abutment uzunluk ölçümü

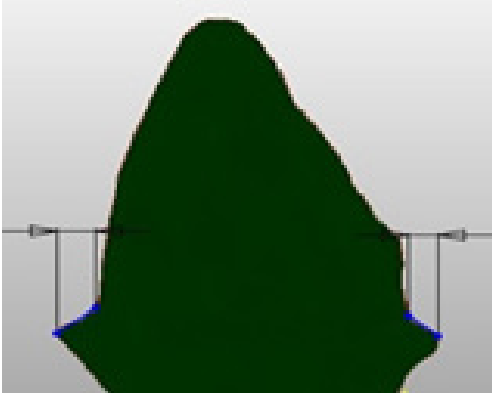


Şekil 7. Dijital daylı modelin bukkaal görüntüsünün abutment uzunluk ölçümü

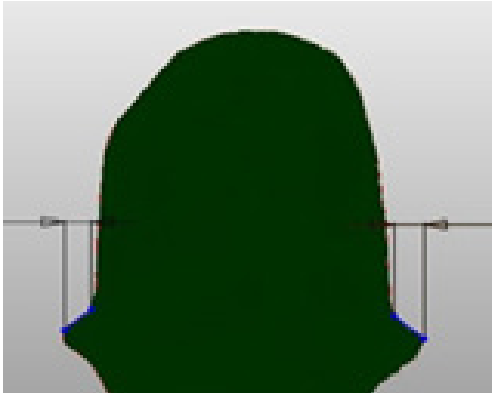
Basamak Genişliklerinin Ölçümü

Elde edilen bukko-palatinal ve mesio-distal kesit görüntüleri basamak genişlik ölçümü için, SolidWorks 2016 (Waltham, Massachusetts, USA) dijital yazılım programına aktarıldı. Marjinal hattaki basamağın abutmentin uzun aksına en yakın noktasından, basamağın dış kenarına kadar uzanan çizginin horizontal düzlemdeki dikey izdüşümünün uzunluğu ölçüldü

(Şekil 8, 9). Her bir dijital daylı modelin bukkal, palatinal, mesial ve distal basamak genişlikleri kaydedildi.



Şekil 8. Dijital daylı modelin bukkal ve palatinal basamak genişlik ölçümü



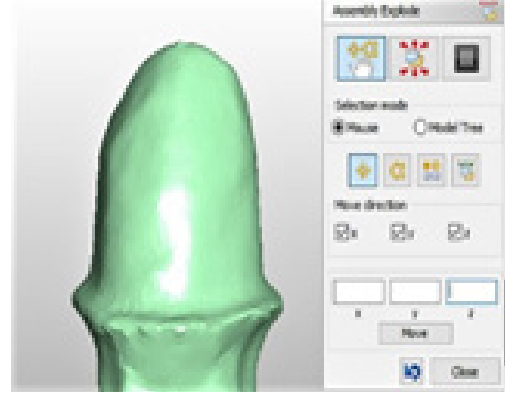
Şekil 9. Dijital daylı modelin mesial ve distal basamak genişlik ölçümü

Anatomik Formun Korunması Parametresinin Analizi

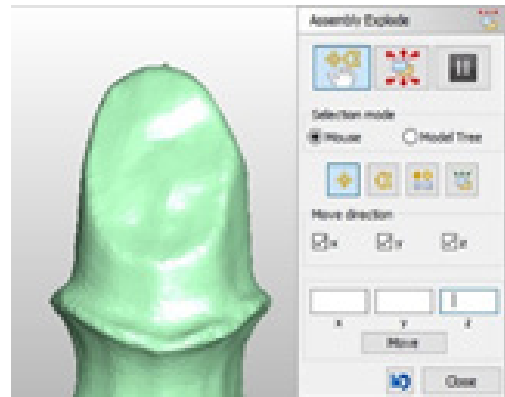
Çalışmaya dahil edilen STL formatındaki her bir dijital daylı model 3D-Tool V12 (3D-Tool GmbH, Weinheim, Almanya) dijital yazılım programına aktarıldı. Dişin bukkal, palatinal, mesial, distal ve oklüzal görüntülerine (Şekil 10-14) bakılarak anatomik formun korunup korunmadığı (andırkatlı alanların olup olmadığı, sivri köşe veya kenarların olup olmadığı, aşırı kabarık alan ve iç bükey alanların olup olmadığı vb.) görsel olarak değerlendirildi. Anatomik formun korunduğu duruma evet, korunmadığı duruma ise hayır denilerek kayıt altına alındı.

İstatistiksel Analiz

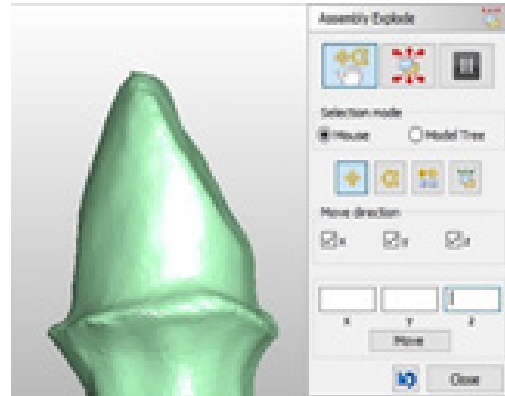
Araştırma verisi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" yazılım programı aracılığıyla bilgisayarda değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca (en küçük-en büyük), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare ve Fisher'in Kesinlik Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk Testleri) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uyan değişkenler Student T Testi ile uymayan değişkenler ise Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $P < 0,05$ olarak kabul edildi.



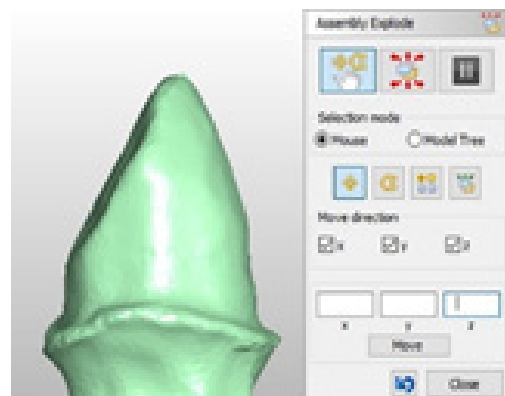
Şekil 10. Dijital daylı modelin bukkal görüntüsü



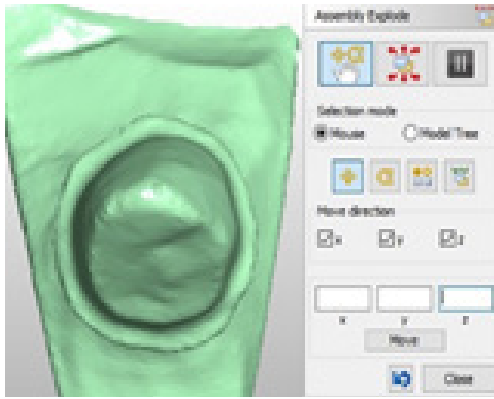
Şekil 11. Dijital daylı modelin palatinal görüntüsü



Şekil 12. Dijital daylı modelin mesial görüntüsü



Şekil 13. Dijital daylı modelin distal görüntüsü



Şekil 14. Dijital daylı modelin oklüzal görüntüsü

Bulgular

Araştırma kapsamında 64 farklı diş hekimine (30 tane pratisyen diş hekimi ve 34 tane protez uzmanı diş hekimi) ait 444 diş preparasyonu incelendi. Tablo 1’de diş hekimlerinin yaptıkları preparasyon sayılarının dağılımı; Tablo 2’de ise diş hekimlerinin preparasyonla elde ettikleri TOC değeri ve abutment uzunluğu ölçümlerinin dağılımı verildi. Tüm diş hekimlerine ait ortalama TOC değeri $22,83 \pm 9,03^\circ$ ve abutment uzunluğu $6,85 \pm 1,21$ mm bulundu. Mesio-distal kesit TOC değeri protez uzmanı diş hekimlerinde, pratisyen

diş hekimlerine göre daha yüksek çıkarken (sırasıyla $18,32 \pm 10,49^\circ$ ve $16,69 \pm 11,24^\circ$, $P=0,018$); bukko-palatinal kesit TOC değeri ($29,24 \pm 11,02^\circ$ ve $27,00 \pm 12,20^\circ$, $P=0,043$) ve abutment uzunluğu ($6,96 \pm 1,27$ ve $6,72 \pm 1,12$, $P=0,005$) pratisyen diş hekimlerinde daha yüksek tespit edildi. Ortalama TOC değeri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı. Tablo 3’te diş hekimlerinin basamak oluşturma sıklıklarının karşılaştırılması verildi. Tüm diş hekimlerine ait marjinal bölgede shoulder veya chamfer basamaklı bir bitim şekli oluşturma oranı %26,4 bulundu. Protez uzmanı diş hekimlerinin, pratisyen diş hekimlerine göre daha sık mesial ($P=0,014$), bukkal ($P=0,005$) ve palatinal ($P=0,003$) basamak oluşturduğu belirlendi. Protez uzmanı diş hekimleri toplamda %31,7 sıklıkta basamak oluştururken, pratisyen diş hekimlerinin basamak oluşturma sıklığı %21,8 bulundu. Basamak oluşturma sıklığı açısından pratisyen ve protez uzmanı diş hekimleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu ($P=0,018$). Tablo 4’te diş hekimlerinin basamak genişliği ölçümlerinin dağılımı verildi. Tüm diş hekimlerine ait; mesial basamak genişliği $0,71 \pm 0,33$ mm, distal basamak genişliği $0,75 \pm 0,40$ mm, bukkal basamak genişliği $0,82 \pm 0,36$ mm ve palatinal basamak genişliği $0,80 \pm 0,41$ mm bulundu. İki grup arasında mesial, distal ve bukkal basamak genişlik farkı istatistiksel olarak önemli bulunmazken, palatinal basamak genişlik farkı önemli

Tablo 1. Diş hekimlerinin yaptıkları preparasyon sayılarının yüzde dağılımı

Preparasyon sayısı	1	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	15	22	Toplam
Hekim sayısı	6	4	13	12	5	8	4	3	2	4	1	1	1	64
% (Yüzde)	9,4	6,3	20,3	18,8	7,8	12,5	6,3	4,7	3,1	6,3	1,6	1,6	1,6	100

Tablo 2. Diş hekimlerinin TOC değeri ve abutment uzunluğu ölçümlerinin dağılımı

	Pratisyen (n=239)			Uzman (n=205)			P	Tüm hekimler (n=444)		
	Ort.±SS	Ortanca	Min-Maks	Ort.±SS	Ortanca	Min-Maks		Ort.±SS	Ortanca	Min-Maks
Mesiodistal kesit TOC değeri (°)	16,69±11,24	14,31	1,80-70,12	18,32±10,49	15,45	2,68-56,57	0,018*	17,45±10,92	15,09	1,80-70,12
Bukkopalatinal kesit TOC değeri (°)	29,24±11,02	29,10	3,23-59,73	27,00±12,20	26,71	1,35-58,27	0,043**	28,21±11,62	28,45	1,35-59,73
Ortalama TOC değeri (°)	22,97±8,76	21,95	4,99-61,23	22,66±9,35	22,70	2,58-52,75	0,775*	22,83±9,03	22,20	2,58-61,23
Abutment uzunluğu (mm)	6,96±1,27	7,12	2,97-9,23	6,72±1,12	6,87	3,17-9,79	0,005*	6,85±1,21	7,03	2,97-9,79

mm: milimetre, n=preparasyon sayısı, Ort.=ortalama, SS=standart sapma, p=anlamlılık düzeyi, *Mann Whitney U testi, **Student T testi

Tablo 3. Diş hekimlerinin basamak oluşturma sıklıklarının karşılaştırılması

	Mesial basamak oluşturma	Distal basamak oluşturma	Bukkal basamak oluşturma	Palatinal basamak oluşturma	Toplam
	n (%)	n (%)	n(%)	n (%)	n (%)
Pratisyen	43 (18,0)	47 (19,7)	39 (16,3)	38 (15,9)	52 (21,8)
Uzman	57 (27,8)	52 (25,4)	56 (27,3)	56 (27,3)	65 (31,7)
X ²	6,090	2,070	7,938	8,619	5,629
p*	0,014	0,150	0,005	0,003	0,018
Toplam	100 (22,5)	99 (22,3)	95 (21,4)	94 (21,2)	117 (26,4)

n=sayı, %=sattır yüzdesi, X²=ki-kare değeri, *Pearson Ki-kare Testi

Tablo 4. Diş hekimlerinin basamak genişliği ölçümlerinin dağılımı

	Pratisyen			Uzman			P*	Tüm hekimler		
	Ort.±SS	Ortanca	Min-Maks.	Ort.±SS	Ortanca	Min-Maks.		Ort.±SS	Ortanca	Min-Maks.
Mesial basamak genişliği (mm)	0,76±0,43	0,60	0,30-1,85	0,68±0,23	0,65	0,27-1,20	0,759	0,71±0,33	0,62	0,27-1,85
Distal basamak genişliği (mm)	0,81±0,54	0,63	0,23-2,37	0,71±0,22	0,69	0,26-1,34	0,418	0,75±0,40	0,66	0,23-2,37
Bukkal basamak genişliği (mm)	0,93±0,49	0,80	0,15-2,99	0,74±0,21	0,72	0,34-1,36	0,022	0,82±0,36	0,77	0,15-2,99
Palatinal basamak genişliği (mm)	0,74±0,42	0,64	0,23-2,26	0,83±0,41	0,75	0,20-2,23	0,201	0,80±0,41	0,66	0,20-2,26

mm: milimetre, Ort.=ortalama, SS=standart sapma, *Mann Whitney U Testi

bulundu. Tablo 5'te diş hekimlerinin preparasyon yaparken anatomik formu koruma sıklıklarının karşılaştırılması verildi. Tüm diş hekimlerine ait anatomik formu koruma oranı %70,5 olarak bulundu. Pratisyen diş hekimlerinin %64,9 sıklıkta, protez uzmanı diş hekimlerinin ise %77,1 sıklıkta anatomik formu korudukları görüldü. Buna göre; Protez uzmanı ve pratisyen diş hekimleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu (P=0,005).

Tablo 5. Diş hekimlerinin preparasyon yaparken anatomik formu koruma sıklıklarının karşılaştırılması

	Anatomik formun korunması				X ²	p*
	Evet		Hayır			
	n	%	n	%		
Toplamda						
Pratisyen	155	64,9	84	35,1	7,922	0,005
Uzman	158	77,1	47	22,9		
Toplam	313	70,5	131	29,5		

n=preparasyon sayısı, %=sıtr yüzdesi, X²=ki-kare değeri, p=anlamlılık düzeyi

Tartışma

Diş preparasyon geometrileri, sabit protetik restorasyonların tutuculuk ve direncine etki eden önemli özelliklerdendir. Klinik olarak diş preparasyon geometrileri ile ilgili değerler ve bunları ölçmek için kullanılan yöntemler net değildir. Yapılan bazı çalışmalarda TOC açısı mikroskop, silüet görüntüleme, ışık projeksiyonu, fotoğraf fotokopileri, model izdüşümleri ve dijital kesit görüntü oluşturma dahil olmak üzere çeşitli yöntemlerle ölçülmüştür (10-15).

Daha önceki çalışma yöntemlerinde, diş preparasyonu yapılan dişin geometrisinin asimetrik ve karmaşık olması karşımıza bir kısıtlama olarak çıkmaktaydı. Bu durum, model silüetlerinin aksiyel duvarlarının kayıtlarında, abutment uzunluğu ve marjin genişliği ölçümlerinde hatalara neden olmaktaydı. Çalışmamızda, standardizasyonu daha güvenli yapılan ve bu tür kısıtlamaların olmadığı dijital kesit ölçüm yöntemi kullanıldı.

TOC açısı, prepare edilmiş dişte karşılıklı iki aksiyel duvar arasındaki toplam açıdır ve materyale özgü değildir (16). Bu geometrik özellik ile ilgili, geçmişte laboratuvar çalışmaları da dahil olmak üzere literatürde uzun ve kapsamlı çalışmalar yapılmıştır. Prothero 2-5°lik TOC aralığını önermiştir (17). Jorgensen deneysel olarak 5°de maksimum retansiyonun olduğunu bildirmiştir (81,3 g/mm²) (18). Aynı zamanda Kaufman ve arkadaşları ile El Ebrashi ve arkadaşları da

benzer TOC değerlerini önermişlerdir (19, 20). Shillingburg ve arkadaşları ise TOC değerinin 10° ile 22° arasında olmasını önermişlerdir (21). Teorik olarak, paralel aksiyel duvarlar maksimum tutuculuk ve direnç sağlarken, birbirlerine çok yaklaşan kenarlarda tutuculuk ve direnç daha azdır. Jorgensen, TOC arttıkça hiperbolik olarak retansiyonun azaldığını ve TOC değeri 5°yi aştığında (10°de, 41,4 g/mm²) retansiyonda yarı yarıya belirgin bir azalmanın olduğunu öne sürmüştür (18).

Eames ve arkadaşları, diş laboratuvarlarından rastgele seçilen daylar üzerinde mikroskop yardımı ile yaptıkları çalışmada, ortalama 20° TOC değeri bulmuşlardır (22). Ohm ve Silness, son sınıf diş hekimliği öğrencilerinin klinikte yaptıkları preparasyonları incelemişler ve canlı dişlerin TOC değerlerini 19° ile 27° aralığında rapor etmişlerdir (11). Annerstedt ve arkadaşları tarafından öğrencilerin ve pratisyen diş hekimlerinin yaptıkları preparasyonların karşılaştırıldığı bir çalışmada, öğrencilerin ortalama TOC değeri (19,4°), pratisyen diş hekimlerinin TOC değerinden (22,1°) daha az bulunmuştur (14). Benzer başka çalışmalarda, diş hekimleri için eğitim düzeyleri veya deneyimleri ile belirgin bir korelasyon göstermeyen ortalama TOC açıları (14,3° ile 20,1° aralığı) rapor edilmiştir (23-25). Nordlander ve arkadaşları, 10 diş hekimi tarafından yapılan 208 preparasyonu inceledikleri çalışmalarında, ortalama TOC değerini 19,9° olarak rapor etmişlerdir (26). Sato ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada protodontistlerin gözetiminde intraoral çalışan öğrenciler tarafından 2° ile 5° aralığı hedeflenip, 7,10° ile 12,60° aralığında sonuç elde edilmiştir (27). Bu, çok küçük açı hedefi koymanın kabul edilebilir değerler elde etmenin anahtarı olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, benzer bir deneysel tasarıma sahip Okuyama ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, öğrenciler 2° ile 5° derece arası TOC hedefi koymalarına rağmen, sonuçta elde edilen TOC değerleri 34°ye kadar değişen farklılığa sahipti (28). Sato ve arkadaşları, 2-5°lik ideal standart hedefin değiştirilmemesi gerektiğini ancak 10°lik bir TOC değerinin klinik açıdan daha erişilebilir olduğunu öne sürmüştür (27).

Çalışmamızda, ortalama TOC değeri açısından her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmamakla birlikte, hekimlerin yaptığı preparasyonların ortalama TOC değerinin, temel kitaplarda belirtilen ve bazı yazarlar tarafından da önerilen değerlerden daha büyük olduğunu göstermektedir. Ancak bu sonuçlar birçok araştırmacının bulguları ile de uyumludur (10-12, 14, 25, 26). Bu yüzden klinik deneyim veya eğitim seviyesinde farklılık olsa bile teorik olarak önerilen değerlere

klirik pratikte ulaşmakta zorluk yaşandığı söylenebilir. Mesio-distal TOC değerinin bukko-palatinal TOC değerinden daha küçük olmasının nedeni, mesio-distal aksiyel duvarlara daha iyi ulaşılması ve izlenebilmesi olabilir. Ayrıca kısa palatal aksiyel yüzeyli dişlerin preparasyonunun iki düzlemde yapılmaması nedeniyle tek bir palatal yüzey oluşur, bu da bukko-palatinal TOC değerinin daha büyük olmasına neden olabilir.

Parker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kritik TOC değeri ile ilgili hesaplamalarında 10 mm çapındaki molar diş preparasyonlarının 3 mm abutment uzunluğu ve 17,4° veya daha az TOC'a sahip olması durumunda yerinden çıkmaya karşı direncin yeterli olduğunu göstermiştir. 10 mm çapında bir diş preparasyonu için 1 ve 2 mm'lik abutment uzunlukları sırasıyla 5,8° ve 11,6° TOC değeri gerektirmiştir (29). Maxwell ve arkadaşları, minimal (6°) TOC değerine sahip, abutment uzunluğu 1, 2, 3 ve 5 mm olan yapay kronların direncini test etmişler. Üç mm'nin, minimal TOC ile hazırlanan maksiller kesici dişler ve mandibular premolar dişler için yeterli direnci sağlamak için gereken minimum abutment uzunluğu olduğu sonucuna varmışlardır (30). Özellikle simantasyon işlemi tercihinde, abutment uzunluğu ve TOC değeri önemli bir rol oynamaktadır. Goodacre'nin önerilerine göre molar dişlerde 4 mm'lik bir abutment uzunluğu, geleneksel simantasyona izin verecektir. Bununla birlikte, 26,74°lik ortalama TOC değerinde, adeziv simantasyonun daha güvenilir bir alternatif olduğu belirtilmiştir (9). Nitekim, daha yüksek TOC değerine sahip preparasyonlarla yapılmış kronlar için uygulanan adeziv simantasyon işleminin, geleneksel simanlarla yapıştırılmış daha küçük TOC değerine sahip preparasyonlarla yapılmış kronlara göre daha iyi tutuculuk gösterdiği rapor edilmiştir (31, 32). Sarafianou ve Kafandaris ise 10°den küçük TOC değerleri için bu iki simantasyon yöntemi arasında bir fark bulamamışlardır (33).

Çalışmamızda, pratisyen diş hekimleri ve protez uzmanı diş hekimlerine ait abutment uzunlukları, literatürde önerilen minimum abutment uzunluklarından daha yüksek bulundu. Retrospektif çalışmadan kaynaklı sınırlamalar olsa bile hekimlerin preparasyon için abutment uzunluklarını kabul edilebilir şekilde sağladıkları belirlenmiştir.

Marjin tasarımı, kullanılan materyalin türüne bağlı olarak değişen; materyalin şeklini ve kalınlığını doğrudan etkileyen bir preparasyon parametresidir. Tam seramik restorasyonlar daha kalın kenar hattına ihtiyaç duyduğundan özel chamfer ve shoulder tasarımlarının endike olduğu belirtilmektedir (34). Gavelis ve arkadaşları, tam seramik restorasyonlar için 90°lik shoulder tasarımının en iyi uyuma sahip olduğunu rapor etmişlerdir (35). Teorik olarak tam seramik restorasyonlar için shoulder ve chamfer marjin tasarımlarından konik yapıdaki marjin tasarımlara sapmalar, yapısal bütünlükten ödün verilmesine ve aksiyel olarak eşit olmayan bir kuvvet dağılıma neden olur; bu da zayıf bir yapıya ve sonuçta marjinden kaynaklanan başarısızlığa neden olabilir. Friedlander ve arkadaşları ile Doyle ve arkadaşları; Chamfer, keskin aksiyogingival açılı shoulder ve yuvarlak aksiyogingival açılı shoulder bitim şekilleri ile prepare edilmiş olan maksiller premolarlar için yapılan tam seramik kronların dayanıklılıklarını ölçmüşler (36, 37). Laboratuvarında metal daylara simante edilmiş

kronlarla yapılan çalışmanın verileri, Sjögren ve Bergman'ın da laboratuvarında yaptığı benzer çalışmanın bulgularını destekleyerek (38), chamfer bitim hatlarına sahip kronların daha zayıf olduğunu rapor etmişlerdir. Euan ve arkadaşları; shoulder ve chamfer bitim şekilleri ile prepare edilmiş molar dişler için yapılan zirkonyum oksit alt yapıli kronların kenar uyumlarını inceledikleri çalışmalarında her iki marjinal bitim şekli arasında fark olmadığını, marjinal kenar uyumlarının klinik olarak kabul edilebilir olduğunu bildirmişlerdir (39). Re ve arkadaşlarının yaptığı benzer başka bir çalışmada da zirkonyum oksit alt yapıli kronlar için chamfer veya shoulder marjinal bitim şekillerinin ideal olduğu bildirilmiştir (40).

Bu nedenle, tam seramik kronlar için chamfer ya da shoulder bitim şekillerinin kullanılabilmesi öngörülmektedir. Tam seramik kronlar için üreticiler, yeterli seramik kalınlığını korumak için minimum 1-1,5 mm arası basamak genişliğini önermiştir (41).

Çalışmamızda, tüm hekimlere ait marjinal bölgede shoulder veya chamfer basamaklı bir bitim şekli oluşturma oranı %26,4 olarak bulundu. %73,6 oranında marjinal bölgede shoulder veya chamfer basamaklı bir bitim şekli oluşturulmamış olması ve ortalama basamak genişliklerinin 1 mm'den küçük olması literatür önerilerinin yeterince karşılanmadığını göstermektedir. Klinisyenlerin yapmış oldukları preparasyonlara ait dişler üzerinde önceden eski restorasyonların olması, mevcut dişlerin klinik olarak fazla madde kaybına uğramış olma ihtimalleri, dişlerin konumları, klinisyenlerin çalışma koşulları ve klinisyenlerin marjinal bölge preparasyonlarında genel olarak konservatif olma eğilimleri bu durumu etkilemiş olabilir. Pratisyen diş hekimlerinin shoulder veya chamfer basamaklı bitim şekli oluşturma oranları (%21,8) ile protez uzmanı diş hekimlerinin shoulder veya chamfer basamaklı bitim şekli oluşturma oranları (%31,7) arasındaki farklılık; klinik deneyim, tecrübe ve bir alanda uzmanlaşmanın getirdiği katkı ile açıklanabilir. Bununla beraber her iki grupta da yüksek oranda shoulder veya chamfer basamaklı bitim şeklinin oluşturulmamış olması ve çalışmamızın retrospektif yapısından kaynaklı sınırlamalar net yorum yapılmasını güçleştirmektedir.

Tam seramik restorasyonlar için yapılan preparasyonlar, mevcut dişin anatomik formunu koruması bakımından önemlidir. Prepare diş yüzeyleri birbiriyle birleştiğinde çizgi açıları oluşur. Keskin çizgi açıları daha fazla stres oluşturduğundan, direnci arttırmak için diş preparasyonu sırasında çizgi açıları yuvarlatılmalıdır. Bununla birlikte, yuvarlatılmış çizgi açılarının direnç üzerindeki etkisinin tam seramik restorasyonların yapısal bütünlüğünü etkilemesi muhtemeldir (42, 43). Charbeneau ve arkadaşları ile Tjan ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda, preparasyonu yapılan dişin yüzey alanlarının pürüzsüz olması ve andırkat alanları barındırmaması durumunda, restorasyonların marjinal uyumlarının olumlu yönde etkilendiği, tutuculuğun ve direncin arttığı rapor edilmiştir (44, 45).

Çalışmamızda tüm hekimlere ait anatomik formu koruma oranı %70,5 olarak bulundu. Pratisyen diş hekimlerinin anatomik formu koruma oranları (%64,9) ile protez uzmanı diş hekimlerinin anatomik formu koruma oranları (%77,1) arasındaki farklılık; klinik deneyim, dişlerin konumları, dişlerin şekilleri, anatomik kısıtlamalar ve klinisyenlerin alışkın

oldukları çalışma pozisyonlarından kaynaklanmış olabilir. Bununla birlikte, yapılan çalışmanın retrospektif yapısından kaynaklı sınırlamalardan dolayı iki grup arasındaki farklılık sorgulanabilir.

Sonuçlar ve farklı yöntemlerle yapılan önceki çalışmalarla karşılaştırılma yapıldığında, STL verilerine dayanan dijital değerlendirme yöntemi, diş preparasyonlarının değerlendirilmesi için yararlı bir araç gibi görünmektedir. STL verileri çoğu CAD/CAM sisteminin temelini oluşturduğundan preparasyonların değerlendirilmesi için dijital yöntemler gelecekte daha da etkin duruma gelebilirler.

Sonuç

Temel kitapların diş preparasyon parametreleri için önerdiği değerler ile çalışmamızla uyumluluk gösteren diğer klinik ve laboratuvar çalışmaları arasında farklılık bulunmaktadır. Bu yüzden önerilen bu değerlerin gözden geçirilmesi, klinik olarak daha gerçekçi ve ulaşılabilir rehberler oluşturulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Bu çalışma sonucunda; hekimlerin preparasyon kurallarına yeterince dikkat etmedikleri görülmektedir. Bu yüzden hekimlerin preparasyon yaparken daha özenli olmaları gerekmektedir.

Çalışmamız Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Ana Bilim Dalı (Isparta / Merkez) ve Özel Dental Labor Freze Teknik Diş Laboratuvarı (İzmir / Konak)'nda yapılmıştır.

Çalışmamızın bir bölümü, 24-27 Nisan 2019 tarihlerinde Burdur'da gerçekleştirilen 2. Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi'nde özet (sözlü sunum) bildiri olarak kongre kitabında yer almıştır.

Kaynaklar

1. Bayındır F, Uzun İH. Tam seramik krun sistemleri. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2007; 33-42.
2. Lawn BR, Deng Y, Lloyd IK, Janal MN, Rekow ED, Thompson VP. Materials design of ceramic based layer structures for crowns. Journal of Dental Research. 2002; 81(6): 433-8.
3. Vult P, Von S, Carlson P, Nilner K. All ceramic fixed partial dentures designed according to the DC-Zirkon technique. A 2-year clinical study. Journal of Oral Rehabilitation. 2005; 32: 180-7.
4. Craig RG. Restorative Dental Materials. 13th ed. New York, Mosby Publication, 2002; 551-92.
5. Tiu j. Tooth Preparation – measuring, understanding, and reporting tooth preparation and its influence on fracture of all-ceramic crowns. University of Otago. Doctoral thesis. Dunedin, New Zealand, 2015.
6. Land CH. Porcelain dental art [microform] : the new process of restoring decayed and defective teeth to their original appearance in shape, size and color. Detroit:O.S. Gulley, Bornman, 1988.
7. Shillingburg HT, Sather DA. & Stone SE. Fundamentals of fixed prosthodontics. 4th edition. Quintessence Publishing. Chicago, USA, 2012.

8. Shillingburg HT, Hobo S, Whitsett LD, Jacobi R, Brackett SE. Diş Preparasyon Esasları. Sabit Protezin Temelleri. Ünsal MK, Üşümez A, Editörler. 3. Baskı, İstanbul: Quintessence Yayıncılık, 2010; 117-35.
9. Goodacre CJ, Campagni WV & Aquiliano SA. Tooth Preparations For Complete Crowns: An Art Form Based On Scientific Principles. Journal of Prosthetic Dentistry. 2001; 85: 363-76.
10. Ayad MF, Maghrabi AA, Rosenstiel SF. Assessment of convergence angles of tooth preparations for complete crowns among dental students. Journal of Dentistry. 2005; 33: 633-8.
11. Ohm E & Silness J. The convergence angle in teeth prepared for artificial crowns. Journal of Oral Rehabilitation. 1978; 5: 371-5.
12. Al-Omari WM, Al-Wahadni AM. Convergence angle, occlusal reduction, and finish line depth of full-crown preparations made by dental students. Quintessence Int 2004; 35: 287-93.
13. Esser C, Kerschbaum T, Winkelmann V, Krage T, Faber FJ. A comparison of the visual and technical assessment of preparations made by dental students. European Journal of Dental Education. 2006; 10: 157-61.
14. Annerstedt A, Engstrom U, Hansson A, Jansson T, Karlsson S, Liljhagen H, Lindquist E, Rydhammar E, Tyreman-Bandhede M, Svensson P & Wandel U. Axial wall convergence of full veneer crown. Acta Odontologica Scandinavica. 1996; 54(2): 109-12.
15. Patel PB, Wildgoose DG, Winstanley RB. Comparison of convergence angles achieved in posterior teeth prepared for full veneer crowns. European Journal of Prosthodontics and Restorative Dentistry. 2005; 13: 100-4.
16. The Glossary of Prosthodontic Terms. Journal of Prosthetic Dentistry. 2005; 94: 10-92.
17. Prothero JH. Prosthetic dentistry. Chicago: Medico-Dental Publishing Co. 1923; 742.
18. Jorgensen KD. The relationship between retention and convergence angle in cemented veneer crowns. Acta Odontologica Scandinavica. 1955; 13: 35-40.
19. Kaufman, E, Coelho D & Colin L. Factors influencing the retention of cemented gold castings. Journal of Prosthetic Dentistry. 1961; 11(3): 487-502.
20. El-Ebrashi MK, Craig RG, Peyton FA. Experimental Stress Analysis Of Dental Restorations. Part III. The Concept of The Geometry of Proximal Margins. Journal of Prosthetic Dentistry. 1969; 22: 333-45
21. Shillingburg HT, Hobo S, Whitsett LD, Jacobi R, Brackett SE. Fundamentals of fixed prosthodontics. 3rd ed. Chicago, Illinois, Quintessence Publishing Co Inc. 1997; 24: 433-54.
22. Eames WB, O'Neal SJ, Monteiro J, Miller C, Roan Jr JD & Cohen KS. Techniques to improve the seating of castings. Journal of the American Dental Association. 1978; 96: 432-7.
23. Mack PJ. A theoretical and clinical investigation into the taper achieved on crown and inlay preparations. Journal of Oral Rehabilitation. 1980; 15: 265-93.
24. Owen CP. Retention and resistance in preparations for extracoronary restorations. Part II: Practical and clinical studies. Journal of Prosthetic Dentistry 1986; 56: 148-53.

25. Leempoel PJ, Lemmens PL, Snoek PA & Van 't Hof MA. The convergence angle of tooth preparations for complete crowns. *Journal of Prosthetic Dentistry* 1987; 58: 414-6.
26. Nordlander J, Weir D, Stoffer W & Ochi S. The taper of clinical preparations for fixed prosthodontics. *Journal of Prosthetic Dentistry* 1988; 60: 148-51.
27. Sato T, Al Mutawa N, Okada D, Hasegawa S. A clinical study on abutment taper and height of full cast crown preparations. *Journal of Medical and Dental Sciences*. 1998; 45: 205-10.
28. Okuyama Y, Kasahara S, Kimura K. Quantitative evaluation of axial Wall taper in prepared artificial teeth. *Journal of Oral Sciences*. 2005; 47: 129-33.
29. Parker MH, Calverley MJ, Gardner FM, Gunderson RB. New guidelines for preparation taper. *Journal of Prosthodontics*. 1993; 2: 61-6.
30. Maxwell AW, Blank LW, Pelleu GB Jr. Effect of crown preparation height on the retention and resistance of gold castings. *General Dentistry*. 1990; 38: 200-2.
31. Mowafy OM, Fenton AH, Forrester N, Milenkovic M. Retention of metal ceramic crowns cemented with resin cements: effects of preparation taper and height. *Journal of Prosthetic Dentistry*. 1996; 76: 524-9.
32. Zidan O, Ferguson GC. The retention of complete crowns prepared with three different tapers and luted with four different cements. *Journal of Prosthetic Dentistry*. 2003; 89: 565-71.
33. Sarafianou A, Kafandaris NM. Effect of convergence angle on retention of resin bonded retainers cemented with resinous cements. *Journal of Prosthetic Dentistry*. 1997; 77: 475-81.
34. Rosenstiel SF, Land MF, Fujimoto J. *Contemporary fixed Prosthodontics*. 4th ed. St Louis: Elsevier; 2006; 209-57.
35. Gavelis JR, Morency JD, Riley ED & Sozio RB. The effect of various finish line preparations on the marginal seal and occlusal seat of full crown preparations. *Journal of Prosthetic Dentistry* 1981; 45: 138-45.
36. Friedlander LD, Munoz CA, Goodacre CJ, Doyle MG, Moore BK. The effect of tooth preparation design on the breaking strength of Dicor crowns: part 1. *International Journal of Prosthodontics*. 1990; 3: 159-68.
37. Doyle MG, Munoz CA, Goodacre CJ, Friedlander LD, Moore BK. The effect of tooth preparation design on the breaking strength of Dicor crowns: 2. *International Journal of Prosthodontics*. 1990; 3: 241-8.
38. Sjogren G, Bergman M. Relationship between compressive strength and cervical shaping of the all-ceramic Cerestore crown. *Swedish Dental Journal*. 1987; 11: 147-52.
39. Euan R, Figueras- Alvarez O, Cabratosa-Termes J, Brufau-de Barbera M, Gomez-Azevedo S. Comparison of the marginal adaptation of zirconium dioxide crowns in preparations with two different finish lines. *Journal of Prosthodontics*. 2012; 21(4): 291-5.
40. Re D, Cerutti F, Augusti G, Cerutti A, Augusti A. Comparison of marginal fit of Lava CAD/CAM crown-copings with two finish lines. *International Journal of Esthetic Dentistry*. 2014; 9(3): 426-35.
41. Ivoclar Vivadent; VITA Zahnfabrik H. Rauter GmbH & Co. KG.
42. Craig RG, El-Ebrashi MK, Peyton FA. Experimental stress analysis of dental restorations. Part II. Two-dimensional photoelastic stress analysis of crowns. *Journal of Prosthetic Dentistry*. 1967; 17: 292-302.
43. Nicholls JJ. Crown retention. I. Stress analysis of symmetric restorations. *Journal of Prosthetic Dentistry*. 1974; 31: 179-84.
44. Charbeneau GT, Peyton FA. Some effects of cavity instrumentation on the adaptation of gold castings and amalgam. *Journal of Prosthetic Dentistry*. 1958; 8: 514-525.
45. Tjan AHL, Sarkissian R. Effect of preparation finish on retention and fit of complete crowns. *Journal of Prosthetic Dentistry*. 1986; 56: 283-8.



Using The Internet For Health-Related Information From Perspectives Of The Patients With Chronic Diseases and Their Relatives

Kronik Hastalığı Olan Hasta ve Yakınlarının Perspektifinden Sağlığa İlişkin Bilgi İçin İnternet Kullanımı

Arzu Akman Yılmaz¹, Nur İzgü², Sultan Kav³, Nalan Özhan Elbaş³

¹Abant İzzet Baysal University, Faculty of Health Sciences, Department of Nursing, Bolu, Turkey.

²Hacettepe University, Faculty of Nursing, Ankara, Turkey.

³Baskent University, Faculty of Health Sciences, Department of Nursing, Ankara, Turkey.

Abstract

Objective: This study investigated the experiences and characteristics of chronic disease patients and their relatives in terms of internet usage for access to health-related information.

Material-Method: A total of 196 patients and 171 relatives were included in this study. The study data were collected through literature-based questionnaires developed by the researchers.

Results: In this study, 68.8% of the patients and 71.9% of the relatives used the internet for access to health-related information. The difference between participants who used the internet for health-related information was determined in terms of variables including age, type, and numbers of chronic diseases. Additionally, their frequency of internet usage, search topics, and online resources to access health-related information was significantly different ($p < 0.05$). More than half of the participants (patients: 65.4%; relatives: 56.9%) stated they did not share the obtained information with health care providers, and no internet source was recommended by health professionals.

Conclusions: The results of the study indicate that although characteristics of seeking health-related information on the internet differed among patients and relatives, their experiences and opinions were nearly similar. Thus, health care professionals should consider the internet usage status of the patients and relatives to access health-related information and lead them to use reliable and up to date internet resources. They should also guide the creation of online content for chronic disease patients. Moreover, supporting approaches for patients seeking health-related information on the internet can be addressed comprehensively in field-specific studies, in-service training, and conferences.

Keywords: Access to Information, Chronic Disease, Internet.

Özet

Amaç: Bu çalışmada, kronik hastalığı olan hastaların ve yakınlarının sağlığa ilişkin bilgiye ulaşmada internet kullanımına ile ilgili deneyimleri ve özellikleri incelenmiştir.

Materyal-Metot: Çalışmaya toplam 196 hasta ve 171 hasta yakını dahil edilmiştir. Çalışmanın verileri literatür doğrultusunda araştırmacılar tarafından geliştirilen soru formları aracılığıyla toplanmıştır.

Bulgular: Bu çalışmada hastaların %68,8'i, yakınlarının ise %71,9'u sağlığa ilişkin bilgiye erişmek için interneti kullanmıştır. İnterneti sağlığa ilişkin bilgi edinmek için kullanan katılımcılar arasında yaş, kronik hastalık sayısı ve tipi gibi değişkenler açısından fark olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, bu katılımcıların sağlıkla ilgili bilgiye erişmek için internet kullanım sıklıkları, arama konuları ve kullandıkları çevrimiçi kaynaklar anlamlı derecede farklılık göstermiştir ($p < 0,05$). Katılımcıların yarısından fazlası (hastalar: %65,4; yakınları: %56,9) elde ettikleri bilgileri sağlık hizmeti sağlayıcılarıyla paylaşmadıklarını ve sağlık profesyonelleri tarafından hiçbir internet kaynağının tavsiye edilmediğini belirtmişlerdir.

Sonuç: Çalışmanın sonuçları, hastaların ve yakınlarının internette sağlığa ilişkin bilgi arama özellikleri arasında farklılık olmasına rağmen, deneyimlerinin ve görüşlerinin neredeyse benzer olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, sağlık profesyonelleri, sağlıkla ilgili bilgiye erişmek için hastaların ve yakınlarının internet kullanım durumunu göz önünde bulundurmalı ve onları güvenilir ve güncel internet kaynaklarını kullanmaları için yönlendirmelidirler. Ayrıca, sağlık profesyonelleri kronik hastalığı olan hastalar için çevrim içi içerik oluşturulması konusunda rehberlik etmelidirler. Bunlara ek olarak, internette sağlığa ilişkin bilgi almak isteyen hastalar için destekleyici yaklaşımlar, alana özel çalışmalarda, hizmet içi eğitimlerde ve konferanslarda kapsamlı bir şekilde ele alınabilir.

Anahtar kelimeler: Bilgiye Erişim, Kronik Hastalık, İnternet.

Introduction

The internet is commonly used all over the world as a powerful communication and information resource. The use of the internet to obtain health-related information has

become increasingly common. Nowadays, wireless network connections and mobile devices have easy access to the internet and make a significant contribution to providing health-related information. Some aspects such as improving

the quality of life of individuals, the reducing health care costs, embracement of health policies which support individual disease management, the participation of patients in their health care decisions and the needs of comprehensive information about their own health status have increased the use of the internet for health-related information (1–5).

The advantages of obtaining health-related information from the internet include providing patients with a better understanding of their medical condition, providing social support, facilitating their participation in health-care decisions, empowering self-efficacy in disease management, and improving the treatment outcomes (1, 6–8). The internet can also positively affect the interaction between the patient and the health care providers and steer toward patient-centered interaction in patients who actively use health information (7).

Despite all these advantages, individuals who use the internet to acquire information about their health problems or of their loved ones' may experience some difficulties. While accessing the desired information on the internet is as simple as touching a few keys, reaching accurate, up to date and evidence-based information is a challenge. Individuals may feel anxious about the information which they trust, and they may encounter unwanted effects due to incorrect information and advice from the internet. This situation may adversely affect their treatment outcomes (7, 9, 10).

Chronic disease patients and their relatives may seek more information due to complex and long-term treatments, to deal with the signs and symptoms of the disease, adapt to lifestyle changes, and to support self-care and activities of daily living (11–18).

Previous research investigating seeking behavior on the internet for health-related information focused mainly on patients (2, 3, 7, 11, 14–18). Few of the current studies examined the use of the internet by patient's relatives for health-related information and compared the characteristics of patients and relatives about internet usage. Determining opinions and experiences of chronic disease patients and their relatives on access to health-related information is crucial for health care providers because they have key responsibilities to assess and give information through correct sources to their patients. In this study, we investigated the characteristics of internet usage for access to health-related information and experiences on the issue from the perspectives of chronic disease patients and their relatives. We hypothesized that this study could provide insight for health-care providers for chronic disease patients about the frequency of internet use to seek health-related information among patients and their relatives, the reason for their internet preference for health-related information, the preferred online resources, and type of information accessed.

Material and Methods

Study Design and Participants

This cross-sectional descriptive study was conducted in medical departments (internal medicine, neurology, cardiology, endocrinology, gastroenterology, nephrology,

thoracic medicine, medical oncology, and hematology clinics) of Baskent University Hospital located in Ankara, Turkey.

The study population consisted of chronic disease patients and their relatives applying to these medical departments. The inclusion criteria were an age of 18 years and more, no problem in communication, being literate, having at least one chronic disease and/or being the patient's relatives, able to use the internet, and willingness to participate in this study. The sample size of the study was calculated by power analysis. The power was calculated based on these results since the t-test was used to investigate the difference between the use of the internet to access health-related information, and age. Based on the analysis, 80% power, 5% margin of error, and 0.5 effect size were achieved when attending to 96 people who used the internet for health-related information and 48 people who did not use the internet. At the time of this survey, 419 people were interviewed; however, 12 patients and their 11 relatives refused to participate in the study, and 15 patients and their 11 relatives could not use the internet. Eventually, 136 patients and their 123 relatives who met the inclusion criteria and who used the internet to access health-related information, and 63 patients and their 48 relatives not using it comprised the study sample. Overall, 370 individuals (199 patients and 171 relatives) participated in the study (Figure 1). Each individual who met the inclusion criteria was included in the study regardless of being a patient or the relative. For this reason, the sample size of the patient and the relatives was different. The study sample constituted patients with cancer, cardiovascular diseases (hypertension, heart failure, hyperlipidemia, coronary artery disease, and arrhythmia), hypo/hyperthyroidism, diabetes mellitus, chronic renal failure, chronic stomach and intestinal diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, liver failure, chronic obstructive pulmonary disease, and anemia and/or their relatives.

419 patients and relatives applied to medical departments (internal medicine, neurology, cardiology, endocrinology, gastroenterology, nephrology, thoracic medicine, medical oncology and hematology clinics)	
The inclusion criteria:	
18 years and more	
No problem in communication	
Being literate	
Having at least one chronic disease and/or being their relatives	
To be able to use internet	
To volunteer to participate in this study	
Patients	Relatives
Refuse: 12	Refuse: 11
Not internet user: 15	Not internet user: 11
199 Patients	171 Relatives
User the internet for health information: 136	User the internet for health information: 123
Not user: 63	Not user: 48
370 individuals (199 patients and 171 relatives) participated	

Figure 1. The study samples

Data Collection Procedure

The data were collected using questionnaires developed by the researchers based on literature (5, 6, 14, 15, 18–20). The patients and the relatives had separate questionnaires, although the questionnaires included similar questions. The questionnaires were divided into two sections. The first sections included questions related to the patient's and his/her relative's descriptive characteristics such as age, gender, educational status, marital status, patient's chronic diseases, and the number of chronic diseases. The second section had questions related to using internet characteristics and their opinions on using the internet to access health-related information such as skill, frequency, reasons for using the internet, whether the respondent used the internet to access health-related information or not and reasons for not using, preferred internet resources, whether they found information obtained from the internet is useful or not, and finally, the approach of health care professionals to their internet using experiences, etc.

In order to assess the internal validity of the questionnaires, expert opinions from two nursing faculty were taken. After making the necessary recommended changes, the final versions of the questionnaires were prepared. In order to assess the comprehensibility of the questionnaires, a pre-application was performed with five patients and five relatives who were not included in the sampling.

The data collection forms were provided to the patients and the relatives in the department waiting rooms by the first two co-authors by face to face interview method. The data collection process lasted approximately 15–20 minutes.

Data Analysis

The data were recorded using the statistical package for social science (IBM SPSS 23.0) program and analyzed using descriptive statistics for the numeric data, frequencies for categorical data, independent sample t-test, and chi-square test. Independent variables of this study included descriptive characteristics of participants, and the dependent variable was the use of the internet to access health-related information. These variables were generally compared with the chi-square test. Only, t-test was used to determine whether there was a difference between age and number of chronic disease use of the internet to access health-related information. The statistical significance value was accepted as $p < 0.05$.

Ethical Considerations

The study was approved by the Baskent University of Medical and Health Sciences Research and Ethical Committee (project no: KA12/181). The written permission from the hospital was obtained to perform the study, and verbal informed consent was obtained from all participants. Before the questionnaires were applied, the participants were explained about the purpose of the study, voluntary nature of study participation, the choice of the patients to not write their name on the form, the data would be analyzed only from the answers, and that their privacy would be protected.

Results

The mean age of the participant patients and the relatives was 45.6 ± 13.4 and 42.1 ± 12.5 , respectively. More than half of the patients and the relatives were female, married, and had associate/bachelor's degrees, and their incomes were equal to expenditure (Table 1).

In the study, cardiovascular diseases (36.2%–48%) and cancer (32.7%–43.3%) were the most frequently mentioned chronic diseases. The mean number of chronic diseases stated by the patients and the relatives were 1.8 ± 0.1 and 1.98 ± 1.1 , respectively. A total of 68.8% of chronic disease patients and 71.9% of the relatives reported that they used the internet for health-related information (Table 1).

Table 1. Descriptive characteristics of the participants

Descriptive characteristics	Patients (N:199)	Relatives (N:171)
Age (\pm SD)	45.59 \pm 13.45	42.06 \pm 12.53
Gender	N (%)	N (%)
Female	124 (62.3)	113 (66.1)
Male	75 (37.7)	58 (33.9)
Marital status		
Married	137 (68.8)	109 (63.7)
Single	62 (31.2)	62 (36.3)
Education status		
Primary/high school	57 (28.6)	54 (31.6)
Associate / Bachelor's degree	142 (71.4)	117 (68.4)
Income Level		
Less than expenditure	31 (15.6)	20 (11.7)
Equal to expenditure	116 (58.3)	108 (63.2)
More than expenditure	52 (26.1)	43 (25.1)
Chronic disease*		
Cardiovascular disease	72 (36.2)	82 (48)
Cancer	65 (32.7)	74 (43.3)
Diabetes mellitus	36 (18.1)	44 (25.7)
Hypothyroidism / Hyperthyroidism	53 (26.6)	20 (11.7)
Chronic kidney disease	28 (14.1)	16 (9.4)
Total number of chronic disease (\pm SD)	1.8 \pm 0.9	1.98 \pm 1.1
Internet using status for health related information		
Yes	136 (68.8)	123 (71.9)
No	63 (31.2)	48 (28.1)

*Multiple variables were chosen. Frequencies were determined based on "n"

A statistical difference was observed in the patients' age and their internet use status for health-related information ($p < 0.05$), while there was no such significant difference between using the internet for health-related information and other sociodemographic characteristics (Table 2).

On examining cardiovascular diseases of patient participants or their relatives and their status of using health-related information on the internet, a statistically significant difference was observed between cardiovascular disease in patients and

relatives of diabetics and the use of health-related information on the internet ($p < 0.05$). The mean number of chronic diseases of patients who did not use the internet to search for health-related information was higher, and this difference was found to be statistically significant ($p < 0.001$). Further, no significant difference was found between the patients and their relatives who participated in the study and used the internet to obtain health-related information ($p > 0.05$) (Table 2).

In the sample, 40.4% of patients and 51.2% of their relatives specified that they used the internet several times a week to acquire health-related information. A statistically significant difference was observed between patients and their relatives and in the frequency of using the internet for health-related information ($p < 0.05$). Besides, in pairwise comparisons between groups, a significant difference was observed between “several times a week” and “several times a month” ($X^2 = 6.001$, $p = 0.014$) and “every day” and “several times a month” ($X^2 = 6.383$, $p = 0.012$). According to the abovementioned evaluations, the search for health-related information on the internet was more frequent among relatives than the patients (Table 3).

When inquired about the reasons to prefer the internet for

health-related information, 59.6% of the patients expressed that obtaining information from the internet was easier and faster and, 46.3% of their relatives reported that they deemed that information on the internet was current. Here, the preferred reasons for participants were found statistically different ($p < 0.001$) (Table 3).

In the study, the most common search word on health-related topics on the internet of participants was “disease” (80.9%–94.3%), “current treatments” (59.6%–66.7%) and “medicines” (54.4%–52%), and the difference between patients and their relatives on these topics was significant. According to these, relatives obtained more information from the internet about the diseases of patients they had cared for ($p = 0.001$), disease-related experimental treatments ($p = 0.04$), and associations/communities ($p < 0.000$) (Table 3).

When looking at internet resources for information as per Table 3, some differences were observed among the participants. While “personal websites of the doctors (56.6%)”, “websites of the hospitals” (41.9%), and “official health sites” (39.7%) were the most common internet resources were preferred by patients, for patient's relatives, the most preferred sources, were “websites of academic institutions” (51.2%), “the

Table 2. Using internet status for health-related information of the patients and their relatives in terms of descriptive characteristics

Descriptive characteristics		Using internet status for health-related information					
		Patients (n=199) n(%)			Relatives (n=171) n(%)		
		Yes	No	Chi-Square test	Yes	No	Chi-Square test
Age	Mean±SD	43.9±12.4	49.2±14.9	t=-2.422 p=0.017*	41.1±11.9	44.5±13.7	t=-1.626 p=0.106*
Gender	Female	90 (72.6)	34 (27.4)	$X^2=2.142$ p=0.143	79 (69.9)	34 (30.1)	$X^2=0.672$ p=0.412
	Male	47 (62.7)	28 (37.3)		44 (75.9)	14 (24.1)	
Marital status	Married	94 (68.6)	43 (31.4)	$X^2=0.011$ p=0.917	77 (70.6)	32 (29.4)	$X^2=0.247$ p=0.619
	Single	43 (69.4)	19 (30.6)		46 (74.2)	16 (25.8)	
Education status	Primary / high school	36 (63.2)	21 (36.8)	$X^2=1.204$ p=0.272	35 (64.8)	19 (35.2)	$X^2=1.979$ p=0.160
	Associate / Bachelor's degree	101 (71.1)	41 (28.9)		88 (75.2)	29 (24.8)	
Income status	Less than expenditure	22 (71)	9 (29)	$X^2=5.404$ p=0.067	16 (80)	4 (20)	$X^2=1.079$ p=0.583
	Equal to expenditure	73 (62.9)	43 (37.1)		78 (72.2)	30 (27.8)	
	More than expenditure	42 (80.8)	10 (19.2)		29 (67.4)	14 (32.6)	
Type of chronic disease							
Cardiovascular disease	Present	43 (59.7)	29 (40.3)	$X^2=4.377$ p=0.036	55 (67.1)	27 (32.9)	$X^2=1.841$ p=0.175
	Not present	94 (74)	33 (26)		68 (76.4)	21 (23.6)	
Cancer	Present	40 (61.5)	25 (38.5)	$X^2=2.402$ p=0.121	55 (74.3)	19 (25.7)	$X^2=1.841$ p=0.175
	Not present	97 (72.4)	37 (27.6)		68 (70.1)	29 (29.9)	
Diabetes mellitus	Present	21 (58.3)	15 (41.7)	$X^2=2.264$ p=0.132	26 (59.1)	18 (40.9)	$X^2=4.837$ p=0.028
	Not present	116 (71.2)	47 (28.8)		97 (76.4)	30 (23.6)	
Total number of chronic disease (Mean±SD)		1.6±0.8	2.1±1.1	t=-3.340 p=0.001	1.9±1.1	2.2±1.2	t=-1.681 p=0.095*

*Independent sample t test was used.

websites of the doctors” (48%), “official health sites” (41.5%) and “websites of the hospitals” (41.5%). Further, “websites of unknown origin” was used as the fourth search word by patients (35.3%) and the fifth by relatives (34.1%). A statistical difference was observed between the preferences for these information resources by participants. According to their relatives, patients used more of “the online newspapers” ($X^2=3.925$, $p=0.048$) and “websites of health insurance” ($X^2=6.793$, $p=0.009$) and, the relatives used more of “websites of academic institutions” ($X^2=7.338$, $p=0.007$) as a source of information (Table 3).

In this study, we also evaluated the experiences of chronic disease patients and their relatives concerning the health

information they obtained from the internet in the last month. More than half of the participants (61.0%–60.2%) reported that they could easily access the information they were seeking. Further, 52.9% of the patients and 64.2% of the relatives stated that they felt more comfortable when asking questions to the medical staff. Nearly all the participants (98.5%–96.7%) pointed out that an internet source was not recommended by medical staff previously, and 65.4% of the patients and 56.9% of their relatives did not share with health care providers the information obtained from the internet. A statistically significant difference was observed between these experiences of participants ($p>0.05$) (Table 4).

Table 3. Comparison of patients’ and their relatives’ internet using status for health-related information and internet using characteristics

Internet using status for health-related information and internet using characteristics		Patients (n=136) n (%)	Relatives (n=123) n (%)	Chi-Square test
Status of using internet to get health-related information	Yes	136 (68.8)	123 (71.9)	$X^2 = 0.564$, $p=0.453$
	No	63 (31.2)	48 (28.1)	
The frequency of using the internet for health-related information	Every day	10 (7.4)	17 (13.8)	$X^2 = 9.320$, $p=0.025$
	Several times a week	55 (40.4)	63 (51.2)	
	Several times a month	39 (28.7)	20 (16.3)	
	Several times a year	32 (23.5)	23 (18.7)	
Reasons for preferring internet for health-related information*	Getting information is easy/fast	81 (59.6)	46 (37.4)	$X^2=12.692$, $p<0.001$
	Provides prior knowledge	52 (38.2)	52 (42.3)	$X^2=.439$, $p=0.508$
	Provides an opportunity to compare information obtained from different sources	26 (19.1)	30 (24.4)	$X^2=1.06$, $p=0.303$
	The information is the latest	22 (16.2)	57 (46.3)	$X^2=27.724$, $p<0.001$
Health-related topics searching on the internet*	Disease	110 (80.9)	116 (94.3)	$X^2=10.473$, $p=0.001$
	Recent treatments	81 (59.6)	82 (66.7)	$X^2=1.399$, $p=0.237$
	Medicine	74 (54.4)	64 (52)	$X^2=0.147$, $p=0.702$
	Complementary methods	45 (33.1)	46 (37.4)	$X^2=0.526$, $p=0.468$
	Stress management	20 (14.7)	15 (12.2)	$X^2=0.348$, $p=0.555$
	Treatment methods on trial	17 (12.5)	27 (22)	$X^2=4.091$, $p=0.043$
	Patient organizations	8 (5.9)	25 (20.3)	$X^2=12.118$, $p<0.001$
Internet resources for health-related information*	Individual web sites of doctors	77 (56.6)	59 (48)	$X^2=1.938$, $p=0.164$
	Websites of the hospitals	57 (41.9)	51 (41.5)	$X^2=0.005$, $p=0.942$
	Official web sites related to health	54 (39.7)	51 (41.5)	$X^2=0.83$, $p=0.774$
	Unknown websites	48 (35.3)	42 (34.1)	$X^2=0.038$, $p=0.846$
	Websites of academic institutions	47 (34.6)	63 (51.2)	$X^2=7.338$, $p=0.007$
	Forums related with health	46 (33.8)	41 (33.3)	$X^2=0.007$, $p=0.934$
	Online medical journals	39 (28.7)	39 (31.7)	$X^2=0.282$, $p=0.595$
	Online newspapers	25 (18.4)	12 (9.8)	$X^2=3.925$, $p=0.048$
	Websites of special foundations related with chronic disease	24 (17.6)	18 (14.6)	$X^2=0.432$, $p=0.511$
	Websites of health insurance companies	10 (7.4)	1 (0.8)	$X^2=6.793$, $p=0.009$
	Websites of drug companies	8 (5.9)	12 (9.8)	$X^2=1.36$, $p =0.244$

*Multiple variables were chosen. Frequencies were determined based on “n”

Table 4. Comparison of patients' and their relatives' experiences about using internet for health-related information

Experiences about internet use for health-related information	Patients (n=136) n (%)	Relatives (n=123) n (%)	Chi-Square test
How do you rate your internet experience to gain health related information in the last month?			
I found the information easily	83 (61.0)	74 (60.2)	X ² =0.018, p=0.894
I felt satisfied with the information obtained from the internet	63 (46.3)	58 (47.2)	X ² =0.02, p=0.887
I felt confused by the information I was found	37 (27.2)	24 (19.5)	X ² =2.123, p=0.145
I was concerned about the accuracy of the information obtained from the internet	27 (19.9)	33 (26.8)	X ² =1.766, p=0.184
I reached very little information about the issue which I want to learn	14 (10.3)	6 (4.9)	X ² =2.659, p=0.103
I had difficulties to understand information obtained from the internet	12 (8.8)	5 (4.1)	X ² =2.385, p=0.123
I spent so much time to find information which I wanted to learn.	5 (3.7)	7 (5.7)	X ² =0.593, p=0.441
What did you do after getting health related information from the internet in the last month?			
I feel confident to raise new questions about the disease and treatment process with health professionals	72 (52.9)	79 (64.2)	X ² =3.384, p=0.066
I noticed the seriousness of the problem and applied for a doctor	41 (30.1)	32 (26)	X ² =0.544, p=0.461
I did nothing	25 (18.4)	21 (17.1)	X ² =0.076, p=0.783
I tried to diagnose the health problem by myself.	15 (11.0)	12 (9.8)	X ² =1.034, p=0.596
I got support from others for my health problem	11(8.1)	10 (8.1)	X ² =0.000, p=0.990
I tried to treat the health problem by myself	4 (2.9)	4 (3.3)	X ² =0.021, p=0.885
Have you ever been recommended by a health professional about internet resources?			
No	134 (98.5)	119 (96.7)	X ² =0.926, p=0.428
Yes	2 (1.5)	4 (3.3)	
Have you ever shared the health information obtained from the internet with a health professional?			
No	89 (65.4)	70 (56.9)	X ² =1.983, p=0.159
Yes	47 (34.6)	53 (43.1)	

*Multiple variables were chosen. Frequencies were determined based on "n"

Table 5. Opinions of participants about internet use for health-related information

	Patients (n=136) n (%)			Relatives (n=123) n (%)		
	Agree	Not sure	Disagree	Agree	Not sure	Disagree
I believe that the health information obtained from the internet is accurate and reliable	107 (78.7)	13 (9.6)	16 (11.8)	96 (78)	14 (11.4)	13 (10.6)
I check the accuracy of the health information obtained from the internet	125 (91.9)	2 (1.5)	9 (6.6)	106 (86.2)	8 (6.5)	9 (7.3)
I check the currency of the health information obtained from the internet	121 (89)	2 (1.5)	13 (9.6)	104 (84.6)	9 (7.3)	10 (8.1)
I check who wrote the health information on the internet	122 (89.7)	3 (2.2)	11 (8.1)	112 (91.1)	3 (2.4)	8 (6.5)
I compare the information obtained from the internet with other resources	113 (83.1)	2 (1.5)	21 (15.4)	103 (83.7)	4 (3.3)	16 (13)
I believe that health information obtained from the internet is useful	116 (85.3)	11 (8.1)	9 (6.6)	111 (90.2)	7 (5.7)	5 (4.1)
I try recommendations about health which I learn from the internet	90 (66.2)	20 (14.7)	26 (19.1)	79 (64.2)	22 (17.9)	22 (17.9)
I try health recommendations which I learn from the internet after consultation of health professionals	111 (81.6)	6 (4.4)	19 (14)	104 (84.6)	8 (6.5)	11 (8.9)
I share the health information which I learn from the internet with my relatives and other patients	107 (78.7)	9 (6.6)	20 (14.7)	97 (78.9)	7 (5.7)	19 (15.4)
I suggest health recommendations which I obtain from the internet to my relatives and other patients to apply	53 (39)	14 (10.3)	69 (50.7)	54 (43.9)	20 (16.3)	49 (39.8)
Since I fear from the reactions of health professionals I do not share information obtained from the internet with them	40 (29.4)	9 (6.6)	87 (64)	28 (32.3)	9 (7.3)	86 (69.9)

Table 6. The reasons for not using internet for health-related information and other resources used among the participants

	Patients (n=63) n (%)	Relatives (n=48) n (%)	Chi-Square test
The reasons for not using internet for health-related information*			
Information obtained from internet is unreliable	44 (69.8)	23 (47.9)	$X^2=5.473$, $p=0.019$
It is time consuming to access an information on the internet	8 (12.7)	16 (33.3)	$X^2=6.845$, $p=0.009$
Information obtained from internet induces stress affects mood negatively.	18 (28.6)	7 (14.6)	$X^2=3.055$, $p=0.08$
The information given by doctor is enough	10 (15.9)	8 (16.7)	$X^2=0.013$, $p=0.911$
Information resources except for internet*			
Health professionals	62 (98.4)	47 (97.9)	$X^2=0.038$, $p=0.846$
Books	18 (28.6)	12 (25)	$X^2=0.176$, $p=0.675$
Television	17 (27)	7 (14.6)	$X^2=2.472$, $p=0.116$
Friends / Family members	8 (12.7)	12 (25)	$X^2=2.791$, $p=0.095$

*Multiple variables were chosen. Frequencies were determined based on "n"

In Table 5, the opinions of patients with chronic disease and their relatives toward the use of health-related information are given. Participants in the study often believed that the information obtained from the internet was reliable, accurate (78.7%–78%), and useful (85.3%–90.2%). They checked the accuracy of the information (91.9%–86.2%), current status (89%–84.6%), and the author (89.7%–91.1%) of the information and compared with other written sources (83.1%–83.7%). They similarly applied the recommendations that they received from the internet about health (66.2%–64.2%) or by consulting a doctor, nurse, or health professional (81.6%–84.6%). However, they recommended these practices less frequently to their relatives or other patients (39%–43.9%). The opinions of participants did not show any significant difference ($p>0.05$).

The reasons for chronic diseases patients and their relatives not using the internet for health-related information were examined in the study. A total of 69.8% of the patients and 47.9% of their relatives did not use the internet because they thought the information was not reliable. The difference between items of "a lack of reliable information" ($X^2=5.473$, $P=0.019$) and "take the time to get the information" ($X^2=6.845$, $p=0.009$) from these reasons and groups was statistically significant. The majority of these individuals (98.4%–97.9%) similarly approached and preferred the medical staff for health-related information ($p>0.05$) (Table 6).

Discussion

The rapid development of information technologies and increased access to online resources has enhanced the popularity of the internet in getting health-related information, similar to the other fields. In accordance with previous reports, our study results revealed that patients with chronic disease and their relatives frequently use the internet to get health-related information (21, 22).

In our study, younger patients used the internet for health-related information much frequently, which is comparable to the observations in previous reports (6, 11). This finding may be attributed to the facts that it is difficult to keep up the

latest technological opportunities with increasing age; older individuals usually have poor skill of using the internet, they spend less time on the internet, prefer conventional resources rather than the internet, and their disease duration from the diagnosis is longer (11).

Earlier reports highlighted that individuals with higher education and income levels frequently used the internet to seek health-related information (6, 11, 23, 24). On the contrary, we observed that getting health-related information from the internet did not change because of the educational, marital, and income status of both of the patients and their relatives. One possible reason why educational status did not affect the search health information on the internet may be the increase in internet literacy and accessibility to online resources compared to the past. Another reason could be the difference in sample characteristics.

We found that the patients and relatives used the internet at a similar rate for health-related information. Till date, no earlier study has compared the internet using the behaviors of patients and their relatives. Therefore, it was not possible to make direct comparisons with other reports. On the other hand, similar socio-demographic characteristics, including age, gender, and educational, and income level, may be contributed to this finding.

In the current study, patients with any cardiovascular disease used the internet for health-related information much frequently than those with any other condition. Likewise, relatives of diabetes mellitus patients used the internet more frequently to seek health-related information. Supporting our finding, Jadhav et al. emphasized that cardiovascular diseases were among the most common chronic diseases all over the world (25). Therefore, patients with the cardiovascular disease require more information about lifestyle changes like diet and exercise and may use the internet more frequently.

One of the most striking findings in the current study was that with the increase in the number of chronic diseases, there was a decline in the frequency of internet usage to seek health-related information. Consistent with our findings, Ayers

and Kronenfeld reported that individuals with more chronic disease used online resources less frequently (11). This may be because the burden of chronic diseases increases with age and negatively affects the internet using the ability of elderly people compared to younger individuals.

In the current study, while patients mostly preferred the internet to “getting easy/fast information”, relatives mostly preferred to “get the current information”. This finding suggests that while the relatives of the patients sought more current information obtained from the internet, the patients were more interested in easy access to the information.

In the present study, the most prevalent issues searched by both patients and their relatives on the internet were diseases, current treatment methods, and medicines. Earlier reports conducted in chronic disease patients also emphasized that disease and treatment modalities were the most frequent topics sought on the internet (16, 26).

On assessing the preferred online resources by patients and their relatives, the relatives of the patients used academic institutions' web sites more frequently, while the patients used the web sites of health insurance companies' and online journals more frequently. Our findings indicate that relatives of the patients used more reliable internet resources than patients.

We did not find related studies comparing patients and their relatives in terms of seeking health-related information on the internet. The patients' relatives frequently used online current and reliable information about the patients' disease, recent treatments, complementary methods, treatment methods on trial, and patient organizations. On cumulatively evaluating these findings, it can be said that relatives can support patients in decision making and care processes. Additionally, both of the patients and relatives in the current study mainly believed that health information obtained from the internet was accurate, reliable, as well as useful. Two-thirds of participants tried the advice they learned online. Although the internet contains several helpful information for individuals, it also poses a risk of misleading through irrelevant or wrong information. For most of the patients and their relatives, it may not be possible to verify the accuracy and validity of the information. Thus, they should examine the reliability of the information. In this context, the majority of the participants stated that they relied on their experiences and opinions about internet use for health-related information, although, it still poses a risk.

In our study, more than half of the patients and relatives reported that they did not share the information which they obtained from the internet with health professionals. This rate varied between 26.9% and 59% in previous reports (21, 22, 24). Nevertheless, the participants frequently had shared the health information and the advice they learned online with other patients or relatives. Although not specifically addressed in this study, patients and their relatives may feel worried about health professionals' negative attitudes toward acquiring information from the internet, or the health professionals may not ask their internet using status. In our

study, individuals mentioned using unacknowledged internet resources at higher rates, and not sharing such information with health professionals may mislead the patients and their relatives and may have adverse outcomes.

In the present study, a large number of participants reported that health professionals did not recommend any online resources, in accordance with previous reports (26, 27). Surveys conducted with nurses also revealed that only a few of the nurses led the patients to reliable internet resources (28–30).

Most of the patients and relatives did not use the internet for health-related information reported that they did not prefer the internet as a resource because they found the information unreliable. Additionally, when we compared the patients and relatives in terms of this variable, patients were less frequent in preferring the internet than the relatives due to unreliable information on the internet. Other reasons reported by patients and their relatives for not using the internet to get health-related information included “using the internet was time-consuming”, “caused stress”, and “affected mood adversely”. Also, there was a difference between the patients and the relatives in terms of the item of “using the internet were time-consuming” among participants, and the patients preferred this item more frequently.

For the patients and their relatives who did not use the internet for health-related information, health professionals were the most preferred information resource, concurrent with previous reports (13, 20).

Conclusion

This study suggested a similar rate of seeking health-related information on the internet by the patients and relatives. However, reasons for their preference of internet and specific online resources indicated differences between the patients' and relatives' choices. Most of the patients and relatives did not share the information obtained from the internet, and health professionals also did not recommend reliable online resources.

Due to technological improvements, health care professionals will increasingly encounter patients and their relatives who seek health-related information on the internet. Thus, they should update themselves about current, scientific, and online sources of information that are coherent to patients. Additionally, they should also assess internet usage status of patients and their relatives for health-related information and lead them to reliable internet sources. Health professionals may guide in creating online content on specific issues related to their fields that patients can easily access. The importance of such a subject can be noted in meetings such as in-service training, conferences, etc. Also, more detailed, field-specific studies on this subject can be carried out.

References

1. Rice RE. Influences, usage, and outcomes of internet health information searching: Multivariate results from the Pew surveys. *Int J Med Inform* 2006; 75 (1): 8-28.

2. Akerkar SM, Kanitkar M, Bichile LS. Use of the internet as a resource of health information by patients: A clinic-based study in the Indian population. *J Postgrad Medicine* 2005; 51 (2): 116-18.
3. Jeannot JG, Froehlich F, Wietlisbach V, Burnanda B, Terraza O, Vadera JP. Patient use of the internet for health care information in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2004; 134 (21-22): 307-12.
4. AlGhamdi KM, Moussa NA. Internet use by the public to search for health-related information. *Int J Med Inform* 2012; 81 (6): 363-73.
5. Wangberg S, Andreassen H, Kummervold P, Wynn R, Sørensen T. Use of the internet for health purposes: Trends in Norway 2000-2010. *Scand J Caring Sci* 2009; 23: 691-96.
6. Ybarra ML, Suman M. Help seeking behavior and the internet: A national survey. *Int J Med Inform* 2006; 75 (1): 29-41.
7. Cline RJW, Penner LA, Harper FWK, Foster TS, Ruckdeschel JC, Albrecht TL. The roles of patients' internet use for cancer information and socioeconomic status in oncologist-patient communication. *J Oncol Pract* 2007; 3 (3): 167-71.
8. Lee CJ, Gray SW, Lewis N. Internet use leads cancer patients to be active health care consumers. *Patient Educ Couns* 2010; 81S: S63-9 <http://doi:10.1016/j.pec.2010.09.004>.
9. Kitchens B, Harle CA, Li S. Quality of health-related online search results. *Decis Support Syst* 2014; 57: 454-62.
10. Taha J, Sharit J, Czaja S. Use of and satisfaction with sources of health information among older internet users and nonusers. *Gerontologist* 2009; 49 (5): 663-73.
11. Ayers SL, Kronenfeld JJ. Chronic illness and health-seeking information on the Internet. *Health (London)* 2007; 11 (3): 327-47.
12. Adams E, Boulton M, Watson E. The information needs of partners and family members of cancer patients: a systematic literature review. *Patient Educ Couns* 2009; 77: 179-86.
13. Lopez Gomez M, Feliu J, Sereno M, Gomez Raposo C, Casado-Saenz E. Internet use for medical research among cancer patients and their relatives in Spain. *Ann Oncol* 2008; 19 (11): 1976-7.
14. Sajid MS, Shakir AJ, Baig MK. Information on the internet about colorectal cancer: patient attitude and potential toward web browsing. A prospective observational study. *Can J Surg* 2011; 54 (5): 339-43.
15. AlGhamdi KM, Almohedib MA. Internet use by dermatology outpatients to search for health information. *Int J Dermatol* 2011 50: 292-99.
16. Duplaga M. The acceptance of e-health solutions among patients with chronic respiratory conditions. *Telemed J E-Health* 2013; 19 (9): 683-91.
17. Duplaga M. Health-related internet user among patients suffering from chronic diseases. *Eur J Public Health* 2016; 26 (Suppl-1): 471-72.
18. Seto E, Cafazzo JA, Rizo C, Bonert M, Fong E, Chan CT. Internet use by end-stage renal disease patients. *Hemodial Int* 2007; 11: 328-32.
19. Nettleton S, Burrows R, O'Malley L. The mundane reality of the everyday lay use of the internet for health and their consequences for media convergence. *Soc Health Illn* 2005; 27: 972-92.
20. Zhang Y, Jones B, Spalding M, Young R, Ragain M. Use of the internet for health information among primary care patients in rural West Texas. *South Med J* 2009; 102 (6): 595-601.
21. Ebel MD, Stellamanns J, Keinki C, Rudolph I, Huebner J. Cancer patients and the internet: a survey among german cancer patients. *J Canc Educ* 2017; 32 (3): 503-08.
22. Nayır E, Tanrıverdi O, Karakas Y, Kılıçkap S, Turhal NS, Avcı N, Okutur K, Koca D, Erdem D, Abalı H, Yamac D, Bilir C, Karcan T. Tendency of cancer patients and their relatives to use internet for health-related searches: Turkish Oncology Group (TOG) Study. *J BUON* 2016; 21 (3): 714-9.
23. Gordon MM, Capell HA, Madhok R. The use of the internet as a resource for health information among patients attending rheumatology clinic. *Rheumatology* 2002; 41 (12): 1402-5.
24. Diaz JA, Griffith RA, Ng JJ, Reiner SE, Friedman PD, Moulton AW. Patients' use of the internet for medical information. *J Gen Intern Med* 2002; 17 (3): 180-85.
25. Jadhav A, Sheth A, Pathak J. Analysis of online information searching for cardiovascular diseases on a consumer health information portal. *AMIA Annu Symp Proc* 2014; 2014: 739-48.
26. O'Connor JB, Johanson JF. Use of the web for medical information by a gastroenterology clinic population. *JAMA* 2000; 284 (15): 1962-64.
27. Littlechild SA, Barr L. Using the Internet for information about breast cancer: a questionnaire-based study. *Patient Educ Couns* 2013; 92 (3): 413-17.
28. Akman Yilmaz A, Izgu N, Kav S, Ozhan Elbas N. İç hastalıkları alanında çalışan hemşirelerin sağlıkla ilgili bilgiye ulaşmada internet kullanımına ilişkin görüş ve uygulamaları (Views and practices of nurses working at internal medicine wards about using internet to access health related information). *GUSBD* 2017; 6 (4): 57-68.
29. Estabrooks CA, O'leary KA, Ricker KL, Humphrey CK. The internet and access to evidence: How are nurses positioned? *J Adv Nurs* 2003; 42 (1): 73-81.
30. Gilmour JA, Scott SD, Huntington N. Nurses and internet health information: a questionnaire survey. *J Adv Nurs* 2008; 61 (1): 19-28.



The Effect Of Medical Error Education On The Knowledge and Attitudes Of Nursing Students

Tıbbi Hata Eğitiminin Hemşirelik Öğrencilerinin Bilgi ve Tutumlarına Etkisi

Şerife Yılmaz¹, Neyyire Yasemin Yalım²

¹Düzce University, Faculty of Health Sciences, Department of Nursing History and Ethics, Düzce, Turkey.

²Ankara University, School of Medicine Department of Medical History and Ethics, Ankara, Turkey.

Abstract

Objective: This study evaluates the effects of medical error education on the knowledge and attitudes of nursing students.

Material-Method: In this study, one-group pretest-posttest semi-experimental design method is used. The study population consisted of final year students at Düzce University's School of Nursing. In the first stage of the study, need assessment is carried out with the senior students of nursing education. For the need assessment the entire group of senior students were recruited; therefore no sampling had done. Data collection form was applied to 150 students who accepted to participate the study voluntarily. On the second stage, seven-week education program was prepared in accordance with the data obtained from the need assessment and applied to the study group. Before the education sessions data on personal information was collected from the study group; scale of medical error trends and scale of medical error attitudes, a general exam on medical errors and a case-based exam were applied. Same set of measurement was applied after the education process was completed.

Results: In this study, it was determined that 85.3% of the students received education on medical errors, and 54.7% of the students who received education found the education inadequate. Scale and knowledge score averages increased following the participating nurses' education and training. This increase was found to be statistically significant ($p < 0.001$). After training, more value problems were noticed by students compared to pre-training; furthermore, they were mentioned by more students.

Conclusions: This study revealed the following: (1) students think that the information they have been provided their undergraduate education regarding medical errors is inadequate; (2) medical errors are not adequately emphasized in nursing curricula, (3) medical error education increases the knowledge and awareness of students regarding medical errors, and; (4) medical error education decreases medical error tendencies and positively affects nursing students' attitudes toward medical errors.

Keywords: Ethical Responsibility, Malpractice, Medical Error, Nursing Education, Patient Safety.

Özet

Amaç: Bu çalışma, hemşirelik öğrencilerine verilen tıbbi hata eğitiminin öğrencilerin bilgi ve tutumlarına etkisini değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.

Materyal-Metot: Bu çalışmada öntest-sontest tek gruplu yarı deneysel yöntem kullanılmıştır. Çalışmanın evrenini Düzce Üniversitesi Hemşirelik Bölümü son sınıf öğrencileri oluşturmuştur. Çalışmanın ilk aşamasında hemşirelik son sınıf öğrencileri ile ihtiyaç analizi yapılmıştır. İhtiyaç analizi için ayrıca örneklem seçimine gidilmemiş, veri toplama formu çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden 150 öğrenciye uygulanmıştır. İkinci aşamasında ise ihtiyaç analizinden elde edilen veriler doğrultusunda toplam yedi haftadan oluşan eğitim programı hazırlanmış ve uygulanmıştır. Eğitim öncesi ve sonrasında öğrencilere, kişisel bilgi formu, bilgi testi, vaka formu, Hemşirelikte Tıbbi Hataya Eğilim Ölçeği ve Tıbbi Hatalarda Tutum Ölçeği'nden oluşan öntest ve sontest uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmada, öğrencilerin %85,3'ünün tıbbi hatalarla ilgili eğitim aldığı; eğitim alan öğrencilerin %54,7'sinin aldıkları eğitimi yetersiz buldukları belirlenmiştir. Eğitim öncesine göre eğitim sonrası Hemşirelikte Tıbbi Hataya Eğilim Ölçeği, Tıbbi Hatalarda Tutum Ölçeği ve bilgi puanı ortalamaları yükselmiştir. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Vaka analizlerinde eğitim sonrasında öğrenciler tarafından eğitim öncesine göre daha fazla sayıda değer sorunu fark edilmiş ve daha fazla sayıda öğrenci tarafından dile getirilmiştir.

Sonuç: Çalışmadan elde edilen sonuçlar doğrultusunda, öğrencilerin tıbbi hataya ilişkin aldıkları eğitimi ve bilgilerini yeterli bulmadığı, öğrencilere verilen tıbbi hata eğitiminin öğrencilerin tıbbi hataya yönelik bilgi ve farkındalıklarını arttırdığı, tıbbi hataya eğilimlerini azalttığı ve tıbbi hatalarda tutumlarını olumlu yönde etkilediği belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Etik Sorumluluk, Hasta Güvenliği, Hemşirelik Eğitimi, Tıbbi Hata.

Introduction

The concept of medical errors is important and is becoming increasingly important each day. Medical error is a concept that concerns all health professionals, including nurses. Healthcare work inevitably incurs certain medical errors. Nurses have an important place within healthcare, and must be concerned with their patients at all times when in their professional roles. However, nurses' involvement in the care and treatment of patients can have a negative effect on patient safety due to erroneous practices. In recent years, the number of litigation cases taken against nurses has increased. Medical errors arise due to erroneous practices of healthcare workers, a lack of knowledge and skills, and neglectful and careless behavior, which endangers patient safety. Reducing the prevalence of medical errors and ensuring patient safety is extremely important for improving the quality of patient care. For this, health workers should raise their awareness and help to develop positive attitudes.

Ensuring patient safety is the most important aspect of health care. Patient safety is the foundation of good patient care and an important quality indicator of health care facilities. The World Health Organization (WHO) defines patient safety as the main criterion of health care. Patient safety itself can be defined as the prevention and improvement of damages caused by health services and, as a process, concerns all those measures that need to be taken by health institutions and workers to prevent harm or damage to individuals patients. Although patient safety is not just concerned with the reduction of medical errors, the way to improve the quality of care within and among health services can nevertheless be achieved by reducing the prevalence of such errors. The International Council of Nursing (ICN) addresses patient safety thematically in its 2006 and 2015 publications, emphasizing that medical errors are a threat to patient safety; accordingly, the ICN considers medical errors to be the basis for a majority issues covered by patient safety (1, 2).

Reducing medical errors and ensuring patient safety are important indicators for the improvement of nursing care quality. The knowledge and awareness of healthcare professionals regarding medical errors can be improved through education. Accordingly, it is necessary for medical error training to begin, specifically, in the pre-graduation period of a nursing student's training and education; this will ensure that future health workers are ready and able to provide safe health services. Certain courses related to medical errors can then be added to nursing curricula. Consequently, medical error training can be arranged in such a way that the nursing student can easily comprehend and assimilate new understanding and knowledge or medical errors, thereby eliminating deficiencies within or concerning certain subjects via several means, including: the undertaking different activities; the teaching of duties, authorities, and responsibilities as well as legal, professional and ethical approaches within the nursing field; and keeping nurses' subject knowledge up-to-date through in-service trainings, congresses, and symposiums following their graduation.

This study was planned to evaluate the effect of medical error training when given to nursing students in regard to the knowledge and attitudes of those students. The aim of this course is to reduce errors and mistakes caused by students when undertaking clinical practices, to raise students' awareness of the legal and ethical dimensions of medical errors, and to raise the awareness of the students in general.

Material and Methods

The pretest-posttest single group semi-experimental method was used in the study. The research was carried out in two stages. In the first phase, needs analysis was conducted with the senior nursing students. In the needs analysis, a data collection form that was created by the researcher to reveal the deficiencies of the students about medical errors based on the literature was used. In the second stage; training program has been prepared and implemented in accordance with the data obtained from the needs analysis

Effectiveness of the training was evaluated by using personal information form developed by the researcher before and after the training, information test, case form prepared by the researcher receiving expert opinion, Malpractice Tendency Scale in Nursing developed by Özata and Altuncan, Attitude Scale in Medical Errors developed by Güleç and Seren İntepeler (3, 4).

The study population consisted of final year students at Duzce University's School of Nursing. No sample selection was made for the needs analysis, which comprised the first stage of this research. The data collection form was completed by 150 of 186 students who voluntarily accepted to participate in the study between 26–30th September 2016. This group had a participation rate of 80.6% in regard to this study. In the second stage, 40 students were selected for the study group to be provided with training. The study group was selected by random sampling method and all participants were involved in this study voluntarily.

Data were transferred to—and analyzed using—IBM's SPSS Statistics 22 software program. Frequency analysis was used to analyze those data collated from the study form for the needs analysis. While evaluating those data collated both before and after training, frequency distributions for categorical variables and descriptive statistics (mean±SD) were given for numerical variables. Reliability analysis was applied to the Malpractice Trend Scale in Nursing and Medical Errors Attitude Scale. In order to calculate participants' scale and subscale scores, scores were obtained by taking the average of those relevant items within the scale.

The Shapiro–Wilk normality test was applied to the participants' knowledge score, Malpractice Trend Scale in Nursing, and the subscales and attitude and sub-subscales scores of medical errors as part of the data analysis stage. The completion of the test revealed that all scores provided the assumption of normality ($p>0.05$); accordingly, parametric tests were used in the comparisons. An investigation as to whether there was a difference between the two dependent groups (e.g. a difference between pretest and posttest groups)

was undertaken with the use of a Dependent T-Test for paired samples. Differences between the two independent groups (e.g. per gender) were analyzed according to the scores using Independent T-Test for paired samples. The relationship between two independent numerical variables was interpreted using the Pearson correlation coefficient.

In this study, a case form consisting of four cases with medical errors was used. The cases were prepared by the researcher and expert opinion was received. Students were asked about their opinions about each case, whether there was a medical error or not, and asked to evaluate the situation in terms of ethical principles and values. Cases were analyzed by the researcher and turned into a rubric through examination of those medical errors they contained. Student responses for each individual case were then evaluated according to this rubric. Obtained data were input into the SPSS program and frequency analyzes performed.

Ethical permission for this study was granted by the relevant body (Duzce University Faculty of Medicine Ethics Committee for Invasive Non-Invasive Clinical Research); permission from the institution in which the study was carried out was also granted. For the data analysis, students were informed and verbal consent obtained. Necessary permissions were obtained from the scale owners to use the scales both before and after training was given. Written permission was obtained from all students participants who attended training.

Results

The data obtained from the study were evaluated in three stages: findings obtained from the needs analysis, findings obtained before and after the training, and findings obtained from the case studies.

Findings Obtained From The Needs Analysis

A total of 150 students participated in the needs analysis which comprised the first stage of the current study (participation rate: 80.6%). Overall, 84.7% of the participating students were female; 34.6% were Anatolian High School graduates, and 34.6% were graduates of a General High School. Participating students were aged 20–36; the mean age of the group was 21.7±1.6 (Table 1).

While 85.3% of the students have received training on medical errors, 54.7% of them reported the training they had received to be insufficient. Overall, 73.6% of students reported that they had received education concerning medical errors during their undergraduate education, with some students receiving medical error training in deontology (61.2%) and forensic medicine (38.8%).

According to the needs analysis, students believed their knowledge to be insufficient. The most important issue for students in this regard concerned the duties, authorities, and responsibilities of erroneous acts pertaining to medical errors and erroneous medical practice. Subjects that student respondents felt to be most significant are listed in descending order from most to least important: legal responsibility, ethical responsibility, professional responsibility, error reporting, patient safety, causes of medical errors, basic concepts, medical error examples, and medical error classification.

A group of 40 volunteer were trained in the second stage of this research. Overall, 82.5% of these students were female; 45.0% graduated from an Anatolian High School. All students were aged 21–25 and had a mean age of 22.7±0.97 years (Table 1).

Findings Obtained Before and After The Training

The mean total score of the Malpractice Trend Scale in Nursing after training increased from 4.27 to 4.57. Considering the sub-scale score averages of this scale, it was seen that the sub-scale score averages of Drug and Transfusion Applications increased from 4.22 to 4.58 (p=0.000); sub-scale score averages of Hospital Infections increased from 4.34 to 4.62 (p=0.000); sub-scale score averages of Patient Monitoring and Material Safety increased from 4.08 to 4.36 (p=0.002); sub-scale score averages of Falls increased from 4.43 to 4.67 (p=0.005), and sub-scale score averages of Communication increased from 4.47 to 4.70 (p=0.007). These results show a statistically significant difference (Table 2). These findings indicate that medical error training is effective in reducing students’ Malpractice Trend Scale in Nursing scores.

The total score of the students’ Medical Errors Attitude Scale increased from 3.80 to 4.33. These results show a statistically significant difference (p=0.000). Considering sub-scale

Table 1. Demographic information of students

Demographic information of students		Needs Analysis		Training	
		n	%	n	%
Gender	Female	127	84.7	33	82.5
	Male	23	15.3	7	17.5
Graduation Status	Anatolian High School	52	34.7	6	15.0
	General High School	52	34.7	18	45.0
	Health vocational high School	32	21.3	4	10.0
	Vocational and Technical High School	11	7.3	12	30.0
	Other	3	2.0		
Age \bar{X}±SS:		21.7±1.6		22.7±0.97	
Total		150	100	40	100.0

Table 2. Comparison of pretest and posttest scores of the Malpractice Trend Scale and Medical Errors Attitude Scale toward (Medical Errors and Sub-Dimensions)

	Pretest	Posttest	t	p
	Mean±SD	Mean±SD		
Malpractice Trend Scale Total Score	4.27±0.357	4.57±0.342	-5.038	<0.001
Sub-scales				
Drug and transfusion applications	4.22±0.427	4.58±0.360	-4.863	<0.001
Hospital infections	4.34±0.403	4.62±0.393	-3.808	<0.001
Patient monitoring and material safety	4.08±0.458	4.36±0.484	-3.372	0.002*
Falls	4.43±0.530	4.67±0.394	-2.995	0.005*
Communication	4.47±0.497	4.70±0.373	-2.836	0.007*
Medical Errors Attitude Scale Total Score	3.80±0.347	4.33±0.258	-10.169	<0.001
Sub Dimensions				
Medical error perception	3.11±0.702	3.56±0.744	-3.278	0.002
Approach to medical error	3.84±0.487	4.50±0.383	-7.866	<0.001
Causes of medical error	3.96±0.435	4.38±0.361	-5.912	<0.001

*p<0.01

score averages, sub-scale score averages of Medical Error Perception increased from 3.11 to 3.56 (p=0.002), sub-scale score averages of Approach to Medical Errors increased from 3.84 to 4.50 (p=0.000), and sub-scale score averages of Causes of Medical Errors increased from 3.96 to 4.38 (p=0.000). These results show a statistically significant difference (Table 2).

Considering the pretest and posttest mean scores of attitude scales toward medical errors, the attitudes of the students toward medical errors were found to be positive. It can be seen that students' mean post-training scores were higher than pre-training mean scores. These findings suggest that medical error training positively affects the attitudes of students toward medical errors.

The average knowledge scores of students participating in the training increased from 2.53 before training to 18.23 after training; a statistically significant difference can be seen between the two scores (Table 3). This finding also shows that medical error training has a significant effect on students' knowledge of medical errors.

Table 3. Comparison of the students' knowledge points related to medical errors

	Test	Mean±SD	t	p
Knowledge points	Pretest	2.53±1.109	-36.018	<0.001
	Posttest	18.23±2.326		

After training, a 54.2% linear relationship in a statistically significant positive direction was found between the tendency scale and attitude scale scores as a result of the correlation analysis of the Malpractice Trend Scale in Nursing and the Medical Errors Attitude Scale. It was revealed that the scores students obtain from the attitude scale for medical errors increases along with the scores from the Malpractice Trend Scale. In other words, medical error tendencies decrease as students' attitudes towards medical errors, their approaches

and their attitudes towards the causes of medical errors change in a positive direction. It was seen that the medical error training provided to the students increased the awareness of the students about medical errors, and this situation affected the students' tendency toward medical errors. It was seen that the medical error training provided to the students increased the awareness of the students about medical errors, and that this situation affected the students' tendency toward medical errors.

Findings Obtained From The Case Studies

Students were given four cases involving medical errors and the students asked to express their cases with their own words. In the case analysis, students were not provided with options related to the value problems contained within the particular cases, and an analysis carried out based on their own statements. When the students' pre-training and post-training evaluations were compared, more value problems were revealed to have been noticed by students after training than before training; this was also expressed by more students. Students acquire a new professional language through their education. It was thought that the increased number of those who thought that there is a medical error and the number of value problems expressed before education depended on clarification of information pertaining to the concept of medical errors among students, and raising awareness accordingly.

Discussion

Analysis Of The Findings Obtained From The Needs Analysis

Patient safety education is a cornerstone for the provision of safe health care and also an integral part of a nursing student practice. The fact that this issue is not sufficiently integrated or involved in the training of nurses is a significant shortcoming, especially as nurses comprise such a large and broad membership of healthcare workers. It is inevitable that

students who are graduates of education programs that do not give enough attention to the subjects of patient safety and medical errors within their curricula subsequently experience problems in their professional lives. Knowing the approaches and knowledge levels of the medical staff concerning medical errors is important for shaping those measures necessary for the prevention of possible errors. Studies show that nursing curricula do not sufficiently consider or address the issue of medical errors, and that consequently many students graduate with insufficient knowledge regarding this subject (5-7).

On examination of the nursing curriculum of Turkey, it can be seen that the subject was mostly ignored until recent years. Related courses have begun to be included in curricula in recent years due to the increasing awareness about and around the issue of medical errors. It is thought that, within nursing education, the issue of patient safety and medical errors is insufficient for students, and that lessons concerning these subjects are few and fragmented. As it currently exists, such education falls short of meeting the needs of the students. Subjects such as patient safety, forensic medicine, and health law are mandatory in some schools, while in others they are given as elective courses. However, their can be seen that the number of schools adding these courses to their curriculum in Turkey is not yet at a desirable level and that there is a lack of unity among such nursing schools. Many studies corroborate this and support such assertions, and this shall be the starting point of our work; namely, that the subject of medical error is not sufficiently involved in nursing curricula, and that consequently nursing students are lacking in knowledge regarding this subject (8-14). Overall, 85.3% of students who participated in our study said that they received an education about medical errors; 46.7% of participants stated that they found this training to be insufficient. This result is similar to that of other studies (15-18).

While 11.3% of the students who participated in our study reported that they had received their training in congresses and symposiums, 15.1% is in field where they applied their courses. Furthermore, 73.6% reported that they had received their training on medical errors during their undergraduate education; 61.2% as part of a deontology course and 38.8% as part of a forensic medicine course. The deontology course is compulsory, while the forensic medicine course is given to third-grade students for two hours a week as a selective course within the faculty in which research is being undertaken. The 'medical error' subject lasts a period of two hours within each of these courses. Students participating in the research are senior nursing students. Considering that all students take the compulsory deontology courses, and that some take the forensic medicine course alongside the deontology course, it is noteworthy that 14.7% of respondents of the current study reported that they had received no such medical error education, and that 38.8% did not indicate 'deontology' among their educational resources. These findings support the argument that medical error training, as it is given to student nurses in their undergraduate education, is insufficient, as is the information provided to them; furthermore, it suggests that, even when this subject is discussed according to

different dimensions and as part of different courses, students find it difficult to assimilate such information and integrate it into their nursing education. For this reason, as emphasized within these studies, it should be given more attention in the curriculum for medical error and patient safety education, not a superficial in the forensic medicine and deontology classes, but also a separate subject or a lesson in itself (11, 15, 17).

Health workers see patient safety as a current, important, and necessary issue. Nursing practice that does not include these rules or responsibilities can rust in nurses experiencing problems in both legal and ethical dimensions (19). Within nursing and medical education, medical errors, professional responsibilities, duties and authorities, legal and criminal responsibilities, and ethical responsibilities are all considered to be secondary to patient safety. Training programs should be designed to effectively respond to those demands and problems arising from nurses' professional and ethical responsibilities in order to reduce medical errors and ensure patient safety (20). Accordingly, health workers should be aware of ethical judgments concerning medical errors. Health professionals need to be trained to act ethically and effectively in the event of themselves, or one of their colleagues, making a mistake (20). Other studies frequently emphasize that patient safety and medical error training are important, and that both nurses and physicians have educational needs regarding this subject (11, 15-18, 21, 22). Our findings parallel the findings of these studies as the students who participated in the current study also reported that they thought their knowledge regarding this subject to be insufficient.

Analysis Of The Findings Obtained Before and After The Training

Education is a factor that reduces the tendency toward medical errors. On examination of the mean scores of students regarding their tendency toward medical error in nursing, significant increases of the total scale score and all sub-scale scores were found after nurses had been given training. According to the study's scale scoring, an increase in the total score means that nurses' tendency toward making a medical mistake is low, while a decreased score suggests that nurses tend to make medical mistakes. In our study, it was determined that the students got high scores on all sub-scales of the Malpractice Trend Scale in Nursing. An average of the mean scores of this scale and subscale scores in Nursing were found to have a value of four or above. The mean score of students' tendency toward medical error in nursing is paralleled by this of Mankan et al., which used nursing and midwifery students (23). These findings are also paralleled by those of Cebeci et al., Yiğitbaş et al., and Demir Dikmen et al., all of which concerned nurses; and the study by Kıymaz, which concerned nurses working in emergency rooms (24-27). Despite this parallelism, in the study by Akgün Şahin and Kardaş Özdemir, nurses received lower scores than the scale and the sub-scale scores; therefore, the tendency toward medical errors were found to be as high (28). It is thought that the differences among these studies are due to the fact that the researches were conducted in different institutions and by using different sample groups.

The average Medical Errors Attitude Scale toward scores were found to increase, both in regard to total scale, and sub-scale scores, after training. The current study found that students' total score and sub-scale score averages were three or higher, both before and after training. According to the Medical Errors Attitude Scale in, if a score average value is lower than three then this means that the medical error attitudes of nurses are negative; a score of equal to, or higher than, three means that the medical error attitudes of the nurses are positive. Negative attitude show that employees are less aware of the importance of medical errors and error reporting; positive attitudes show that this awareness is high (4). When the average score of the students in the pretest and posttest is taken into consideration, it can be seen that students' attitudes toward medical errors is positive. Students attitude scores and sub-scale score averages regarding medical errors after training were higher than before education; the difference between pretest and posttest scores were found to be statistically significant ($p=0.000$). These findings suggest that medical error training positively affects students' attitudes toward medical errors.

Medical error training and patient-safety training provides students and nurses with a higher level of knowledge of these subjects. Karaoglu et al. showed that medical error and patient-safety courses, when given to first- and second-year medical students of a medicine faculty positively affected the knowledge and attitudes of students (29). According to the study by Madigosky et al., which was conducted using second grade medical students, education on patient safety and medical errors, when given to students, was found to positively affect their knowledge, skills, and attitudes (30). Kahrman et al. found that the level of knowledge and awareness of the medical errors appeared to increase as nurses' training increased. After training, it was determined that nurses understanding of relevant information increased significantly, and the posttest information scores increased significantly when compared to pretest information scores (22). The same study also reported that the level of knowledge of those nurses who attended training sessions on medical errors and patient safety were higher. Aboumatar et al. conducted a study on the development and evaluation of the patient safety curriculum using medical students; the study found that education resulted in a significant increase in student scores concerning course knowledge (31). Karaca and Aslan stated that hospital workers who had been educated on patient safety had a higher level of understanding than those who did not (18). Maxwell and Wright stated that education positively affects the knowledge, skills, and attitudes of nursing students regarding quality improvement and patient safety (32). In a UK study that evaluated the effect of patient safety education on the knowledge, skills, attitudes, and behaviors of nurses given training over a 60-month period in England, it was specified that training has a positive effect on patient-safety knowledge, skills, behaviors, and attitudes among nursing interns; accordingly, training was found to result in a significant increase in patient safety information scores this was caused a significant increase in patient-safety information scores (33). According to another UK study; half-day training given to

surgical interns was found to have a significant effect on the participants' error analysis and improvement attitudes and was revealed as significantly increasing their post-training knowledge scores. In the same study, participants reported increased awareness of patient safety at the end of their training (34). Other studies also emphasize the importance of education in the reduction of the prevalence of medical errors (8, 15, 17-19, 35).

Training studies have also been shown to affect error reporting. In the study by Istanbulu et al., it is observed that an increase in the number of notifications regarding the patient falls following training given Safety Reporting Systems (36). In a Japanese study, it was reported that nurse training, provided in short 15-minute periods every month for six months on the subject of patient safety, when given to working in surgical services in a university hospital increased the number of case reports (37). Our research findings are similar those of the aforementioned studies.

It is seen that the average knowledge scores of students who participated in our study increased following their training; accordingly, education can be said to lead to a significant increase knowledge level of nursing students. The training given to health professionals will be reflected in their attitudes and behaviors. The medical error training, when given to students, increases their awareness of medical errors and decreases their tendency toward medical errors. A direct traceable relationship between tendency and attitude toward medical errors was revealed. When the score of last-test Malpractice Trend Scale in Nursing and Medical Errors Attitude Scale was reviewed, a 54.2% linear relationship in statistically significant positive direction was found between the two scales. In his study, Kıymaz states that there is a very weak (0.235) positive correlation between the Medical Errors Attitude Scale and Malpractice Trend Scale in Nursing (27).

According to the results of these studies, when the score average of the Medical Errors Attitude Scale increases, the score average of the Malpractice Trend Scale in Nursing also increases. In other words, the more positive attitudes are regarding medical errors among health workers, the lower the medical error tendencies will be. In order to decrease such errors, it is necessary for health workers to gain a positive attitude and, in order to gain a positive attitude, it is necessary to provide employees with awareness of medical errors. The best way to achieve this is by providing regular training on the subject. In summary it can be seen that medical error tendencies, and therefore medical error rates, can be reduced by providing positive attitudes to students or health workers through training.

Analysis Of The Findings Obtained From The Case Studies

Regarding case analysis questions, which included four different magnitudes of medical error, were evaluated as medical errors by more students after training compared to pre-training. After training, more value problems were noticed by students compared to pre-training; furthermore, they were mentioned by more students. It can be said that the increased number of those students who thought there was a

medical error after education and the number of expressed value problems was effective in two regards: clarifying the knowledge of the concept medical errors among students, and raising awareness. It is thought that students can acquire a new professional language through education, learn the terminology of medical errors and ethical issues, create a new value universe, associate concepts learned during undergraduate more accurately in regard to medical errors, and better analyze medical errors using ethical principles and values.

Students' answers in case studies show that students tend to consider technical issues as medical errors. For example, cases of burns and infection were considered as lesser rate medical error than other cases. The fact that a student considers only drug administration errors as medical errors and leaves other cases un-responded supports this situation. These findings point to the importance a more comprehensive and complete education of prospective nurses regarding their roles and professional responsibilities.

Conclusion

Nurses have an important role to play in defining, analyzing, and acting according to their position within the hospital. They play a key role in reducing medical errors. In line with the results of the study, it is seen that there is a need for medical error training in nursing education. This need, which is also expressed by nursing students, needs to be fulfilled by initiation in the first year of nurse's undergraduate education and should continue into their senior year. The medical error training given to students increases their knowledge and awareness regarding medical errors, decreases their tendency toward making medical errors while also positively affecting their attitudes concerning medical errors. It is suggested that students should be prepared for the provision of safe health services through their education, which should include adequate training of medical error in its curriculum. Herein, medical error training needs to be spread across all classes, starting from the first years of nursing students' education and common learning opportunities for physicians, nurses, midwives and pharmacists need to be realized. In addition to undergraduate medical error education, in-service training, courses, congresses, symposiums and panels etc. events should be kept up to date.

The study was prepared as a doctoral thesis and presented oral presentation at the 1st International 2nd National Health Care Services Congress in Ankara on 2-3 May 2019.

References

- Kohn LTE, Corrigan JME, Donaldson MSE. *To Err is Human: Building a Safer Health System*. 2th ed. Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care in America, 1999.
- Vincent C. *The essentials of patient safety*. London, BMJ Books, 2011.
- Ozata M, Altuncan H. Frequency of medical errors in hospitals, determination of medical error types and medical errors: Konya sample. *TAD*. 2010; 8(2): 100-111.
- Guleç D, Seren Intepeler S. Developing a scale of attitudes towards medical errors. *Turkish Journal of Research & Development in Nursing*. 2013; 15: 26-41.
- Chenot TM. *Frameworks for patient safety in the nursing curriculum*. PhD, University of North Florida College of Education and Human Services Florida, USA, 2007.
- Cronenwet L, Sherwood G, Barnsteiner J, Disch, J, Johnson J. Initial psychometric evaluation of the nursing quality and safety self-inventory. *Nurs Outlook*. 2007; 55(3): 122-131.
- Kim CW, Myung SJ, Kyung Eo E, Chang Y. Improving disclosure of medical error through educational program as a first step toward patient safety. *BMC Medical Education*. 2017; 17: 52.
- Vaismoradi M, Salsali M, Marck P. Patient safety: nursing students' perspectives and the role of nursing education to provide safe care, *International Nursing Review*. 2011; 58(4): 434-42.
- Mansour M. Examining patient safety education in pre-registration nursing curriculum: Qualitative study. *Journal of Nursing Education and Practice*. 2013; 3(12): 157-167.
- Maeda S, Kamishiraki E, Starkey J, Ehara K. Patient safety education at Japanese nursing schools: results of a nationwide survey, *BMC Research Notes*. 2011; 4: 416.
- Bodur S, Filiz E, Çimen A, Kapçı C. Attitude of final year students of midwifery and nursing school on patient safety and medical errors. *Genel Tıp Derg*. 2012; 22(2): 37-42.
- Nabilou B, Feizi A, Seyedin H. Patient safety in medical education: students' perceptions, knowledge and attitudes. *PLoS One*. 2015; 10(8): 1-8.
- Lee NJ, Jang H, Park SY. Patient safety education and baccalaureate nursing students' patient safety competency: A cross-sectional study. *Nursing and Health Sciences*. 2016; 18: 163-171.
- Reason J. Human error: models and management. *Bmj*. 2000; 320(March), 768-770.
- Yasar Teke H, Alkurt Alkan H, Başbulut A., Cantürk G. Aspect of Physicians and Learning Level to Legal Regulation About With Malpractice: Questionnaire Training. *Turkiye Klinikleri J Foren Med*. 2007; 4: 61-67.
- Odabaşı A, Tümer AR, Odabaşı O. A group of physician's evaluation about the Turkish Penal Code num-bered 5237: Questionnaire training. *The Bulletin of Legal Medicine*. 2008; 13(2): 49-56.
- Yildirim A, Aksu M, Cetin İ, Sahan AG. Knowledge of and attitudes towards malpractice among physicians in Tokat, Turkey. *Cumhuriyet Med J*. 2009; 31: 356-366.
- Karaca A, Arslan H. A Study for Evaluation of Patient Safety Culture in Nursing Services, *Journal of Health and Nursing Management*. 2014; 1: 9-18.
- Isık Andsoy I, Kar G, Ozturk Ö. A Study on Trends to Medical Error for Nurses. *HSP*. 2014; 1(1): 17-27.

20. Johnstone MJ, Kanitsaki O. The ethics and practical importance of defining, distinguishing and disclosing nursing errors: A discussion paper. *International Journal of Nursing Studies*. 2006; 43(3): 367–376
21. Cirpi F, Dogan Merih Y, Yasar Kocabay M. Nursing Practices That Are Aims to Patient Safe and Determining the Nurses Point View of This Topic. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Derg.* 2009; 2(3): 26-34.
22. Kahrman I, Ozturk H., Babacan E.. Evaluation of Medical Error Rates During Diagnosis, Treatment and Care Practices of Nurses (Vehbi Koç Foundation Nursing Fund Project No: 2014-2). 2014. URL [https://sanerc.ku.edu.tr/sites/sanerc.ku.edu.tr/files/2014-2 Project.pdf](https://sanerc.ku.edu.tr/sites/sanerc.ku.edu.tr/files/2014-2%20Project.pdf) (accessed 10.1.17).
23. Mankan T, Bahcecioglu Turan G, Polat H. Malpractice in Nursing and Midwifery Students. *HSP*. 2017; 4(2): 98-104.
24. Cebeci F, Gürsoy E, Tekingündüz S. Determining the Level of Tendency in Malpractice Among Nurses. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences*. 2012; 15: 188–196.
25. Yigitbas C, Oguzhan H, Tercan B, Bulut A, Bulut A. Nurses' Perception, Attitudes and Behaviors Concerning Malpractice. *Anatol Clin*. 2016; 21(3): 207-214.
26. Demir Dikmen Y, Yorgun S, Yesilcam N. Identification the Level of Tendency in Malpractice Among Nurses. *Journal of Hacettepe University Faculty of Nursing*. 2014; 1: 44-56.
27. Kıymaz D. The Factors Affecting The Attitudes and Tendencies of the Nurses Working at Emergency Towards Medical Errors. Master, Ondokuz Mayıs University Institute of Health Sciences Department of Emergency Medicine Nursing, Samsun, Turkey, 2015.
28. Akgün Sahin Z, Kardas Ozdemir F. Examination of the Tendency for Nursing Malpractice and Affecting Factors. *HEAD*. 2015; 12(3): 210-214.
29. Karaoglu N, Seker M, Kara F, Okka B. Knowledge of new entrant medical students about medical errors in Selcuk University: An educational perspective. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*. 2008; 28(5): 663–671.
30. Madigosky WS, Headrick LA, Nelson K, Cox KR, Anderson T. Changing and sustaining medical students' knowledge, skills, and attitudes about patient safety and medical fallibility. *Academic Medicine*. 2006; 81(1): 94-101.
31. Aboumatar HJ, Thompson D, Wu A, Dawson P, Colbert J et al. Development and evaluation of a 3-day patient safety curriculum to advance knowledge, self-efficacy and system thinking among medical students. *Postgrad Med J*. 2012; 88: 545-551.
32. 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.
33. Ahmed M, Arora S, Tiew S, Hayden J, Sevdalis, N et al. Building a safer foundation: the Lessons Learnt patient safety training programme. *BMJ Quality & Safety*. 2014; 23(1), 78–86.
34. Arora S, Sevdalis N, Ahmed M, Wong H, Moorthy K et al. Safety skills training for surgeons: A half-day intervention improves knowledge, attitudes and awareness of patient safety. *Surgery*. 2012; 152(1): 26–31.
35. Wolf ZR, Hicks R, Serembus JF. Characteristics of medication errors made by students during the administration phase: A descriptive study. *Journal of Professional Nursing*. 2006; 22(1): 39-51.
36. Istanbulu I, Yıldız H, Zora H. A Research for Development of Security Reporting System Applied in the Kartal Yavuz Selim State Hospital. *Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi*. 2012; 4: 1–17.
37. Nakamura N, Yamashita Y, Tanihara S, Maeda C. Effectiveness and sustainability of education about incident reporting at a university hospital in Japan. *Healthcare Informatics Research*. 2014; 20(3): 209–215.



The Quantitative Evaluation Of Primary Liver Lesions On Hepatocyte Specific Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging

Primer Karaciğer Lezyonlarının Hepatosit Spesifik Kontrast Ajanlı Manyetik Rezonans Görüntülemeye Kantitatif Değerlendirmesi

Şehnaz Evrimler¹, Ayşe Say¹, Adnan Karaibrahimoğlu², Mustafa Kayan¹

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

²Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Isparta, Turkey.

Abstract

Objective: Most of the previous researchers evaluated contrast-noise ratio, SI lesion / SI liver parenchyma, and DWI in their studies for quantitative analysis of liver lesions. We aimed to investigate the diagnostic value of the quantitative measurements with new formulas calculated on Gd-EOB-DTPA enhanced DCE-MR images with 30° and 10° FA at the hepatobiliary phase and DWI.

Material-Method: There was a total of 54 primary liver lesions; n=23 HCC in the malignant group and n=19 hemangioma, n=6 FNH, n=3 hepatic adenoma, n=3 dysplastic nodule in the benign group. Relative contrast enhancement [RCE=(HBP-Pre)/Pre], absolute contrast enhancement [ACE=(SI lesion- SI liver) / SI paravertebral muscle], absolute washout [AW=(AP-HBP)/(AP-Pre)], relative washout (RW=AP-HBP/AP) and ADC values were calculated.

Results: There was a significant difference in the quantitative measurements among the liver lesion groups. HCC demonstrated significantly higher AW and RW, lower ACE and RCE values than the benign group. The ICC values between the two FA measurements were good for RCE and RW, but not for ACE and AW. HCC demonstrated significantly lower ADC values than the benign group. According to ROC analysis, cut-off values for HCC were calculated [ACE; -3.5 (sensitivity 100%, specificity 45.6%, accuracy 68.5%), AW; 0.53 (sensitivity 87%, specificity 51.6%, accuracy 66.7%), RW; 0.105 (sensitivity 95.7%, specificity 48.4%, accuracy 68.5%), RCE; -0,03 (sensitivity 73.9%, specificity 67.7%, accuracy 70.4%), ADC; 1.09 (sensitivity 73.9%, specificity 74.2%, accuracy 74.1%)].

Conclusions: We suggest that our quantitative measurements and DWI can be useful in differentiation between HCC and other benign lesions in conflicting cases.

Keywords: Liver, Hepatocellular Carcinoma, Contrast, Quantitative.

Özet

Amaç: Literatürde araştırmacılar kontrast-gürültü oranı, SI lezyon / SI karaciğer parankimi ve DAG'yi karaciğer lezyonlarının kantitatif değerlendirilmesi için kullanmışlardır. Biz çalışmamızda Gd-EOB-DTPA kontrast ajanlı DCE-MRG'de 30° ve 10° FA ile çekilmiş hepatobiliyer faz görüntülerde yeni oluşturduğumuz formülleri kullanarak ve DAG inceleme ile yapılan kantitatif değerlendirmenin primer karaciğer lezyonları için tanısıl değerini araştırmayı amaçladık.

Materyal-Metot: 54 primer karaciğer lezyonu; malign grupta n=23 HCC, benign grupta n=19 hemangioma, n=6 FNH, n=3 hepatic adenom, n=3 displastik nodül çalışmaya dahil edildi. Relatif kontrastlanma [RCE=(HBP-Pre)/Pre], mutlak kontrastlanma [ACE=(SI lezyon- SI karaciğer) / SI paravertebral kas], mutlak yıkanma [AW=(AP-HBP)/(AP-Pre)], relatif yıkanma (RW=AP-HBP/AP) ve ADC değerleri hesaplandı.

Bulgular: Karaciğer lezyon grupları arasında kantitatif ölçümlerde anlamlı farklılık bulundu. HCC benign gruba göre daha yüksek AW and RW, düşük ACE ve RCE değerleri gösterdi. İki FA ölçümleri arasında ICC değerleri RCE ve RW ölçümleri için iyi iken, ACE ve AW değerleri için değildi. HCC benign gruba göre daha düşük ADC değerleri gösterdi. ROC analizine göre; HCC için hesaplanan kesme değerleri şu şekildedir; [ACE; -3.5 (duyarlılık %100, özgüllük %45.6, doğruluk %68,5), AW; 0,53 (duyarlılık %87, özgüllük %51,6, doğruluk %66,7), RW; 0,105 (duyarlılık %95,7, özgüllük %48,4, doğruluk %68,5), RCE; -0,03 (duyarlılık %73,9, özgüllük %67,7, doğruluk %70,4), ADC; 1,09 (duyarlılık %73,9, özgüllük %74,2, doğruluk %74,1)].

Sonuç: Kantitatif ölçüm ve DAG'nin arada kalınlan olgularda HCC ve benign karaciğer lezyon ayırımında yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Hepatoselüler Karsinom, Kantitatif, Karaciğer, Kontrast.

DOI: 10.22312/sdusbed.657795

Müracaat tarihi / Received date: 11.12.2019

Kabul tarihi / Accepted date: 04.05.2020

ORCID: ŞE 0000-0002-9907-0011, AS 0000-0002-4938-9059, AK 0000-0002-8277-0281, MK 0000-0001-5255-7132

Yazışma Adresi / Corresponding: Şehnaz Evrimler,

Suleyman Demirel University School of Medicine East Campus Çünür Street, Isparta, Turkey.

Tel: +90 246 211 20 00

Fax: +90 246 211 28 30

E-posta / E-mail: drsehnaz@gmail.com

Introduction

Magnetic Resonance Imaging (MRI) is a valuable diagnostic imaging method with high contrast resolution, the ability of morphological and functional evaluation for primary liver lesions, and lack of ionizing radiation exposure (1, 2). Diffusion-Weighted Imaging (DWI) and dynamic contrast-enhanced imaging (DCE) enable to make both qualitative and quantitative evaluation (3). Hepatocyte specific contrast-enhanced MRI is beneficial in the characterization of atypical focal liver lesions (4). Gd-EOB-DTPA (gadoteric acid disodium) demonstrates similar characteristics with other extracellular contrast agents in vascular phases but shows hepatocellular uptake and biliary excretion at the hepatobiliary phase (HBP) (5, 6). The quantitative evaluations have been commonly used in dynamic contrast-enhanced breast MR and oncological MR imaging by the calculation of the plot of signal intensity (SI) versus time, the initial area (integral) under the time signal curve (AUC). Time to peak, maximum SI, washout ratios are calculated by semiquantitative methods (7, 8). Contrast-noise ratio ($CNR = SI_{\text{tumour}} - SI_{\text{liver}} / \text{background noise}$), enhancement ratio ($ER = SI_{\text{postcontrast}} / SI_{\text{precontrast}} \times 100$), or contrast enhancement ratio ($CER = SI_{\text{liver}} - SI_{\text{lesion}} / SI_{\text{paravertebral muscle}}$) were calculated for quantitative analysis of liver lesions in the previous studies (9-12). Okada et al. declared that FA ranging from 10° to 20° at the hepatobiliary phase is successful in diagnosis of HCC and metastasis (13). It was stated that the diagnostic performance of images with flip angle (FA) 30° were better than images with FA 10° and earlier images with FA 30° demonstrated equal or better performance compared with later images with FA 10° (9, 14, 15).

Cirrhosis associated benign nodules are <2 cm, iso-hyperintense on T1WI, iso-hypointense on T2WI, and isointense on DWI. Steatotic nodules show a signal loss on out-of-phase images compared with in-phase images. Iron-containing or siderotic nodules exhibit hypointensity on T2WI/T2*WI (16). Benign nodules demonstrate isointense contrast-enhancement with the parenchyma at the arterial and venous phase. Some of them can show hyperenhancement on the arterial phase and become isointense with a washout at the venous phase but show isointense enhancement at HBP (16-19).

Hepatocellular carcinoma (HCC) generally demonstrate hypointensity on T1WI but also may show hyperintensity. They are hyperintense on T2WI, but the well-differentiated ones may be iso-hyperintense. HCC lesions can also show steatotic or hemorrhagic characteristics (16). They are hyperattenuated at the arterial phase and show washout in 80%. Less than 20% of HCCs are well-differentiated and do not show hyperenhancement (20). Tumor capsule and nodule in nodule appearance are other features that may be observed in HCCs. The capsule enhances more than the parenchyma at the late phase. They are hypointense at HBP. The amount of hypointensity depends on the concentration and function of Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) and Multidrug Resistance Associated Protein (MRP). Hyperintense lesions are usually benign (21, 22).

Hemangiomas demonstrate hypointensity on T1WI and hyperintensity on T2WI (16). They show typical peripheral nodular centripetal progressive contrast enhancement. The contrast enhancement follows the blood pool. Smaller lesions may demonstrate flash filling enhancement. Some lesions may show late enhancement. Larger lesions may show non-uniform contrast enhancement. A central scar may be observed in some lesions (16). They demonstrate pseudo washout and become hypointense at HBP. Malign lesions show washout earlier than the vessel (23).

Focal nodular hyperplasia (FNH) is hypo-isointense on T1WI, mildly hyperintense-isointense on T2WI. The central scar is hyperintense on T2WI (16). They show hyperenhancement at the arterial phase, become isointense at later phases, while central scar shows progressive enhancement and becomes iso-hyperintense at HBP (24, 25).

Hepatic adenomas are generally well-defined and hyper-isointense lesions on T1WI, mildly hyperintense on T2WI. They can show hemorrhagic changes. Fat may be seen in hepatic adenomas. Calcification is rarely seen in these lesions (16). They demonstrate moderate arterial enhancement at the arterial phase, show washout at the portal phase, and become isointense. They are seen as hypointense lesions at HBP, but some can show mild or peripheral enhancement (16).

The purpose of our study was to evaluate the diagnostic value of absolute washout (AW), relative washout (RW), absolute contrast enhancement (ACE), and relative contrast enhancement (RCE) in the quantitative evaluation of primary liver lesions on Gd-EOB-DTPA enhanced MR images with FA 30° and FA 10° .

Material and Methods

Patient Population and Ethics

Gd-EOB-DTPA enhanced abdomen MR images of 54 patients with primary liver lesions obtained between 2013-2018 were included in our retrospective, waiving informed consent, and institutional review board-approved study. 53.7% of patients were male (n=29), 46.3% were female (n=25). The size of the lesions ranged between 5mm-30mm. 42.6% of the lesions were HCC (n=23) in the malignant group. Benign group (57.4%, n=31) was composed of hemangioma (n=19), FNH (n=6), hepatic adenoma (n=3), and dysplastic nodule (n=3).

Image Acquisition and Analysis

Images were obtained by 1.5T MR magnet (Magnetom Avanto, Siemens Healthcare Sector, Erlangen, Germany). Imaging parameters were as follows; 1) DWI: single-shot echo planar diffusion weighted imaging with b values of 0, 50 and 800 s/mm² TR/TE 8260.4/75 ms, acquisition time 1926150, FoV 3796308, parallel imaging acceleration factor 2) during free-breathing, pre and post-contrast T1-weighted images were obtained. 0.025mmol/kg Gd-EOB-DTPA (gadoteric acid disodium) was administered. Post-contrast images were obtained at 25 seconds (arterial phase), 60 seconds (portal venous phase), and 80 seconds (late venous phase). HBP imaging was obtained at 20min with FA 30° and FA 10° .

Images were evaluated with Picture Archiving and

Communication System (PACS), OsiriX MD v. 10.0.2 software, (UCLA, Pixmeo), GPL licensed free access resource code and commercially licensed, FDA approved Mac OS X radiology workstation. The maximum region of interest (ROI) was drawn on lesions as large as possible for signal intensity and ADC measurements. Measurements from cystic-necrotic areas and vascular structures were avoided.

In cirrhotic liver parenchyma, the parenchymal liver intensity measurements were performed from the region without regenerative nodule as much as possible.

The quantitative measurement formulas were as follows; Relative Contrast-Enhancement (RCE)=HBP-Pre/Pre, Absolute Contrast-Enhancement at HBP (ACE)=SI lesion-SI liver / SI paravertebral muscle, Absolute Washout (AW)=AP-HBP/AP-Pre, Relative Washout (RW)=AP-HBP/AP (SI: signal intensity, AP: arterial phase, Pre: pre-contrast). Dynamic contrast enhancement (SI-time) curves were drawn and classified as type-1; persistent enhancement, type-2; firstly increasing enhancement, then showing plateau, type-3; rapid enhancement in the beginning, then showing washout with time. Diffusion-weighted images (DWI) were scored by subjective evaluation for diffusion restriction as definite:2, suspected:1, none:0. In addition, ADC values were calculated by ROI replacement.

Statistical Analysis

Statistical analyses of the study were performed by SPSS (IBM Inc., Chicago, IL, USA) with version 20.0. Power analysis was performed by GPower software (Ver 3.1.9.2, Kiel, Germany). The number of patients required for the study was determined by power analysis for Chi-square analysis with 5% error, and 80% power. Groups were determined

by the single blinding method. Descriptive statistics were presented as frequencies (percentage) for categorical variables; as mean±SD for numerical variables. Continuous variables were analyzed for normality by the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk test. Since the distributions of the measurements were not normal, the Mann-Whitney U test for two independent samples and the Kruskal-Wallis test for multiple samples were used for group comparison. Kruskal-Wallis post-hoc test was applied for significant results. The associations between variables amongst categorical data were determined by corrected Chi-square analysis. ICC (Intraclass Correlation Coefficient) was calculated for the evaluation of intraobserver reliability. Logistic regression analysis was done for the detection of the effect of variables on the diagnosis. A p-value of less than 0.05 (p<0.05) was considered statistically significant by taking 5% for type-I error.

Results

ACE, RCE, AW, and RW were significantly different in all of the primary liver lesion groups on images with FA30° (Table 1). All of the quantitative measurements except ACE on images with FA10° were significantly different among the primary liver lesion groups (Table 2).

According to the quantitative measurements on images with FA30°, ACE was highest in hemangioma and lowest in FNH. RCE was lowest in HCC and highest in FNH. AW was highest in HCC, RW was highest in hepatic adenoma (Table 1).

According to the quantitative measurements on images with FA10°, ACE was highest in hemangioma, lowest in HCC. RCE was lowest in the dysplastic nodule, highest in FNH. AW and RW were highest in hepatic adenoma (Table 2).

Table 1. The quantitative measurements on images with FA30°

FA 30°	Hepatic adenoma (n=3)	DN ^a (n=3)	FNH ^b (n=6)	HCC ^c (n=23)	Hemangioma (n=19)	p
	(Mean±Sd)	(Mean±Sd)	(Mean±Sd)	(Mean±Sd)	(Mean±Sd)	
ACE ¹	-2.50±3.54	-1.28±0.81	-0.77±0.92	-1.59±0.99	-3.62±2.08	<0.001*
RCE ²	0.07±0.43	-0.05±0.26	0.68±0.28	-0.08±0.33	0.12±0.54	0.013*
AW ³	0.52±1.03	1.47±1.06	-1.11±2.50	1.36±1.22	0.73±3.52	0.030*
RW ⁴	0.38±0.48	0.20±0.21	-0.04±0.24	0.37±0.16	0.11±0.45	0.010*

¹Absolute contrast enhancement, ²Relative contrast enhancement, ³Absolute washout, ⁴Relative washout

^aDysplastic nodule, ^bFocal nodular hyperplasia, ^cHepatocellular carcinoma

*statistically significant

Table 2. The quantitative measurements on images with FA10°

FA 10°	Hepatic adenoma (n=3)	DN ^a (n=3)	FNH ^b (n=6)	HCC ^c (n=23)	Hemangioma (n=19)	p
	(Mean±Sd)	(Mean±Sd)	(Mean±Sd)	(Mean±Sd)	(Mean±Sd)	
ACE ¹	-0.63±0.55	-0.58±0.33	-0.54±0.31	-0.46±0.46	-0.95±0.51	0.062
RCE ²	0.60±0.26	0.30±0.22	0.83±0.22	0.44±0.34	0.79±0.27	<0.001*
AW ³	0.01±1.12	-0.75±0.38	-1.88±3.00	-0.01±0.83	-4.32±4.20	<0.001*
RW ⁴	0.15±0.40a	-0.09±0.05	-0.14±0.28	0.01±0.17	-0.42±0.35	0.001*

¹Absolute contrast enhancement, ²Relative contrast enhancement, ³Absolute washout, ⁴Relative washout

^aDysplastic nodule, ^bFocal nodular hyperplasia, ^cHepatocellular carcinoma

*statistically significant

Table 3. The quantitative measurements of benign liver lesion group and malignant liver lesion group (HCC) on images with FA 30°

	Benign (n=31)	Malignant (n=23)	p
	(Mean±Sd)	(Mean±Sd)	
ACE ¹ FA ⁵ 30	-2.73±2.26	-1.59±0.99	0.032*
RCE ² FA ⁵ 30	0.21±0.51	-0.08±0.33	0.020*
AW ³ FA ⁵ 30	0.42±3.05	1.36±1.22	0.034*
RW ⁴ FA ⁵ 30	0.11±0.40	0.37±0.16	0.020*
ACE ¹ FA ⁵ 10	-0.80±0.48	-0.46±0.46	0.019*
RCE ² FA ⁵ 10	0.73±0.29	0.44±0.34	<0.001*
AW ³ FA ⁵ 10	-3.08±3.86	-0.01±0.83	0.001*
RW ⁴ FA ⁵ 10	-0.28±0.37	0.001±0.17	0.003*

¹Absolute contrast enhancement, ²Relative contrast enhancement, ³Absolute washout, ⁴Relative washout, ⁵Flip angle
*statistically significant

Table 4. The intercorrelation coefficient (ICC) values between the two flip angle measurements

FA 30°-FA 10°	ICC
Absolute Contrast Enhancement	0.465
Relative Contrast Enhancement	0.779
Absolute Washout	0.376
Relative Washout	0.791

HCC (malignant group) demonstrated significantly higher AW and RW, lower ACE and RCE values than benign lesion group (Table 3).

The intercorrelation coefficient (ICC) values between the two flip angle measurements were good for RCE and RW, but not for ACE and AW (Table 4).

Type 3 enhancement pattern was the most observed enhancement pattern (n=39, 72%). Type 2 enhancement was observed in 8 (14%) patients and type 1 enhancement was observed in 7 patients (14%). The quantitative measurements were evaluated according to enhancement patterns. According to measurements on images with FA 30°, RCE was higher in type-1 and-2, and negative in type-3 enhancement group. AW and RW were significantly higher in type 3 group. According to the measurements on images with FA 10°, ACE was highest in type-3, but it was not statistically significant. RCE was highest, but AW and RW were significantly lower in type-1 enhancement group.

Table 5. ADC values according to benign and malignant groups and liver lesion groups

ADC ¹	Benign (n=31)	Malignant (n=23)					p
	(Mean±Sd)	(Mean±Sd)					
	1.44±0.48	1.04±0.49					0.002*
	Hepatic adenoma (n=3)	DN ^a (n=3)	FNH ^b (n=6)	HCC ^c (n=23)	Hemangioma (n=19)		
	(Mean±Sd)	(Mean±Sd)	(Mean±Sd)	(Mean±Sd)	(Mean±Sd)	p	
ADC ¹	1.48±0.53	0.85±0.05	0.96±0.20	1.04±0.49	1.68±0.38	<0.001*	

¹Apparent Diffusion Coefficient,

^aDysplastic nodule, ^bFocal nodular hyperplasia, ^cHepatocellular carcinoma

*statistically significant

There was no significant difference in ADC values between contrast enhancement types (p=0.138). ADC was highest in hemangioma and lowest in the dysplastic nodule. There was a significant difference in ADC between hemangioma and dysplastic nodule and FNH (p<0.001). There was no significant difference in visual DWI assessment between the groups (p=0.791). We observed a significant difference when we compared the benign group with the malignant group (p=0.002). HCC group demonstrated significantly lower ADC values than the benign group (Table 5).

We calculated cut-off values of quantitative measurements of HCC and benign lesion groups on images with FA30° according to ROC analysis (Table 6).

The effect of the quantitative measurements on malignancy diagnosis was evaluated by logistic regression. RW, ACE, ADC and type-2 enhancement demonstrated significant logistic regression analysis. RW and ACE showed positive, whereas ADC and type-2 enhancement pattern showed a negative odds ratio on the malignancy (Table 7).

Table 6. The cut-off values of quantitative measurements for differentiation between malignant and benign liver lesion groups on images with FA 30° according to ROC analysis

Variables	Cut-off	Sensitivity	Specificity	Accuracy
ACE ¹	-3.5	100%	45.60%	68.52%
AW ²	0.525	86.96%	51.61%	66.67%
RW ³	0.105	95.65%	48.39%	68.52%
RCE ⁴	-0.03	73.91%	67.74%	70.37%
ADC ⁵	1.085	73.91%	74.19%	74.07%

¹Absolute contrast enhancement, ²Absolute washout, ³Relative washout, ⁴Relative contrast enhancement, ⁵Apparent diffusion coefficient

Table 7. Logistic regression analysis for HCC

Malignancy	p	OR	95%CI
RW ¹ FA ⁴ 30°	0.045	15250.8	1.239-42723.6
ACE ² FA ⁴ 30°	0.012	4.512	1.395-14.597
ADC ³	0.018	-333.3	3.04-534.6
Type-2 contrast-enhancement	0.036	-998.5	2.17-1245.6

¹Relative washout, ²Absolute contrast enhancement, ³Apparent diffusion coefficient, ⁴Flip angle

Discussion

MR imaging gives us both morphologic and functional information in the assessment of primary liver lesions. DWI and multiphasic dynamic contrast-enhanced imaging enable us to make both qualitative and quantitative assessments (1-3). Hepatocyte specific contrast-enhanced MR is useful for atypical cases with a diagnostic dilemma (4). Gd-EOB-DTPA shows similar characteristics with other extracellular contrast agents in vascular phases, but also shows hepatocellular uptake and biliary excretion later in the HBP (5, 6). OATPs are actively transported from sinusoidal space to hepatocytes via the lipophilic EOB group. Liver parenchyma starts to enhance strongly 1-2 min after the intravenous administration of the contrast agent. It reaches the maximum enhancement approximately at 20 min and continues for 2 hours. The contrast agent is excreted to biliary canals by MRPs and observed earliest, 5-10 min after contrast agent administration (26, 27). It is eliminated by the biliary system in 43.1–53.2% and the renal excretory system in 41.6–51.2% (28, 29). DCE-MRI provides quantitative values for tumor vascularity and angiogenesis. These values can be used for treatment response assessment and prognosis prediction, especially for HCC (30).

We classified primary liver lesions based on signal intensities on T1WI, T2WI and post-contrast images [Figure 1 (A-D), 2 (A-D), 4 (A-D), 5(A-D)]. In addition, we calculated RCE, ACE, AW, and RW at HBP. Dynamic contrast enhancement curves were drawn [Figure 1 (E), 2 (E), 4 (E), 5 (E)]. DWI was evaluated both visually and quantitatively by measuring the ADC values [Figure 3 (A-D)].

Contrast-Noise Ratio [$CNR=(SI_{liver}-SI_{lesion}) / SI_{noise}$] at HBP was measured in previous studies. CNR calculated on 5min-FA30°, 10min-FA30° images were similar or higher in comparison with 20min-FA10° (9, 14, 15). Therefore, we firstly obtained 20min-FA30°, then FA10° with approximately 1min delay.

Frericks et al. calculated liver parenchyma signal-noise ratios (SNRs), liver/lesion contrast-noise ratios (CNRs), and enhancement ratio [$ER=(SI_{post-contrast}-SI_{pre-contrast}) / SI_{pre-contrast} \times 100$] of 25 HCC lesions. HCC demonstrated positive CNR at the arterial phase and negative but absolute higher CNR at the progressive phases. The maximum absolute CNR was found at 20 min. They didn't find a correlation between contrast-enhancement degree and tumor grade. Liver / lesion contrast ratio was highest on images at 20 min (10). Kim et al. calculated contrast-enhancement ratios [$CER=(SI_{liver}-SI_{lesion}) / SI_{paravertebral\ muscle}$] (11). In our study, we calculated ACE at HBP similar to CNR in Frericks et al.'s and CER in Kim et al.'s study. We found negative values for ACE of HCC. HCC demonstrated lower absolute values than the benign group. There was a significant difference among the liver lesion groups in ACE calculations on images with FA30°, while there was not on images with FA10°. ACE was highest in hemangiomas on images with both angles. The intercorrelation coefficient values of ACE and AW between the two FA were low.

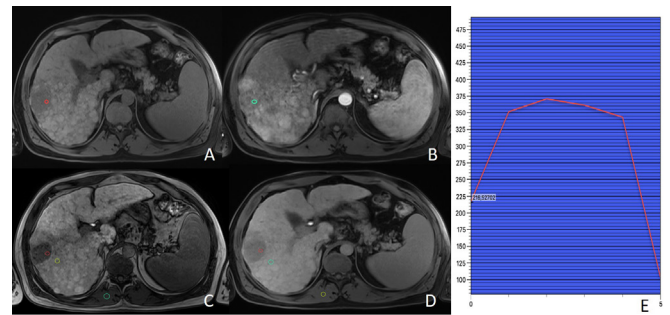


Figure 1. A HCC lesion was seen in segment 6 of a cirrhotic liver with hypointensity on axial FS T1WI (A), hyperenhancement at arterial phase (B), showing washout at hepatobiliary phase on the image with FA30°(C), and FA10° (D). The dynamic contrast-enhancement curve (E) was type-3

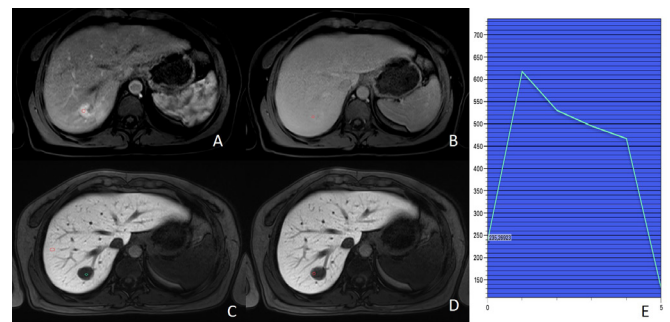


Figure 2. A hepatic adenoma was seen in segment 7 as a hyperintense lesion on axial FS T1WI at arterial phase(A), showing washout at portal phase and became isointense(B), then hypointense at hepatobiliary phase on the image with FA30°(C), and FA10° (D). The dynamic contrast-enhancement curve (E) was type-3

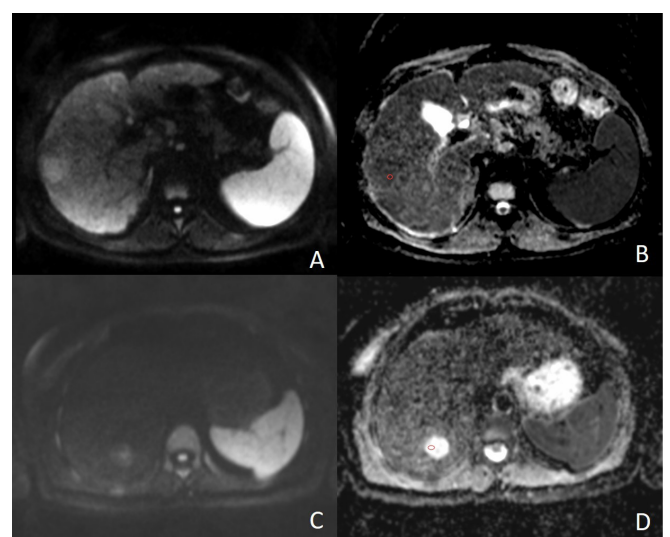


Figure 3. DWI b 800 (A) ve ADC (B) images of the HCC lesion in Figure 1. The lesion showed diffusion restriction in visual assessment and ADC was calculated as 0.89 mm²/sn DWI b 800 (C) ve ADC (D) images of hepatic adenoma lesion in Figure 2 didn't show diffusion restriction in visual assessment and ADC was calculated as 2.2 mm²/sn

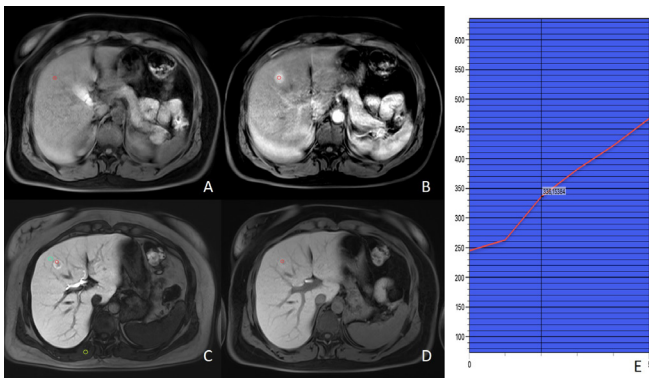


Figure 4. A FNH was seen as an isointense lesion on axial FS T1WI (A), and became hyperattenuated at arterial phase (B), then kept showing hyperenhancement on images with FA30°(C) and FA 10° (D) at hepatobiliary phase. The dynamic contrast-enhancement curve (E) was type-1

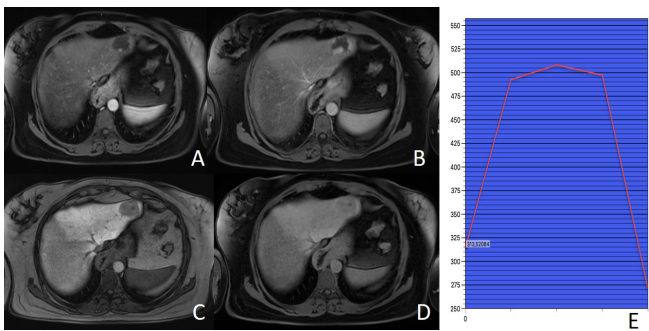


Figure 5. A hemangioma in segment 2 with peripheral nodular centripetal progressive enhancement on axial FS T1WI at arterial phase (A), portal phase (B) showed washout on images with FA 30°(C) ve FA 10° (D) at hepatobiliary phase and became hypointense. The dynamic contrast-enhancement curve (E) was type-3

Morelli et al. calculated enhancement ratio [ER=(SI lesion postcontrast-SI precontrast) / SI precontrast], and contrast ratio (CR=SI lesionx / SI liverx, x for pre-post contrast phase). They concluded that HBP MRI was superior to ADC and contrast enhancement per time values of conventional dynamic contrast-enhanced MR. They observed ER was superior to CR in the diagnosis of HCC, but CR was superior in differentiation between hepatic adenoma and FNH (12). We calculated RCE, a similar calculation to the ER that Morelli et al. studied at the HBP. RCE was lowest in HCC and highest in FNH on images with both FA. There was a significant difference in RCE among liver lesion groups. HCC group had significantly lower RCE than the benign lesion group. The intercorrelation coefficient values of RCE between the two FA was high.

Hyperenhancement at arterial phase and washout were accepted as specific criteria for HCC, but the quantitative evaluation of washout is rare in the literature. Kloeckner et al. conducted a study on patients with liver transplantation or HCC resection to find a cut-off value for the objective diagnosis of HCC. They calculated the percentage signal ratio [PSR=100x (Adjacent SI / Liver SI)] without using a hepatocyte-specific contrast agent. They declared that PSR was an easy and reproducible formula to calculate the

washout quantitatively for HCC diagnosis objectively (31). We calculated AW and RW ratios to find the washout ratio of the contrast enhancement objectively. These formulas have not been used for liver lesions before, as far as we know. There was a significant difference in AW and RW ratios between the liver lesion groups. AW was highest in HCC and RW was highest in hepatic adenoma on images with FA30°. Both AW and RW were found highest in hepatic adenoma on images with FA10°. Malignant (HCC) group showed significantly higher AW and RW ratios than the benign group on images with both flip angles. The ICC values between the two FA angle quantitative measurements were good for RW, but not for AW.

There was no significant difference in dynamic contrast enhancement curves between liver lesion groups. However, hepatic adenoma, hemangioma, dysplastic nodule, and HCC demonstrated mostly type 3 enhancement pattern. FNH showed type-1 and type-2 enhancement patterns. To the best of our knowledge, there has been no previous study investigating the contrast enhancement curve types in liver lesion diagnosis. The quantitative measurement analysis according to the enhancement curve types showed that RCE was higher in type-1, type-2 and had negative mean value in type-3 on images with FA30°. AW and RW were significantly high in the type-3 group. ACE was highest in type 3 group on images with FA10°, but it was not statistically significant. RCE was high in type-1, AW and RW were significantly low in the type-1 group on images with FA10.

DWI with high b values ($\geq 500\text{s/mm}^2$) can be used to differentiate between solid and cystic lesion by visual assessment. The quantitative ADC values are used for differential diagnosis between benign and malign lesions. The benign lesions have higher, malign lesions have lower ADC values, but overlapping in values can be observed. For example; mucinous or necrotic malignant tumors can demonstrate high ADC values. Solid benign lesions and abscess can have low ADC values. Various ADC cut-off values ($1.4\text{--}1.6 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) with sensitivity ranging between 74-100% have been defined in the literature (1). Previous studies declared ADC cut-off values as $0.94\text{--}2.85 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ for metastasis and $0.69\text{--}2.28 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ for liver parenchyma. The variability in ADC values depends on different b-values, breath-hold, respiratory-triggered, navigator-echo techniques. Although DWI alone is not adequate to characterize the lesion, it increases the diagnostic accuracy when combined with dynamic contrast-enhanced MRI (32-34). DWI has a high negative predictive value for HCC and avoids unnecessary invasive procedures (33). We observed that the lesions with absolute or suspected diffusion restriction visually had lower ADC values than the lesions without diffusion restriction visually. There was no significant difference in DWI evaluation between the lesion groups and groups according to the dynamic contrast-enhancement curve types. However, the malignant group showed diffusion restriction and had lower ADC values than the benign group significantly. ADC was highest in hemangioma and lowest in the dysplastic nodule. The mean value of ADC for HCC was $1.04 \pm 0.49 \text{mm}^2/\text{sec}$. It

was mentioned that both visual and quantitative assessment of DWI were useful for differentiation of hemangioma and cyst from malignant lesions, but some benign lesions like FNH and hepatic adenoma can show overlapping in ADC values with the malignant lesions. Morelli et al. declared that hemangioma had higher ADC values than the other lesions (12). We also observed that hemangiomas had a higher mean ADC value ($1.68 \pm 0.38 \text{ mm}^2/\text{sec}$) than the other primary liver lesions.

The cut-off values of quantitative measurements for differentiation between malignant and benign liver lesion groups on images with FA 30° were calculated according to ROC analysis. We observed high sensitivity ratios for ACE, AW, and RW. These quantitative measurements showed higher diagnostic performance than RCE and ADC.

The factors associated with malignancy were evaluated by ordinal logistic regression analysis and the goodness of fit was statistically significant. RW and ACE had positive, ADC and type-2 contrast-enhancement had a negative association with HCC.

The limitations of the study were as follows; 1) retrospective analysis, 2) only primary liver lesions were included; we excluded the metastatic lesions because they can have different contrast-enhancement and signal intensity depending on the origin of the primary tumor, 3) most of the lesions did not have histopathological confirmation, because these patients had follow-up imaging and radiological-clinical-laboratory findings were enough for diagnosis without a need for invasive procedure. Only 6 of them had a histopathological diagnosis and all of them were HCC.

Conclusion

It was stated that the diagnostic performance of images with FA 30° was better than the images with FA 10° in the literature. They measured contrast-noise ratio and SI lesion / SI liver at HBP in most of the previous studies. We observed significant differences in ACE, RCE, AW, and RW calculations on images with both flip angles between HCC and the benign liver lesion group. The cut-off values of these measurements showed high sensitivity ratios. Both visual and quantitative assessment of DWI showed a significant difference in HCC diagnosis. Therefore, we suggest that the quantitative assessment can help in differentiating HCC from the other benign liver lesions in conflicting cases, but further studies with a larger patient population are recommended.

The abstract of the study was orally presented in the congress of Turkish Society of Magnetic Resonance (TMRD 2019) (SS 011-Oral presentation).

References

- Chandarana H, Taouli B. Diffusion and perfusion imaging of the liver. *European journal of radiology*. 2010;76(3):348-58.
- Low RN. Abdominal MRI advances in the detection of liver tumours and characterisation. *The Lancet Oncology*. 2007;8(6):525-35.
- Pirasteh A, Clark HR, Sorra EA, Pedrosa I, Yokoo T. Effect of steatosis on liver signal and enhancement on multiphase contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Abdominal Radiology*. 2016;41(9):1744-50.
- Jeong WK, Kim YK, Song KD, Choi D, Lim HK. The MR imaging diagnosis of liver diseases using gadoteric acid: emphasis on hepatobiliary phase. *Clinical and molecular hepatology*. 2013;19(4):360.
- Lee NK, Kim S, Lee JW, Lee SH, Kang DH, Kim GH, et al. Biliary MR imaging with Gd-EOB-DTPA and its clinical applications. *Radiographics*. 2009;29(6):1707-24.
- Reimer P, Schneider G, Schima W. Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development and applications. *European radiology*. 2004;14(4):559-78.
- Evelhoch JL. Key factors in the acquisition of contrast kinetic data for oncology. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 1999;10(3):254-9.
- Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology*. 1999;211(1):101-10.
- Cho E-S, Yu J-S, Park AY, Woo S, Kim JH, Chung J-J. Feasibility of 5-minute delayed transition phase imaging with 30° flip angle in gadoteric acid-enhanced 3D gradient-echo MRI of liver, compared with 20-minute delayed hepatocyte phase MRI with standard 10° flip angle. *American Journal of Roentgenology*. 2015;204(1):69-75.
- Frericks BB, Loddenkemper C, Huppertz A, Valdeig S, Stroux A, Seja M, et al. Qualitative and quantitative evaluation of hepatocellular carcinoma and cirrhotic liver enhancement using Gd-EOB-DTPA. *American Journal of Roentgenology*. 2009;193(4):1053-60.
- Kim MY, Kim YK, Park HJ, Park MJ, Lee WJ, Choi D. Diagnosis of focal liver lesions with gadoteric acid-enhanced MRI: Is a shortened delay time possible by adding diffusion-weighted imaging? *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2014;39(1):31-41.
- Morelli JN, Michaely HJ, Meyer MM, Rustemeyer T, Schoenberg SO, Attenberger UI. Comparison of dynamic and liver-specific gadoteric acid contrast-enhanced MRI versus apparent diffusion coefficients. *PloS one*. 2013;8(6):e61898.
- Okada M, Wakayama T, Yada N, Hyodo T, Numata K, Kagawa Y, et al. Optimal flip angle of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in patients with hepatocellular carcinoma and liver metastasis. *Abdominal imaging*. 2014;39(4):694-701.
- Jeon I, Cho E-S, Kim JH, Kim DJ, Yu J-S, Chung J-J. Feasibility of 10-Minute Delayed Hepatocyte Phase Imaging Using a 30° Flip Angle in Gd-EOB-DTPA-Enhanced Liver MRI for the Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis or Cirrhosis. *PloS one*. 2016;11(12):e0167701.

15. Lee D, Cho E-S, Kim DJ, Kim JH, Yu J-S, Chung J-J. Validation of 10-Minute Delayed Hepatocyte Phase Imaging with 30 Flip Angle in Gadoteric Acid-Enhanced MRI for the Detection of Liver Metastasis. *PloS one*. 2015;10(10):e0139863.
16. Campos JT, Sirlin CB, Choi J-Y. Focal hepatic lesions in Gd-EOB-DTPA enhanced MRI: the atlas. *Insights into imaging*. 2012;3(5):451-74.
17. Cruite I, Schroeder M, Merkle EM, Sirlin CB. Gadoteric acid-enhanced MRI of the liver: part 2, protocol optimization and lesion appearance in the cirrhotic liver. *American Journal of Roentgenology*. 2010;195(1):29-41.
18. Roncalli M, Roz E, Coggi G, Di Rocco MG, Bossi P, Minola E, et al. The vascular profile of regenerative and dysplastic nodules of the cirrhotic liver: implications for diagnosis and classification. *Hepatology*. 1999;30(5):1174-8.
19. Tajima T, Honda H, Taguchi K, Asayama Y, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, et al. Sequential hemodynamic change in hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: CT angiography and pathologic correlation. *American Journal of Roentgenology*. 2002;178(4):885-97.
20. Hanna RF, Aguirre DA, Kased N, Emery SC, Peterson MR, Sirlin CB. Cirrhosis-associated hepatocellular nodules: correlation of histopathologic and MR imaging features. *Radiographics*. 2008;28(3):747-69.
21. Huppertz A, Haraida S, Kraus A, Zech CJ, Scheidler J, Breuer J, et al. Enhancement of focal liver lesions at gadoteric acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT—initial observations. *Radiology*. 2005;234(2):468-78.
22. Shimofusa R, Ueda T, Kishimoto T, Nakajima M, Yoshikawa M, Kondo F, et al. Magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma: a pictorial review of novel insights into pathophysiological features revealed by magnetic resonance imaging. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2010;17(5):583-9.
23. Doo KW, Lee CH, Choi JW, Lee J, Kim KA, Park CM. “Pseudo washout” sign in high-flow hepatic hemangioma on gadoteric acid contrast-enhanced MRI mimicking hypervascular tumor. *American Journal of Roentgenology*. 2009;193(6):W490-W6.
24. Grazioli L, Morana G, Federle MP, Brancatelli G, Testoni M, Kirchin MA, et al. Focal nodular hyperplasia: morphologic and functional information from MR imaging with gadobenate dimeglumine. *Radiology*. 2001;221(3):731-9.
25. Zech CJ, Grazioli L, Breuer J, Reiser MF, Schoenberg SO. Diagnostic performance and description of morphological features of focal nodular hyperplasia in Gd-EOB-DTPA-enhanced liver magnetic resonance imaging: results of a multicenter trial. *Investigative radiology*. 2008;43(7):504-11.
26. Kitao A, Zen Y, Matsui O, Gabata T, Kobayashi S, Koda W, et al. Hepatocellular carcinoma: signal intensity at gadoteric acid-enhanced MR imaging—correlation with molecular transporters and histopathologic features. *Radiology*. 2010;256(3):817-26.
27. Tsuboyama T, Onishi H, Kim T, Akita H, Hori M, Tatsumi M, et al. Hepatocellular carcinoma: hepatocyte-selective enhancement at gadoteric acid-enhanced MR imaging—correlation with expression of sinusoidal and canalicular transporters and bile accumulation. *Radiology*. 2010;255(3):824-33.
28. Gandhi SN, Brown MA, Wong JG, Aguirre DA, Sirlin CB. MR contrast agents for liver imaging: what, when, how. *Radiographics*. 2006;26(6):1621-36.
29. Seale MK, Catalano OA, Saini S, Hahn PF, Sahani DV. Hepatobiliary-specific MR contrast agents: role in imaging the liver and biliary tree. *Radiographics*. 2009;29(6):1725-48.
30. Chen B-B, Shih TT-F. DCE-MRI in hepatocellular carcinoma-clinical and therapeutic image biomarker. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(12):3125.
31. Kloeckner R, dos Santos DP, Kreitner K-F, Leicher-Düber A, Weinmann A, Mittler J, et al. Quantitative assessment of washout in hepatocellular carcinoma using MRI. *BMC cancer*. 2016;16(1):758.
32. Feuerlein S, Pauls S, Juchems MS, Stuber T, Hoffmann MH, Brambs H-J, et al. Pitfalls in abdominal diffusion-weighted imaging: how predictive is restricted water diffusion for malignancy. *American Journal of Roentgenology*. 2009;193(4):1070-6.
33. Kele PG, van der Jagt EJ. Diffusion weighted imaging in the liver. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2010;16(13):1567.
34. Sandrasegaran K, Akisik FM, Lin C, Tahir B, Rajan J, Aisen AM. The value of diffusion-weighted imaging in characterizing focal liver masses. *Academic radiology*. 2009;16(10):1208-14.



Bronşektazide Sistemik İnflamasyon Belirteci; Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin-2

Systemic Inflammation Marker In Bronchiectasis; Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin-2

Songül Özyurt¹, Neslihan Özçelik¹, Bilge Yılmaz Kara¹,
Medeni Arpa², Yavuz Metin³, Nurgül Orhan Metin⁴, Aziz Gümüş¹

¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Rize, Türkiye.

²Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Rize, Türkiye.

³Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye.

⁴Beştepe Murat Erdi Eker Devlet Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye.

Özet

Amaç: Bronşektazili hastalarda kanda inflamatuvar mediatörlerin artmış olduğunun gösterilmesi sistemik inflamasyonun patogeneizde önemli bir rol aldığını düşündürmektedir. Çalışmamızın amacı; bronşektazi hastalarında bir inflamasyon belirteci olan Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin-2'nin (NGAL) inflamasyonla ilişkisinin araştırılmasıdır.

Materyal-Metot: Akut enfeksiyon semptom ve bulguları olmayan 50 bronşektazi tanılı hasta çalışmaya alındı. Benzer yaş ve cinsiyet özelliğine sahip 30 sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu. Bronşektazili hastalardan ve kontrol grubundan periferik venöz kan örneği alınarak NGAL düzeyi ELISA (enzyme-linked immun sorbent assay) yöntemi ile ölçüldü. Aynı zamanda tüm hastalara yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) çekimi yapıldı. YRBT'de bronşektazi dağılımı ve yaygınlığı tespiti için Bhalla skorlaması kullanıldı. Ayrıca hastalara eş zamanlı solunum fonksiyon testi yapıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 58±13 idi ve 27(%54)'si kadınlardan oluşmakta idi. Sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 59±15 idi. Bronşektazili hastaların solunum fonksiyon testlerinde; ortalama FEV1 (%): 69±28 ve ortalama FEV1/FVC (%): 74±10 olarak tespit edildi. Serum NGAL düzeyi bronşektazili grupta kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulundu [Sırasıyla 74,2±24,5 ve 53,3±15,9 (p<0,001)]. YRBT ile tespit edilen bronşektazi skoru ile serum NGAL düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (p=0,304). Spirometrik akciğer volüm ölçümleri ile serum NGAL düzeyleri arasında ilişki saptanmadı (p=0,310).

Sonuç: Bronşektazi sistemik inflamatuvar bir hastalıktır ve NGAL bunu gösteren bir biyobelirteçtir.

Anahtar kelimeler: Bronşektazi, İnflamasyon, Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin-2.

Abstract

Objective: Demonstration of increased inflammatory mediators in serum of bronchiectasis patients suggests that systemic inflammation plays an important role in the pathogenesis. The aim of this study is to investigate the relationship between a systemic mediator-Neutrophil Gelatinase Lipocalin-2 (NGAL) and inflammation in patients with bronchiectasis.

Material-Method: A total of 50 bronchiectasis patients without acute infection were enrolled. Healthy control group with similar age and gender characteristics consisted of 30 subjects. Peripheral venous blood samples were taken from both the bronchiectasis and the control groups and NGAL levels was measured. At the same time, distribution of bronchiectasis and prevalence were determined by high resolution computed tomography (HRCT). Pulmonary function were also performed.

Results: The mean age of the patients was 58 ± 13 and 27(54%) were female. The mean age of the healthy control group was 59 ± 15 years. Lung volumes of the patients with bronchiectasis were as follows; mean FEV1(%): 69±28 and mean FEV1/FVC(%): 74±10. Serum NGAL levels were significantly higher in bronchiectasis group compared to the control group [74.2±24.5 versus 53.3±15.9, respectively (p<0.001)]. There was no significant relationship between serum NGAL levels and the bronchiectasis and other radiological findings detected by HRCT. In addition, no correlation was found between pulmonary function tests and serum NGAL levels.

Conclusions: Bronchiectasis is a systemic inflammatory disease and NGAL is a biomarker to indicate this.

Keywords: Bronchiectasis, Inflammation, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin-2.

Giriş

Bronşektazi tekrarlayan veya kronik enfeksiyonların yol açtığı bronş duvar yapısındaki destrüksiyona bağlı olarak gelişen, havayollarında kalıcı genişleme ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Enfektif veya inflamatuvar tetikleyiciler hava yollarında nötrofilik inflamasyona, nötrofillerden proteolitik enzimlerin salınımına ve dolayısı ile hava yolu matriksinin bozulmasına neden olur. Epitel tabakasının hasarı, mukosilyer temizleme etkinliğinin azalmasına ve bakteriyel kolonizasyona yol açarak hava yolu inflamasyonu ve harabiyetinin daha da artmasına yol açarak kısır bir döngünün sürdürülmesine sebep olur (2). Bronşektazinin nedeni tam olarak bilinmemesine karşın en sık rastlanan nedenler, pnömoni veya pulmoner tüberküloz, primer ve sekonder immün yetmezlikler, anormal silyer fonksiyon, allerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA) ve bağ dokusu hastalıkları gibi durumlardır (3, 4). Günümüzde gelişmiş ülkelerde etkin antibiyotik kullanımı ve immunizasyon nedeniyle bronşektazi insidansı azalmıştır (5). Ancak gelişmekte olan ülkelerde ise akciğer tüberkülozu prevalansının yüksek olması, etkin aşılama yapılamaması, tekrarlayan ve yetersiz tedavi edilen alt solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle hala yaygın bir hastalık olmaya devam etmektedir.

Nötrofilik bronşiyal inflamasyon, bronşektazinin ana özelliğidir ve hastalığın ilerlemesine sebep olduğuna inanılmaktadır. Kanda nötrofil ve nötrofiller ile ilişkili bazı sitokinlerin arttığı bilinmektedir (2, 6, 7).

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin-2 (NGAL), nötrofiller ve böbrek proksimal tübüllerini de içeren çeşitli epitellerden sentez edilen küçük, stabil bir proteindir. Fizyolojik fonksiyonu henüz tam olarak bilinmemektedir. Enfeksiyon, iskemi, neoplastik transformasyon gibi stres durumlarında ve inflamasyonla seyreden birçok hastalıkta NGAL ekspresyonu artmakta ve plazma düzeyi yükselmektedir. İnterlökinler, tümör nekroz faktörü ve interferon gibi pro-inflamatuvar sitokinler ve retinoik asit gibi vitaminlerin de içinde olduğu birçok faktör NGAL ekspresyonunu tetiklemektedir (15, 16). Ayrıca bakteriyel-viral enfeksiyon ayırımında yararlı olduğu bildirilmiştir. Bir akut faz proteini olarak NGAL, son yıllarda inflamatuvar hastalıklarda potansiyel bir klinik biyobelirteç olarak giderek daha fazla önem kazanmıştır (8, 9).

Kronik obstrüktif akciğer Hastalığı (KOAH) ve astım gibi kronik havayolu hastalıklarında eşlik eden sistemik inflamatuvar yanıtın varlığı yapılan birçok çalışmada ortaya konulmuştur. Havayolunda kronik inflamasyon ve ilerleyici havayolu harabiyeti ile karakterize olan bronşektazide ise sistemik inflamasyonun eşlik edip etmediği tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmadaki amacımız stabil bronşektazi hastalarında sistemik inflamasyonun bir belirteci olarak NGAL'in inflamasyonla ilişkisini araştırmaktır.

Materyal-Metot

Çalışmaya polikliniğimize başvuran, akut enfeksiyon semptom ve bulgusu olmayan bronşektazi tanılı 50 stabil hasta dahil edildi. Aynı yaş ve cinsiyette 30 sağlıklı kişiyi içeren kontrol grubu oluşturuldu.

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, HRCT bulguları, poliklinik başvurusunda kaydedilen spirometrik verileri, serum NGAL düzeyleri kaydedildi.

Çalışma için Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu onayı alındı (Karar no:2019/106).

Dahil Edilme Kriterleri

1. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YRBT) ile kanıtlanmış bronşektazi tanısı olması
2. Stabil hastalık (Başvuru öncesindeki 4 haftalık sürede akut alevlenme ve antibiyotik kullanımının olmaması durumu stabil hastalık olarak değerlendirildi. Akut alevlenme olmaması ise; nefes darlığı, balgam miktarı ve pürülansında artış olmaması kriterleri ile belirlendi.)
3. En az 1 yıldır sigara içmiyor olmak

Dışlama Kriterleri

1. Aktif sigara içicisi olmak
2. Akut hastalık alevlenmesi (öksürük, nefes darlığında artma, balgam miktarı ve pürülansında artma)
3. Romatolojik hastalık, malignite, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, interstisyel akciğer hastalığı ve kalp yetmezliği gibi sistemik ve kronik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Bronşektazi tanısını için tüm hastalara YRBT çekildi. Normade Kostal plevranın 1 cm içindeki akciğer parankiminde herhangi bir görünür hava yolu olmamalıdır, Ayrıca bronşların iç çapı aynı dallanma seviyesindeki eşlik eden pulmoner artere eşittir. Yetişkinlerde bronş/arter çap oranı >1 olması anormal olarak kabul edilir ve periferik hava yollarının kostal plevranın 1 cm içinde görünür hale gelmesi bronşektazi lehine değerlendirilir (10,11). Bronşektazi varlığı ve yaygınlığı hastaların YRBT bulgularına göre radyoloji uzmanı tarafından incelendi ve Bhalla skorlamasına göre her lob ayrı ayrı değerlendirildi (12). Bu sınıflamaya göre bronşektazi oranı 0=hiç yok, 1=lobun hacminin %25'den azı, 2=lobun hacminin %25-50'si, 3=lobun hacminin %50'sinden fazlası olarak skorlandı. Her hastanın toplam skoru bronşektazi ağırlık skoru olarak hesaplandı. Bunun yanı sıra YRBT bulgularına göre; duvar kalınlığı 0=hiç kalınlaşma yok, 1=duvar kalınlığı %25-50 az, 2=duvar kalınlığı %50'den fazla, 3=tam oblitere olarak değerlendirme yapıldı. Bunun yanı sıra YRBT ile eşlik eden peribronşial kalınlaşma, komşu akciğerde mozaik perfüzyon, volüm kaybı, fibrozis, tomurcuklanan ağaç gibi bulgular da değerlendirildi ve kaydedildi.

Solunum Fonksiyon Ölçümleri

Stabil dönemde akciğer volüm ve akım ölçümleri (FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF25-75 ve PEF) kliniğimiz solunum laboratuvarında, Flowhandy ZAN 100 USB Pulmonary Spirometer cihazı (nSpire Health, Inc, GERMANY) kullanılarak gerçekleştirildi. Ölçümler hasta dik oturur pozisyonda iken en az üç ölçüm olacak şekilde yapıldı. En yüksek değer, test sonucu olarak kabul edildi. Sonuçlar hastaların yaş grubuna uygun referans değerleri kullanılarak demografik bilgileri doğrultusunda bilgisayar yardımı ile hesaplandı (13).

Serum NGAL Ölçümü

Poliklinik başvurusu esnasında hastalardan alınan 10 ml periferik venöz kan 3000 devirde 10 dakika süre ile santrifüj

edildi. Serum pipetle alınarak Ependorf tüplerine konuldu ve çalışılncaya kadar -80 C°de saklandı. Yeterli sayıda ulaşılmca serum NGAL düzeyleri Biovendor, Research and Diagnostics Products (Karasek, Çek Cumhuriyeti) marka Human Lipocalin 2 / NGAL antikorları kullanılarak enzim-linked immun sorbent assay (ELISA) yöntemi ile kantitatif olarak ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örnekler t testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman sıra korelasyonu ile incelendi. Nicel veriler ortalama±standart sapma olarak sunulurken, kategorik veriler frekans (yüzde) olarak ifade edildi, p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 50 stabil bronşektazi ve 30 sağlıklı kontrol grubundan oluşan toplam 80 kişi dahil edildi. Bronşektazi hastalarının yaş ortalaması 57,68±13,04 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 59,53±15,77 idi. Bronşektazi grubunda kadın/erkek oranı 27/23 iken kontrol grubunda 16/14 idi. Gruplar cinsiyet ve yaş dağılımı benzer olarak seçilmiştir. Bronşektazi grubunda kadınların oranı %54 iken kontrol grubunda %53,3 saptanmıştır. Bronşektazi grubunda erkek oranı %46 iken kontrol grubunda erkek oranı %46,7 idi (Tablo 1).

Her iki grupta NGAL düzeylerine bakıldığında; bronşektazi grubunda ortalama NGAL değeri 74,18±24,54 ng/ml iken kontrol grubunda ise 53,33±14,87 ng/ml idi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksekti (p<0,001) (Şekil 1).

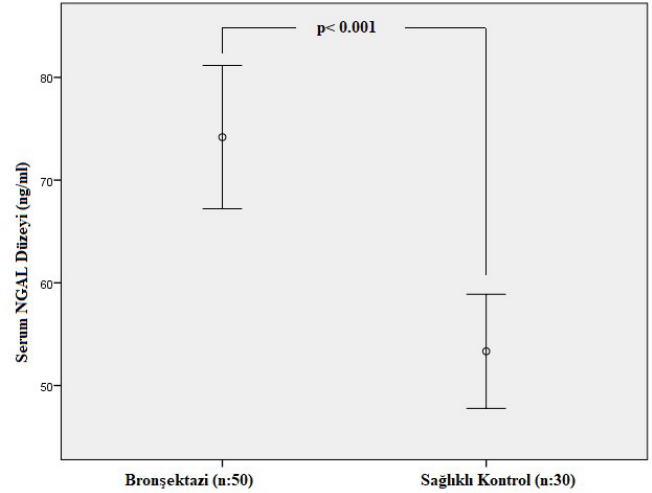
Hastalarımıza ait demografik veriler, YRBT bulguları Tablo 2'de görülmektedir.

Bu çalışmada bronşektazi hasta grubunda yaş ile sadece FEV1 lt arasında negatif yönlü orta düzey anlamlı bir ilişki saptandı (r=-0,450). NGAL ile hiçbir değişken arasında anlamlı bir ilişki yoktu. FEV1 ile FEV1 lt ve oran arasında pozitif yönlü

orta düzey bir ilişki var iken total küçük havayolu hastalığı ile negatif orta düzey bir ilişki vardı. Toplam bronşektazi skoru ile total duvar kalınlığı arasında pozitif güçlü bir ilişki, total küçük havayolu hastalığı ile pozitif orta düzey ve total mozaik perfüzyon ile de pozitif orta düzey anlamlı bir ilişki vardı. Total küçük havayolu hastalığı ile total mozaik perfüzyon arasında da pozitif orta düzey anlamlı bir ilişki saptandı (Tablo 3).

Tablo 1. Bronşektazili ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri ve serum NGAL seviyeleri

	Bronşektazi	Sağlıklı kontrol	p
Yaş (Ortalama±S.Sapma)	57,68±13,04 (n=50)	59,53±15,77 (n=30)	0,571
Cinsiyet (Kadın, n, %)	43, %54	16, %53,3	1,00
NGAL (ng/ml)	74,18±24,54	53,33±14,87	<0,001



Şekil 1. Bronşektazili hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun grafik üzerinde karşılaştırılması

Tablo 3. Bronşektazi grubunda değişkenler arasındaki korelasyon analizi sonuçları

	Yaş	NGAL Ng/ml	Fev 1	Fev 1lt	Oran	Toplam BE skoru	Total duvar kalınlığı	Total küçük havayolu hastalığı
NGAL (ng/ml)	r	-0,031						
	p	0,833						
Fev 1lt	r	-0,450	-0,094	0,790				
	p	0,001	0,515	0,000				
Oran	r	0,103	-0,226	0,653	0,433			
	p	0,476	0,115	0,000	0,002			
Total duvar kalınlığı	r	-0,102	0,148	-0,122	-0,130	-0,101	0,842	
	p	0,483	0,304	0,400	0,367	0,484	0,000	
Total küçük havayolu hastalığı	r	0,183	-0,055	-0,315	-0,429	-0,156	0,604	0,523
	p	0,202	0,704	0,026	0,002	0,279	0,000	0,000
Total mozaik perfüzyon	r	0,079	0,039	0,054	-0,063	0,101	0,449	0,459
	p	0,588	0,790	0,712	0,661	0,485	0,001	0,001

r: Spearman sıra korelasyonu, BE: Bronşektazi

Tablo 2. Bronşektazili hastaların demografik özellikleri ve YRBT bulguları

Yaş (yıl, ort±ss)	57±13
Cinsiyet (K/E)	27/23
FEV1 (ort±ss)	69±28
FEV1/FVC (ort±ss)	74±11
YRBT bulguları	
Toplam BE skoru, ort±ss (min-maks)	5,3±3,3 (1-13)
Total duvar kalınlığı skoru, ort±ss (min-maks)	6±3,9 (1-15.5)
Mozaik perfüzyon olan hasta sayısı, n (%)	35 (%70)
Total mozaik perfüzyon skoru, ort±ss (min-maks)	2,1±1,9 (0-6)
YRBT'de bronşektazi tutulum yerleri	
Sağda tek lob tutulumu, n (%)	5 (%10)
Solda tek lob tutulumu, n (%)	3 (%6)
Bilateral birer lob tutulumu, n (%)	7 (%14)
Solda birden fazla lob tutulumu, n (%)	4 (%8)
Sağda birden fazla lob tutulumu, n (%)	4 (%8)
Bilateral birden fazla lob tutulumu, n (%)	27 (%54)

n: hasta sayısı, ort±ss (min-maks): ortalama±standart sapma (minimum-maksimum), BE: bronşektazi

Tartışma

Çalışmamızda yaş ortalaması 57,68±13,04, bronşektazi grubunda ortalama NGAL değeri 74,18±24,54 ng/ml iken kontrol grubunda ise 53,33±14,87 ng/ml bulundu. Bronşektazili hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunan NGAL değerinin stabil dönemde dahi bu hastalarda inflamasyonun aktif olduğunu ve sistemik inflamasyon göstergesi olduğunu ortaya koymaktadır. Diğer değişkenlere bakıldığında, NGAL ile hiçbir değişken arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Total bronşektazi skoru ile total küçük havayolu hastalığı, total duvar kalınlığı ve total mozaik perfüzyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Yapılan çalışmalarda bronşektazili hastalarda alevlenmeler sırasında hem lokal hem de sistemik inflamatuvar yanıtların arttığı gösterilmiştir (14, 15). Dahası hastalığın stabil evresinde bile sistemik inflamasyon belirteçleri araştırılmıştır, çünkü devam eden inflamasyon hastaların genel sağlık durumunu etkileyebilir ve hastalığın ilerlemesinde rol oynayabilir. Çalışmamızda da bronşektazili hastalarda stabil dönemde serum NGAL düzeyinin artmış olduğunun saptanması tıpkı KOAH ve astım gibi bronşektazinin de sadece akciğere sınırlı lokal inflamatuvar bir hastalıktan ziyade sistemik bir inflamatuvar bir hastalık olduğunu desteklemiştir.

Daha önce yapılan çalışmalarda meme, akciğer, prostat, kolon kanseri gibi çeşitli malignitelere NGAL ekspresyonunun arttığı ve bu kanserlerde prognostik bir faktör olduğu, tedavi izleminde kullanılabileceği bildirilmiştir (16-18). Akut iskemik ve nefrotoksik hasar sonrasında inflamasyona cevap olarak renal epitelden NGAL ekspresyonunun arttığı, hem kan hem de idrar örneklerinde NGAL düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca birçok hastalık ve cerrahilere bağlı böbrek hasarını göstermede kreatininden önce yükseldiği de tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra birçok hastalıkta prognoz belirteci olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (18-22). Parapnömonik efüzyonları diğer nedenlere bağlı efüzyonlardan ayırmada

yararlı olduğu (23), pulmoner embolide sistemik inflamatuvar bir belirteç olarak serumda arttığı (24), ayrıca sistemik bir hastalık olduğu kanıtlanmış kronik obstruktif akciğer hastalığı olan hastalarda kanda NGAL düzeyinin artmış olduğu ve sistemik inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur (25). Bronşektaziye sistemik inflamasyon eşlik ettiği sürece, sistemik inflamasyonun muhtemelen hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olması gerektiği ileri sürülmüştür (26). Çalışmamızda hastalık yaygınlığı ve YRBT'deki diğer bulgular ile NGAL düzeyi arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadığı için bronşektazide prognostik değerinin olup olmadığı konusunda kesin yorum yapılamamaktadır. Yine de bulgularımız NGAL'in bronşektazi hastalarında sistemik inflamatuvar biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir. Ayrıca stabil hastalıkta bile sistemik inflamasyonun devam ettiğini göstermektedir.

Bronşektazide var olan kronik havayolu infeksiyonları lokal inflamasyonu tetikler ve bu durum da sistemik inflamatuvar yanıtı neden olur (26). Bronşektazideki havayolu inflamasyonunda baskın hücreler nötrofillerdir. Ayrıca IL-1, IL-6 ve TNF-a gibi proinflamatuvar sitokinlerin sistemik dolaşımında arttığı gösterilmiştir. Nötrofiller ve lenfositler dahil olmak üzere çeşitli hücreler arasındaki bir dizi karmaşık etkileşimin sonucu olarak, inflamasyon kalıcı doku hasarına neden olabilir. Stabil bronşektazili hastalarda lokal inflamasyona ek olarak sistemik inflamasyonun varlığı sınırlı sayıda çalışma ile araştırılmıştır. Çoban ve ark.'nın yapmış olduğu stabil dönem bronşektazi hastalarında serum inflamatuvar hücreler ve C-reaktif protein (CRP) ile hastalık ağırlığı arasındaki korelasyonu araştırılan çalışmada CRP düzeyi ile hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (27). Bizim çalışmamızda ise bronşektazili hastalarda kontrol grubunun serum CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Aktif inflamatuvar hastalığı olan hastaların serum, epitel, idrar ve dışkı düzeylerinde yüksek seviyelere dayanan bir akut faz proteini olan NGAL'in, bronşektazi olgularında sistemik bir inflamatuvar biyobelirteç olup olmadığını araştırılan çalışma yoktur. Bu anlamda bildiğimiz kadarıyla çalışmamız literatürde ilk yapılan çalışmadır. Ayrıca alevlenme dönemlerindeki NGAL düzeyleri konusunda yeterli veri yoktur.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları vardır. Çalışma küçük örneklem büyüklüğünde, tek merkezli bir çalışma olarak yapıldığından, çalışma sonuçları sadece sınırlı ölçüde genelleştirilebilir.

Sonuç

Sonuç olarak; bronşektazili hastalarda, NGAL sistemik inflamasyon seviyesini yansıtan yararlı bir biyobelirteç olabilir. Klinik stabilite dönemlerinde bile artmış bronşiyal inflamasyonun olabileceği düşünülmüştür. Buna yönelik anti-inflamatuvar tedaviden sonra tedavi yanıtı ve bronşektazi progresyonunun değerlendirilmesindeki rolünün klinik önemini açıklamak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Magis-Escurra C, Reijers MH. Bronchiectasis. *BMJ Clin Evid.* 2015 Feb 25;2015:1507.
2. Chalmers JD, Moffitt KL, Suarez-Cuartin G, Sibila O, Finch S, Furrer E, et al. Neutrophil elastase activity is

- associated with exacerbations and lung function decline in bronchiectasis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;195(10):1384-93.
3. Weycker D, Hansen GL, Seifer FD. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. *Chronic respiratory disease*. 2017;14(4):377-84.
 4. Suarez-Cuartin G, Chalmers JD, Sibila O. Diagnostic challenges of bronchiectasis. *Respiratory medicine*. 2016;116:70-7.
 5. Altenburg J, Wortel K, van der Werf TS, Boersma WG. Dutch Teaching Hospital. *Netherlands Journal of Medicine*. 2015;73(4):147-54.
 6. Jasper AE, McIver WJ, Sapey E, Walton GM. Understanding the role of neutrophils in chronic inflammatory airway disease. *F1000Research*. 2019;8.
 7. Schäfer J, Griese M, Chandrasekaran R, Chotirmall SH, Hartl D. Pathogenesis, imaging and clinical characteristics of CF and non-CF bronchiectasis. *BMC pulmonary medicine*. 2018;18(1):79.
 8. Bao GH, Ho CT, Barasch J. The Ligands of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. *RSC Adv*. 2015;5(126):104363-74.
 9. Chakraborty S, Kaur S, Guha S, Batra SK. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. 2012;1826(1):129-69.
 10. Singh A, Bhalla AS, Jana M. Bronchiectasis revisited: imaging-based pattern approach to diagnosis. *Current problems in diagnostic radiology*. 2019;48(1):53-60.
 11. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn SJ, Floto AR, et al. British Thoracic Society Guideline for Bronchiectasis in Adults. *Thorax*. 2019 Jan;74(Suppl 1):1-69.
 12. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman B, McCauley D, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology*. 1991;179(3):783-8.
 13. Brian L. Graham, Irene Steenbruggen, Martin R. Miller, Igor Z. Barjaktarevic, Brendan G. Cooper, et al.; ATS/ERS Task Force. Standardization of Spirometry 2019 Update. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 200, Iss 8, pp e70–e88, Oct 15, 2019.
 14. Wilson C, Jones P, O'leary C, Hansell D, Dowling R, Cole P, et al. Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. *European Respiratory Journal*. 1998;12(4):820-4.
 15. Saleh AD, Chalmers JD, De Soyza A, Fardon TC, Koustas SO, Scott J, et al. The heterogeneity of systemic inflammation in bronchiectasis. *Respiratory medicine*. 2017;127:33-9.
 16. Soni SS, Cruz D, Bobek I, Chionh CY, Nalesso F, Lentini P, et al. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *International urology and nephrology*. 2010;42(1):141-50.
 17. Abella V, Scotece M, Conde J, Gómez R, Lois A, Pino J, et al. The potential of lipocalin-2/NGAL as biomarker for inflammatory and metabolic diseases. *Biomarkers*. 2015;20(8):565-71.
 18. Bauvois B, Susin SA. Revisiting neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in cancer: Saint or sinner? *Cancers*. 2018;10(9):336.
 19. Altekin E, Kenesari Y. NGAL as a potential diagnostic biomarker. *Turk Klinik Biyokimya Derg*. 2013;11(1):37-41.
 20. Kim JW, Hong DY, Lee KR, Kim SY, Baek KJ, Park SO. Usefulness of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration for predicting the severity and mortality of patients with community-acquired pneumonia. *Clinica Chimica Acta*. 2016;462:140-5.
 21. Hong DY, Kim JW, Paik JH, Jung HM, Baek KJ, Park SO, et al. Value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting the mortality of patients with sepsis at the emergency department. *Clinica Chimica Acta*. 2016;452:177-81.
 22. Li C, Zhang Z, Peng Y, Gao H, Wang Y, Zhao J, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are associated with the presence and severity of coronary heart disease. *PloS one*. 2019;14(8).
 23. Gümüş A, Ozkaya S, Ozyurt S, Cınarka H, Kirbas A, Sahin U, et al. A novel biomarker in the diagnosis of parapneumonic effusion: neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Multidisciplinary respiratory medicine*. 2014;9(1):49.
 24. Ozyurt S, Karatas M, Arpa M, Kara BY, Duman H, Memoglu M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a potential biomarker for pulmonary thromboembolism. *Turk J Biochem* 2020;45(1):51–56.
 25. Gumus A, Cınarka H, Hazıroglu M, Karatas M, Ozyurt S. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin: A New Biomarker for COPD Acute Exacerbation. *J Lung Pulm Respir Res*. 2014;1(2):31-35.
 26. Arsava BE, Cöplü L. Does airway colonization cause systemic inflammation in bronchiectasis? *Tuberk Toraks*. 2011;59(4):340-7.
 27. Coban H, Gungen AC. Is There a Correlation between New Scoring Systems and Systemic Inflammation in Stable Bronchiectasis? *Can Respir J*. 2017; doi: 10.1155/2017/9874068. Epub 2017 Nov 15.



Kronik Kalp Yetersizliği Olan Hasta Grubunda İlaç Uyumu Yaşam Kalitesini Etkiliyor Mu?

Does Drug Compliance Affect Quality Of Life In The Group Of Patients With Chronic Heart Failure?

Fatma Boğan¹, Medet Korkmaz²

¹Düzce Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Düzce, Türkiye.

²İnönü Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Malatya, Türkiye.

Özet

Amaç: Çalışmamız kalp yetersizliği olan hastaların tedaviye uyumları ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla tanımlayıcı olarak yapılmıştır.

Materyal-Metot: Çalışmamızın evrenini, Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi ve SANKO Üniversitesi Hastanelerinde Koroner Yoğun Bakım ve Kardiyoloji Kliniği'nde Kasım 2017-Temmuz 2018 tarihleri arasında Kronik Kalp Yetersizliği nedeniyle tedavi gören hastalar, örneklemini ise araştırmamızın kriterlerine uyum sağlayan 100 hasta birey oluşturmuştur.

Bulgular: MacNew kalp hastalığına özgü sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi anketi ve ilaç kullanmaya ilişkin sağlık inanç ölçeği skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmamıştır. Erkek cinsiyetin yaşam kalitesi skorları kadınlara göre daha yüksek iken, ilaç uyumu ile cinsiyet arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Eğitim durumu ile ilaç uyum ölçeği puanları arasında da ilişki bulunamamışken, eğitim düzeyinin düşük olmasının yaşam kalitesini düşürdüğü görülmüştür. BKİ ile ilaç uyum ölçeği skorları arasında ilişki bulunamamışken, obezlerin fiziksel alt boyutta yaşam kalitelerinin daha düşük olduğu görülmüştür.

Sonuç: Bu çalışmanın sonunda ilaç uyumu ile yaşam kalitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış, kalp yetersizliği olan kadın hastaların yaşam kalitesi ve uyum düzeylerini yükseltmek üzere girişimlerin planlanması ve ileri düzey kalp yetersizliği olan hastaların tedavi uyumlarının başka bireylere bağımlı olması nedeniyle evde bakım ve hemşirelik hizmetlerinin yaygınlaştırılması önerilmiştir.

Anahtar kelimeler: İlaç Uyumu, Yaşam Kalitesi, Kalp Yetersizliği.

Abstract

Objective: Our study was conducted descriptively to investigate the correlation between the treatment compliances of patients with heart failure and the quality of life.

Material-Method: The universe of our study consisted of patients who were treated for chronic heart failure in Coronary Intensive Care and Cardiology Clinic of Gaziantep University Şahinbey Research and Practice Hospital and SANKO University Hospitals between November 2017 and July 2018.

Results: There was no statistically significant correlation between the MacNew health-related quality of life questionnaire and the drug use health beliefs scale scores. The quality of life scores of males were higher than that of females, while there was no correlation between drug compliance and gender. While no correlation was found between educational status and the drug compliance scale scores, it was observed that low level of education decreased the quality of life. While no correlation was found between body mass index (BMI) and the drug compliance scale scores, it was observed that the obese patients had a lower quality of life in the physical sub-dimension.

Conclusions: At the end of this study, no significant correlation was found between drug compliance and quality of life. It has been suggested to plan interventions to increase the quality of life and drug compliance of female patients with heart failure, and to extend home care and nursing services since the treatment compliance of patients with advanced heart failure is dependent on other individuals.

Keywords: Drug Compliance, Life Quality, Heart Failure.

Giriş

Kalbin en temel fonksiyonu; metabolizmanın ihtiyacı olan kanı pompalamak, kanda bulunan oksijen ve besin maddelerinin dokulara geçişini sağlayan arteriyel basıncı oluşturmaktır (1). Pompa fonksiyonunun bozulması, kalbe kan dönüşünü sağlayan pulmoner ve sistemik venlerde konjesyona, kalbin kan akımını sağladığı dokularda ise perfüzyonun bozulmasına

yol açar (2). Ataklar ve remisyonlar ile seyreden kronik kalp yetersizliğinde verilen tedavilerin temel amacı hastaların; daha az semptomatik süre yaşamaları, hastaneye yatış sayısının daha az ve sürelerinin kısa olmasıdır.

Dünya sağlık örgütünün 1948 yılı sağlık tanımında "sağlıkla ilgili yaşam kalitesi" kavramı kullanılmıştır.

Sağlık hizmetlerinde, hastalığın değil; bireyin, medikal, sosyal ve ruhsal olarak tedavisinin bir bütün olarak ele alınması gerekliliği doğmuştur (3). Yaşam kalitesi; klinik ve laboratuvar tetkikleri ile tespit edilemeyen, bireysel olarak yaşanan ve ifade edilen bir kavramdır. Yaşam kalitesi dört ana başlık altında değerlendirilir, bunlar; ruhsal iyilik hali, fiziksel iyilik hali, sosyal ve maddi iyilik halleridir (4, 5).

Tedavi uyumsuzluğu; bireyin yanlış dozlarda ilaç alması, tedaviyi tam anlayamaması veya fiziksel kısıtlılıklara bağlı tedavi rejimine uyamaması olabileceği gibi, kendi isteği ile ilaçları reddetmesi şeklinde de gerçekleşebilmektedir. Bireyin tecrübesi ve sağlıkla ilgili kabullenmeleri, kronik hastalık sürecinde, istemli tedavi uyumsuzluğuna neden olabilmektedir (6).

Bu çalışmanın amacı kalp yetersizliği olan hastaların tedavilerine olan uyumları ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Materyal-Metot

Çalışma için SANKO Üniversitesi'nden etik kurul onayı alınmıştır (Tarih: 29/09/2017 No:03) ve Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi ile SANKO Üniversitesi Hastaneleri'nin Koroner Yoğun Bakım ve Kardiyoloji Klinikleri'nde Kasım 2017-Temmuz 2018 tarihleri arasında yürütülmüştür. Araştırmanın örneklem sayısı, evreni belli gruplarda örneklem belirleme formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Bu analize göre, (evren=500) güvenilirliği %95 alınarak örneklem sayısı 100 olarak saptanmıştır. Araştırmada veriler literatür doğrultusunda hazırlanan, Hasta tanıtım formu, "MacNew Kalp Hastalığına Özgü Yaşam Kalitesi Anketi" ve "İlaç Kullanmaya İlişkin Sağlık İnanç Ölçeği" anket formları kullanılarak yüz-yüze görüşme tekniği ile toplanmıştır.

Veri Toplama Araçları

Hasta Tanıtım Formu

Yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durumu, sosyal güvencesi, meslek, çalışma durumu, birlikte yaşadığı kişiler, boy-kilo, sigara-alkol kullanımı, ne kadar zamandır kalp hastası olduğu, NYHA fonksiyonel sınıflaması, eşlik eden başka kronik hastalık varlığı, kontrollerine düzenli olarak gitme durumu, ilaçlarını düzenli kullanma durumu, ilacın yanı sıra başvurduğu başka yöntemlerin varlığı, son bir yıl içerisinde kalp hastalığı nedeniyle hastaneye yatış sayısını kapsayan 21 sorudan oluşmaktadır.

MacNew Kalp Hastalığına Özgü Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi Anketi

MacNew kalp hastalığına özgü sağlıkla ilişkili kaliteli yaşam anketi, kalp hastalıklarına özgü olup, bir yaşam kalitesi anketidir. İlk olarak miyokard infarktüsülü hastalarda geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (7). Ülkemizde Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Daşkapan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada değerlendirilmiştir, Cronbach alpha değeri 0,80 olarak hesaplanmıştır (8). Bu anket, fiziksel, emosyonel ve sosyal olmak üzere üç alt boyut içermektedir. Ölçek alt boyutlarına ilişkin maddeler belirtildiği gibidir (9). Ankette; skorumla kesin sınırlıdır, eksik yanıtlar değerlendirmeye alınmaz.

Sorular 1 ile 7 arasında skorlandırılır. Her bir bölümdeki soruların en az yarısı cevaplanmazsa, skor hesaplanması yapılmamaktadır. Bir bölüm tamamen eksik değilse bütün skorlanmış maddelerin ortalaması alınarak anketin genel skoru hesaplanır (10). MacNew anketi, klinik değişimleri ölçmede güvenilir ve duyarlı bir anket olup, koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliği olan hasta gruplarında kullanılmaktadır ve bu hasta gruplarının sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini ölçümlemede kullanılan, hastalığa özel uluslararası tek ankettir (11).

İlaç Kullanmaya İlişkin Sağlık İnanç Ölçeği

İlaç Kullanmaya İlişkin Sağlık İnanç Ölçeği (İKİSİÖ); hastaların ilaç kullanma konusunda sağlık inanç algılarını değerlendirmek amacıyla hazırlanmıştır. Ülkemizde Çiçek ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmıştır. Ölçeğin Cronbach alfa güvenilirlik katsayısı 0,91 olarak hesaplanmıştır. Alt grupların Cronbach alfa değerlerinin ise; 0,80 ile 0,93 arasında olduğu hesaplanmıştır (12).

Bu ölçek 35 maddeden oluşur ve 6 alt başlıkta incelenir. Bunlar; "Duyarlılık Algısı, Önemseme / Ciddiyet Algısı, Sağlık Motivasyonu, Yarar Algısı, Engel Algısı, Öz-Etkililik" alt başlıklarıdır. Her madde 1 ile 5 arası puanlandırılmıştır; 1 puan Kesinlikle katılmıyorum, 2 puan Katılmıyorum, 3 puan Kararsızım, 4 puan Katılıyorum ve 5 puan Kesinlikle katılıyorum şeklindedir. En düşük puan 59, en yüksek puan 151 olarak hesaplanmıştır. Alınan puan ile bilinçli ve reçeteli ilaç kullanmaya ilişkin sağlık inancı korelasyon gösterir (12).

Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiş, normal dağılıma sahip özelliklerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan özelliklerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Ayrıca sayısal verilerin ikiden fazla bağımsız grupta karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren özellikler için Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), Bonferroni ve LSD çoklu karşılaştırma testleri, normal dağılmayan özellikler için ise Kruskal Wallis testi ve All pairwise çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. Geçerlik ve güvenilirliğin test edilmesi amacı ile Cronbach alfa katsayıları hesaplanmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için $\bar{X} \pm SD$, kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 25.0 paket programı kullanılmış ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Hastaların yaşları 42-95 arasında değişmekte olup ortalama $68,15 \pm 10,96$ 'dır. BKİ değerleri 15,57-51,42 arasında değişmekle beraber sadece bir hastanın BKİ değeri 18,5'in altında bulunmuştur. Hastaların %56'sı erkek, %40'ı okuryazar değil, %90'ı evlidir. Hastaların %89'u çalışmamaktadır. Toplamda %54,5'i şişman veya obez olup %55'i daha önce hiç sigara ve %82'si alkol kullanmamıştır. Hastaların %36'sı NYHA sınıf 2, ve sınıf 4 seviyesinde iken %28'i sınıf 3

düzeyindedir. Hastaların %90'ında eşlik eden bir kronik hastalık olduğu görülmektedir. Hastaların yaklaşık yarısı (%52) son bir yıl içinde 1-2 kez hastaneye yattığını ifade etmiştir (Tablo 1, 2). MacNew ölçeği alt boyut skorları ile İKİSİÖ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). MACNEW Emosyonel skorlarının hastaların cinsiyetine göre dağılımları arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,005$). Puanların erkeklerde yüksek olduğu görülmüştür. Benzer farklılık fiziksel, sosyal ve total skor ortalamaları için de gözlenmiştir. Fiziksel, sosyal ve total skorların tümü erkeklerde anlamlı derecede daha yüksektir ($p=0,002$) (Tablo 3). İKİSİÖ ölçeğinin sağlık motivasyonu ($p=0,014$), yarar algısı ($p=0,005$) ve öz etkililik ($p=0,002$) alt boyut skorlarının tümü erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir (Tablo 4).

Tablo 1. Hastalara ait demografik veriler (1)

Kategorik Değişken		Veriler	
Yaş (min-max; $\bar{X}\pm Sd$)		42-95; 68,15 \pm 10,96	
Beden Kütle İndeksi (min-mak; $\bar{X}\pm Sd$)		15,57-51,42; 29,36 \pm 5,73	
		n	%
Cinsiyet	Erkek	56	56,0
	Kadın	44	44,0
Eğitim Durumu	(Düşük) Okuryazar Değil	40	40,0
	(Orta) Okuryazar+İlk+Orta	51	51,0
	(Yüksek) Üniversite ve Üstü	9	9,0
Medeni Durumu	Evli	90	90,0
	Bekâr	10	10,0
Sosyal Güvence	Evet	100	100,0
	Hayır	0	0,0
Mesleği	Ev Hanımı	40	40,0
	İşçi	0	0,0
	Emekli	44	44,0
	Memur	1	1,0
	Serbest	9	9,0
	Diğer	6	6,0
Çalışma Durumu	Çalışıyor	11	11,0
	Çalışmıyor	89	89,0
BKİ	Normal	24	24,2
	Şişman	30	30,3
	Obez	45	45,5
Sigara Kullanma Durumu	Kullanıyorum	8	8,0
	Bıraktım	37	37,0
	Hiç Kullanmadım	55	55,0
Alkol Kullanma Durumu	Kullanıyorum	4	4,0
	Bıraktım	14	14,0
	Hiç Kullanmadım	82	82,0
NYHA Sınıfı	Sınıf 2	36	36,0
	Sınıf 3	28	28,0
	Sınıf 4	36	36,0

MacNew Yaşam kalitesi ölçeği fiziksel ($p=0,008$) ve total ($p=0,028$) skorlarının hastaların BKİ gruplarına göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$). MacNew ölçeği emosyonel ($p=0,016$), fiziksel ($p=0,037$), sosyal ($p=0,023$) alt boyutları ve total ($p=0,029$) skorlarının hastaların eğitim durumlarına göre dağılımları arasında istatistiksel

Tablo 2. Hastalara ait demografik veriler (2)

Kategorik Değişken		Veriler	
		n	%
Eşlik Eden Kronik Bir Hastalık	Yok	10	10,0
	Var	90	90,0
DM	Yok	31	31,0
	Var	69	69,0
HT	Yok	35	35,0
	Var	65	65,0
ASTİM	Yok	88	88,0
	Var	12	12,0
KOAİ	Yok	87	87,0
	Var	13	13,0
KBY	Yok	92	92,0
	Var	8	8,0
Kontrollere Düzenli Gitme Durumu	Her zaman	46	46,0
	Çoğu zaman	28	28,0
	Bazen	17	17,0
İlaçlarını Düzenli Kullanma Durumu	Hiçbir zaman	9	9,0
	Her zaman	61	61,0
	Çoğu zaman	22	22,0
İlaç Dışında Başvurulan Yöntem	Bazen	13	13,0
	Hiçbir zaman	4	4,0
	Yok	34	34,0
Tuz Kısıtlaması	Var	66	66,0
	Evet	50	50,0
Egzersiz	Hayır	50	50,0
	Evet	10	10,0
Düzenli Kilo Takibi	Hayır	90	90,0
	Evet	15	15,0
Sigarayı Bırakma	Hayır	85	85,0
	Evet	17	17,0
Alkolü Bırakma	Hayır	83	83,0
	Evet	3	3,0
Sıvı Kısıtlaması	Hayır	97	97,0
	Evet	20	20,0
Enfeksiyonlara Karşı Aşılama	Hayır	80	80,0
	Evet	10	10,0
Hastaneye Yatış Süresine Göre Grubu (Son bir yıl içinde)	Hayır	90	90,0
	1-2 Kez	52	52,0
	3-4 Kez	31	31,0
	5 Ve Üstü	17	17,0

Tablo 3. MacNew ölçeklerinin hastalara ait verilerle karşılaştırılması

	MacNew Total Skoru	Emosyonel Alt Boyut Skoru	Fiziksel Alt Boyut Skoru	Sosyal Alt Boyut Skoru
Yaş	r=-0,013 p=0,895	r=-0,052 p=0,609	r=0,015 p=0,881	r=-0,050 p=0,623
Cinsiyet	\bar{x} =3,72±1,09	\bar{x} =3,85±0,98	\bar{x} =3,51±1,23	\bar{x} =3,74±1,32
Erkek n=56	\bar{x} =3,09±0,88	\bar{x} =3,31±0,86	\bar{x} =2,79±0,95	\bar{x} =2,97±1,11
Kadın n=44	p=0,002*	p=0,005*	p=0,002*	p=0,002*
Eğitim Durumu	\bar{x} =3,11±0,87	\bar{x} =3,28±0,85	\bar{x} =2,83±0,97	\bar{x} =2,98±1,07
Düşük n=40	\bar{x} =3,69±1,05	\bar{x} =3,86±0,97	\bar{x} =3,43±1,16	\bar{x} =3,72±1,30
Orta n=51	\bar{x} =3,54±1,41	\bar{x} =3,65±1,05	\bar{x} =3,46±1,64	\bar{x} =3,46±1,69
Yüksek n=9	p=0,029*	p=0,016*	p=0,037*	p=0,023*
Medeni Durumu	\bar{x} =3,49±1,07	\bar{x} =3,64±0,98	\bar{x} =3,25±1,20	\bar{x} =3,46±1,32
Evli n=90	\bar{x} =3,04±0,71	\bar{x} =3,35±0,76	\bar{x} =2,67±0,68	\bar{x} =2,84±0,75
Bekâr n=10	p=0,201	p=0,369	p=0,137	p=0,146
Çalışma Durumu	\bar{x} =3,92±1,01	\bar{x} =4,11±0,91	\bar{x} =3,61±1,15	\bar{x} =3,97±1,18
Çalışıyor n=11	\bar{x} =3,39±1,04	\bar{x} =3,55±0,96	\bar{x} =3,14±1,16	\bar{x} =3,33±1,29
Çalışmıyor n=89	p=0,113	p=0,068	p=0,210	p=0,120
BKİ	\bar{x} =3,75±0,92	\bar{x} =3,79±0,84	\bar{x} =3,66±1,06	\bar{x} =3,63±1,14
Normal n=24	\bar{x} =3,69±1,10	\bar{x} =3,87±0,97	\bar{x} =3,42±1,24	\bar{x} =3,77±1,41
Şişman n=30	\bar{x} =3,16±0,99	\bar{x} =3,39±0,96	\bar{x} =2,83±1,04	\bar{x} =3,08±1,20
Obez n=45	p=0,028*	p=0,064*	p=0,008*	p=0,052*
NYHA Sınıfı	\bar{x} =4,20±0,97	\bar{x} =4,26±0,83	\bar{x} =4,07±1,10	\bar{x} =4,23±1,27
Sınıf 2 n=36	\bar{x} =3,53±0,58	\bar{x} =3,71±0,60	\bar{x} =3,28±0,67	\bar{x} =3,48±0,71
Sınıf 3 n=28	\bar{x} =2,63±0,78	\bar{x} =2,88±0,82	\bar{x} =2,25±0,77	\bar{x} =2,51±1,08
Sınıf 4 n=36	p=0,001*	p=0,001*	p=0,001*	p=0,001*
Yatış Sayısı	\bar{x} =3,66±1,13	\bar{x} =3,80±0,99	\bar{x} =0,43±1,27	\bar{x} =3,62±1,41
1-2 defa n=52	\bar{x} =3,34±0,95	\bar{x} =3,56±0,92	\bar{x} =3,06±1,08	\bar{x} =3,28±1,14
3-4 defa n=31	\bar{x} =2,10±0,78	\bar{x} =3,14±0,82	\bar{x} =2,69±0,84	\bar{x} =2,97±1,05
>5 defa n=17	p=0,058	p=0,46*	p=0,056	p=0,162

r: Spearman Korelasyon katsayısı, *p<0,05, t: Student t testi, z: Mann Whitney U testi, ** Korelasyon katsayısı 0, 05 düzeyinde anlamlı,*** Korelasyon katsayısı 0, 01 düzeyinde anlamlı, MacNew Kalp Hastalığına Özgü Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi Anketi

olarak anlamlı fark saptandı. Yapılan post hoc analizler (LSD) sonucunda MacNew emosyonel boyut skorlarının dağılımları arasındaki farkın kaynağının orta düzey eğitim seviyeli grup olduğu, bu grubun skorlarının anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (p=0,013). MacNew fiziksel alt boyut, sosyal ve total alt boyut skorlarının hastaların eğitim durumlarına göre dağılımları arasında anlamlı fark olduğu (sırasıyla: (p=0,041, p=0,019, p=0,025) farkın kaynağının her üç alt boyut için de düşük eğitim seviyeli grup olduğu, bu grubun skorlarının diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı (Tablo 3). İKİSİÖ ölçeği total skorunun eğitim durumuna göre dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir (p<0,05). İKİSİÖ ölçeği sağlık motivasyonu (p=0,001), yarar algısı (p=0,015) ve öz etkililik alt boyut skorlarının hastaların eğitim durumlarına göre dağılımlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı oldukları gözlenmiştir. Aralarında anlamlı fark bulunan İKİSİÖ ölçeği alt boyut skorları ile ilgili olarak All pairwise çoklu karşılaştırma analizleri yapılmıştır. Düşük eğitim seviyeli grubun sağlık motivasyonu alt boyut skorlarının orta düzey eğitim seviyeli grup (p=0,000) ve yüksek eğitim

seviyeli (p=0,001) grubun skorlarından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı. Düşük eğitim seviyeli grubun yarar algısı alt boyut skorlarının orta düzey eğitim seviyeli (p=0,005) grubunun skorundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı. Düşük eğitim seviyeli grubun öz etkililik alt boyut skorlarının orta (p=0,010) ve yüksek eğitim seviyeli (p=0,031) grupların skorlarından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı (Tablo 4).

MacNew Yaşam kalitesi ölçeğinin emosyonel (F=29,167, p=0,001) ve fiziksel (F=38,950, p=0,001), sosyal (F=23, 506, p=0, 001) ve total (F=34,171, p=0,001) skorlarının hastaların NYHA sınıfına göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Farkın kaynağını belirlemek üzere yapılan post hoc analizler sonucunda (Bonferroni) skorların tümünün tüm gruplarda birbirinden anlamlı derecede farklı olduğu saptandı (p<0,05). Hastaların NYHA sınıfı arttıkça MacNew yaşam kalitesi skorlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede düştüğü saptandı (Tablo 3).

Tablo 4. İKİSİÖ ölçeklerinin hastalara ait verilerle karşılaştırılması

	İKİSİÖ Ölçeği Total Skoru	Duyarlılık Algısı Skoru	Ciddiyet Algısı Skoru	Sağlık Motivasyon Skoru	Yarar Algısı Skoru	Engel Algısı Skoru	Öz-Etkililik Skoru
Yaş	r=0,015 p=0,886	r=0,111 p=0,273	r=0,139 p=0,167	r=-0,084 p=0,406	r=-0,126 p=0,211	r=0,055 p=0,588	r=-0,139 p=0,168
Cinsiyet	\bar{x} =134,23±21,77 \bar{x} =126,39±19,97 p=0,067	\bar{x} =21,32±6,39 \bar{x} =20,45±6,2 p=0,510	\bar{x} =18,73±7,06 \bar{x} =19,52±5,53 p=0,854	\bar{x} =23,88±4,94 \bar{x} =21,36±4,28 p=0,014*	\bar{x} =17,07±2,78 \bar{x} =15,64±2,45 p=0,005*	\bar{x} =23,25±4,86 \bar{x} =22,3±5,04 p=0,462	\bar{x} =29,98±5,5 \bar{x} =27,11±5,8 p=0,002*
Eğitim Durumu	\bar{x} =125,30±19,8 \bar{x} =133,47±21,7 \bar{x} =139,89±20,8 p=0,076	\bar{x} =20,08±5,75 \bar{x} =21,33±6,40 \bar{x} =22,56±8,08 p=0,296	\bar{x} =19,65±5,53 \bar{x} =18,76±6,90 \bar{x} =18,33±7,73 p=0,931	\bar{x} =20,18±4,16 \bar{x} =24,18±4,62 \bar{x} =26,34±2,65 p=0,001*	\bar{x} =15,51±2,87 \bar{x} =17,06±2,41 \bar{x} =17,11±2,80 p=0,015*	\bar{x} =22,90±4,69 \bar{x} =22,53±5,16 \bar{x} =24,22±5,07 p=0,697	\bar{x} =27,00±5,72 \bar{x} =29,61±5,89 \bar{x} =31,33±3,39 p=0,014*
Medeni Durumu	\bar{x} =130,92±20,2 \bar{x} =129,50±29,9 p=0,842	\bar{x} =20,78±6,12 \bar{x} =22,40±7,90 p=0,410	\bar{x} =19,24±6,31 \bar{x} =17,60±7,55 p=0,538	\bar{x} =22,93±4,65 \bar{x} =21,30±6,13 p=0,335	\bar{x} =16,33±2,78 \bar{x} =17,40±2,07 p=0,291	\bar{x} =22,73±4,74 \bar{x} =23,70±6,73 p=0,436	\bar{x} =28,90±5,44 \bar{x} =27,10±8,49 p=0,878
Çalışma Durumu	\bar{x} =133,46±9,86 \bar{x} =130,45±22,27 p=0,436	\bar{x} =20,82±7,12 \bar{x} =20,96±6,23 p=0,930	\bar{x} =17,27±7,27 \bar{x} =19,30±6,31 p=0,463	\bar{x} =25,27±3,85 \bar{x} =22,46±4,84 p=0,082	\bar{x} =17,45±2,07 \bar{x} =16,31±2,78 p=0,172	\bar{x} =22,18±5,08 \bar{x} =22,91±4,94 p=0,618	\bar{x} =30,45±2,77 \bar{x} =28,51±6,03 p=0,366
BKİ	\bar{x} =128,75±22,40 \bar{x} =130,27±23,40 \bar{x} =132,71±19,36 p=0,746	\bar{x} =20,54±6,51 \bar{x} =21,47±5,51 \bar{x} =20,93±6,77 p=0,892	\bar{x} =18,25±6,39 \bar{x} =18,60±6,39 \bar{x} =19,84±6,58 p=0,453	\bar{x} =21,00±4,64 \bar{x} =22,60±5,14 \bar{x} =23,84±4,51 p=0,051	\bar{x} =16,17±3,27 \bar{x} =16,43±2,76 \bar{x} =16,69±2,35 p=0,925	\bar{x} =23,83±5,54 \bar{x} =23,33±5,38 \bar{x} =22,31±4,37 p=0,420	\bar{x} =29,71±6,03 \bar{x} =27,83±7,07 \bar{x} =29,09±4,22 p=0,486
NYHA Sınıfı	\bar{x} =134,69±14,39 \bar{x} =128,18±24,62 \bar{x} =128,89±24,05 p=0,386	\bar{x} =21,94±5,97 \bar{x} =21,00±6,53 \bar{x} =19,89±6,43 p=0,206	\bar{x} =18,89±5,90 \bar{x} =18,61±6,11 \bar{x} =19,64±7,24 p=0,755	\bar{x} =23,72±4,25 \bar{x} =22,04±5,43 \bar{x} =22,39±4,79 p=0,423	\bar{x} =0,67±2,63 \bar{x} =15,75±3,11 \bar{x} =16,75±2,47 p=0,365	\bar{x} =23,36±4,61 \bar{x} =22,40±5,36 \bar{x} =22,64±5,01 p=0,637	\bar{x} =30,11±4,08 \bar{x} =28,40±5,98 \bar{x} =27,59±6,85 p=0,489
Yatış Sayısı	\bar{x} =133,54±21,99 \bar{x} =125,68±20,74 \bar{x} =131,65±19,27 p=0,263	\bar{x} =21,33±6,71 \bar{x} =20,23±6,08 \bar{x} =21,06±5,55 p=0,680	\bar{x} =19,71±6,38 \bar{x} =16,94±6,45 \bar{x} =21,06±5,72 p=0,093	\bar{x} =23,63±4,73 \bar{x} =21,55±4,90 \bar{x} =22,35±4,57 p=0,134	\bar{x} =16,67±2,83 \bar{x} =16,10±2,80 \bar{x} =16,35±2,29 p=0,514	\bar{x} =23,19±5,28 \bar{x} =22,32±3,89 \bar{x} =22,65±5,72 p=0,454	\bar{x} =29,00±5,78 \bar{x} =28,55±5,74 \bar{x} =28,18±6,16 p=0,766

r: Spearman Korelasyon katsayısı, *p<0,05, t: Student t testi, z: Mann Whitney U testi, ** Korelasyon katsayısı 0, 05 düzeyinde anlamlı, *** Korelasyon katsayısı 0, 01 düzeyinde anlamlı, İKİSİÖ: İlaç Kullanmaya İlişkin Sağlık İnanç Ölçeği

MacNew Emosyonel alt boyut skorunun hastanede yatış sayısına göre dağılımları arasında anlamlı fark bulundu (p=0,046). Hastanede yatış sayısına göre MacNew Emosyonel alt boyut skorunun dağılımları arasındaki farkın kaynağının son bir yıl içinde beş ve üzeri kez hastaneye yatan grup olduğu, bu grubun emosyonel alt boyut skorunun anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu (p=0,043) (Tablo 3). İKİSİÖ ölçeğinin alt boyut skorlarının hastaların hastaneye yatış sayısına göre dağılımları arasında ise anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4).

Bu çalışmada kullanılan ölçeklerin alt boyut skorlarının Cronbach Alpha değerleri 0,801 ile 0,962 arasında değiştiği saptanmıştır

Tartışma

Hasta bireylere önerilen farmakolojik ve non-farmakolojik önerilerin, hastaların semptomlarını azaltıp, yaşam kalitelerini artırması beklenir. Hayward ve arkadaşlarının Avustralya'da 100 karaciğer sirozu hastası ile yaptığı çalışmada; ilaç uyumu

düşük olan hastaların, daha fazla semptomatik olduğu ve yaşam kalitelerinin de düşük olduğu tespit edilmiştir (13). Farha ve arkadaşlarının Ürdün'de 200 hipertansiyon hastası ile yaptığı çalışmada, farmakolojik ve non-farmakolojik tedavilere uyumu zayıf olan hastaların yaşam kalitelerinin de düşük olduğu tespit edilmiştir (14). Çalışmamızda kalp yetersizliği hastalarının yaşam kalitesini değerlendirdiğimiz MacNew ölçeği alt boyut skorları ile İKİSİÖ ölçeği alt boyut puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmamıştır. Aynı hasta grubu ile yapılan çalışmalar olmamakla beraber sonuçlarımız literatür ile farklılık göstermektedir.

Çalışmamızda MacNew emosyonel alt boyut puan ortalamalarının hastaların cinsiyetine göre dağılımları arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir. Puanların erkeklerde yüksek olduğu görülmüştür. Benzer farklılık fiziksel, sosyal ve total skor ortalamaları için de gözlenmiştir. Fiziksel, sosyal ve total skorların tümü erkeklerde anlamlı derecede daha yüksektir. Ülkemizde Küçükberber ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

da benzer şekilde erkeklerin yaşam kalite puanlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve bunun istatistiksel olarak da anlamlı olduğu tespit edilmiştir (15). Çalışmamıza katılan kadınların büyük çoğunluğunun ev hanımı olması, onların fiziksel aktivitelerini kısıtlamış olabilir.

Çalışmamızda; İKİSİÖ ölçeği skorlarının cinsiyete göre dağılımları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak; İKİSİÖ ölçeğinin sağlık motivasyonu, yarar algısı ve öz etkililik alt boyut skorlarının tümü erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek iken; duyarlılık algısı, ciddiye algısı ve engel algısı skorlarının cinsiyete göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Abegaz ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde antihipertansif tedavi alan erkeklerin ilaç uyumunun kadınlara nazaran daha düşük olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (16). Bununla birlikte Dias ve arkadaşlarının Portekiz’de 254 iskemik kalp hastası ile yaptığı çalışmada; kadınların tedaviye olan inancı ve uyumunun erkeklerden daha iyi olduğu bulunmuştur (17). Çalışmamızda cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmaması; ilaç kullanımı ile semptomlar arasında ki fayda-zarar algısının her iki cinsiyet tarafından eşit algılandığını, ancak daha geniş çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Hem yaşam kalite puanları hem de İKİSİÖ ölçeği puanlarının medeni duruma göre dağılımları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Küçükberber ve arkadaşlarının, kalp yetersizliği dâhil olmak üzere çeşitli kalp hastalığı olan 325 hasta ile yaptığı çalışmada; evli olan hastaların yaşam kalite puanlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (15). Wu ve arkadaşlarının 136 kalp yetersizliği hastası ile yaptığı çalışmada; evli olmayan hastaların, evli olanlara göre iki kat daha fazla ilaç tedavisine uyumsuz olduğu bulunmuştur (18). Çalışmamızda puanların medeni duruma göre dağılımları arasında fark bulunmamasının vaka sayımızın az olması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda yaşam kalitesi puanlarının hastaların aktif iş hayatında bulunup bulunmamasına göre dağılımı karşılaştırıldığında, çalışanlar ile çalışmayanlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Küçükberber ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; çalışan hastaların çalışmayan hastalara göre yaşam kalite puanlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (15). Gonzalez-Chica ve arkadaşlarının Avustralya’da kardiyovasküler hastalığı ve kardiyovasküler hastalık risk faktörü (hiperlipidemi, diyabet, hipertansiyon, obezite) olan 2379 hasta ile yaptığı çalışmada; herhangi bir işte çalışmayan hastaların yaşam kalitelerinin daha düşük olduğu bulunmuştur (19). Çalışmamızda; diğer çalışmalardan farklı bir sonuç çıkmış olmasını; çalışan hastaların iş koşulları, ekonomik getirisi ve yaşamdan beklentilerindeki farklılıklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ancak bununla ilgili ek kanıtlara sahip değiliz.

İlaç uyumu puanlarının hastaların aktif iş hayatında bulunup bulunmamasına göre dağılımları karşılaştırıldığında, çalışanlar ile çalışmayanlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Köseoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında; ilaç uyumu ile çalışma durumu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (20). Çalışmamız da mevcut bulguyu destekler niteliktedir.

Gonzalez-Chica ve arkadaşlarının çalışmasında benzer şekilde düşük eğitim düzeyine sahip hastaların yaşam kalitelerinin düşük olduğu tespit edilmiştir (19). Küçükberber ve arkadaşlarının çalışmasında da buna benzer şekilde; eğitim seviyesi yüksek olan bireylerin yaşam kalite puanlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (15). Yazdani ve arkadaşları, İran’da 109 hasta (75’i perkütan koroner girişim geçiren, 34’ü koroner Bypass operasyonu geçiren) ile yaptığı çalışmada yüksek eğitim seviyesine sahip olan hastaların yaşam kalitelerinin daha yüksek olduğunu görmüşlerdir (21). Çalışmamızda; yaşam kaliteleri puanlarının eğitim düzeyi düştükçe azaldığı görülmüştür. Eğitim seviyesinin artışı ile hastalığın daha çabuk algılanması, önlemlerin ve önerilerin daha iyi kavranması ile ilişkili olarak yaşam kalitesinin arttığını düşünmekteyiz.

Yaşam kalitesi ile Beden Kütle İndeksi (BKİ) arasındaki ilişki incelendiğinde; hastaların BKİ’leri ile yaşam kaliteleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak yaşam kalitesinin alt boyutlarına baktığımızda, obez olan hastaların fiziksel alt boyut puanlarının diğerlerine göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Charalampakis ve arkadaşlarının İngiltere’de yaptığı çalışmada; hastaların BKİ düzeyleri azaldıkça yaşam kalitelerinin arttığı tespit edilmiştir (22). BKİ artışının birçok hastalık için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Birçok hastalığın tedavisinde BKİ’yi düşürmeye yönelik non-farmakolojik öneriler yer alır. Çalışmamızda total puanlarda fark olmamasına rağmen, fiziksel alt boyut puanlarında obez hastaların düşük skora sahip olması bu görüşleri desteklemektedir.

Çalışmamızda hastaların BKİ düzeyi ile ilaç uyumu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Nagrebetsky ve arkadaşlarının Tip 2 diyabetli hastalarda yaptığı bir çalışmada ise; ilaç uyumu ile BKİ arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (23). Jeong ve arkadaşlarının Güney Kore’de, antihipertansif tedavi alan hastalarla yaptığı çalışmada, normal BKİ (normal<23 kg/m²) ile ilaç uyumu arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (24). Bireyin BKİ düzeyi üzerinde; yaşam tarzı, diyet alışkanlığı ve fiziksel aktivite alışkanlıklarının belirleyici olduğunu düşünmekteyiz.

Hastaların NYHA sınıfı arttıkça yaşam kalitesi skorlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede düştüğü saptanmıştır. Afrand ve arkadaşlarının İran’da 190 koroner bypass hastası ile yaptığı çalışmada; hastaların NYHA sınıfı ile yaşam kaliteleri arasında fark bulunmamıştır (25). Ahmeti ve arkadaşlarının Kosova’da 118 kronik kalp yetersizliği hastası (62±10 yaş, 57 kadın, NYHA I-III) ile yaptığı çalışmada; katılımcılar Ejeksiyon Fraksiyonu (EF) korunmuş ve EF’si düşmüş hastalar olarak iki grupta incelenmiştir. EF’si düşük hasta grubunun yaş ortalaması ve NYHA sınıfı ortalamaları daha yüksek olmasına karşın, iki grubun yaşam kalitesi puanları arasında fark bulunmamıştır (26). Hastalık ilerledikçe semptomatik geçen sürenin artmasının yanında artan fiziksel ve ruhsal kısıtlılığın yaşam kalitesini düşürdüğünü düşünmekteyiz. Literatürde aksini gösteren kanıtlar olmakla birlikte çalışmamızda çıkan sonuçlar bu düşüncemizi desteklemektedir.

Çalışmamızda; İKİSİÖ ölçeğinin skorlarının hastaların NYHA sınıfına göre dağılımları arasında anlamlı fark saptanmadı. Störk ve arkadaşları Almanya'da 123.925 hastanın dosyalarını geriye dönük olarak değerlendirdiklerinde; hastaların NYHA sınıfları arttıkça tedavi uyumlarının azaldığı tespit edilmiştir (27). Hastalığın ilerlemesinin yalnızca çevresel, genetik veya metabolik nedenler ile değil hastaların tedaviye uyumları ile doğrudan ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda çıkan sonuçların bu düşüncemizi desteklememiş olmasının nedeni hastaların uzun süre takip edilmemiş olmasıdır.

Çalışmamızda, son bir yılda hastaneye yatış sayıları ile yaşam kalitesi puanları karşılaştırıldığında, son bir yılda beş veya daha fazla sayıda hastaneye yatan hastaların, yaşam kalitelerinin duygusal alt boyutunun anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Birçok hastalığın seyri, semptomların kötüleşmesi, hastanın oral alımı ve genel durumunun bozulması, hastanede yatarak tedavi almayı gerektirir. Hastaların tedavi, diyet ve ek davranış değişikliği önerilerine uyumunun bozulması neticesi, sık sık kötüleşme ve hastaneye yatış beklense de çalışmamızda ilaç uyumu ile hastaneye yatış sayıları arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Literatürde hastaneye yatış sayısı ile yaşam kalitesi ve ilaç uyumu arasındaki ilişkiyi doğrudan inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır. Ancak sık hastaneye yatışın yaşam kalitesini ve ilaç uyumunu etkilemekten ziyade, yaşam kalitesindeki düşüşün ve ilaç uyumunun bozulmasının bir neticesi olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç

Çalışmadan elde edilen bulgular, ilaç uyumunun başta aile üyeleri olmak üzere hastanın kendisinden bağımsız bazı faktörlere bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmanın bulguları dikkate alınarak; yaşam kalitesi ve uyum düzeyleri düşük bulunan kadın hastalara yönelik fiziksel ve spor aktiviteleri ile hastalıkla ilgili bilinçlendirme çalışmaları gibi girişimlerin planlanması önerilmektedir. Yine skorların düşük bulunduğu eğitim düzeyi düşük olan hastaların yaşam kalitelerinin artırılması için temel eğitici faaliyetlerin planlanması, NHYA skoru yüksek ve dolayısı ile ileri düzey kalp yetersizliği olan hastaların yaşam kalitelerinin artırılması için ise evde bakım hizmetlerinin yaygınlaştırılması ve motivasyon artırıcı faaliyetlerin planlanması önerilmektedir. İlaç uyumunu etkileyebilecek ve hastanın kendisi dışında faktörler bulunup bulunmadığı araştırılmalıdır. Nitekim bazı hastaların uyum ile ilgili kişisel hiçbir çabaları olmaz iken ilaçlarını saati saatine almalarını sağlayan çok dikkatli yakınları bulunabilmektedir. Bu nedenle kalp yetersizliği olan hastalarda ilaç uyumuna ilişkin sonuçlar yanıltıcı olabilmektedir.

Makalenin eleştirel incelemesinde katkıda bulunan Dr. Öğr. Üyesi Mustafa BOĞAN'a teşekkürlerimizi sunuyoruz.

Çalışma; 4-6 Ekim 2019 tarihleri arasında Malatya'da düzenlenen 1. Uluslararası Palyatif Bakım Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Guyton AC, Hall JH. Egzersizde Kas Kan Akımı ve Kalp Debisi; Koroner Dolaşım ve İskemik Kalp Hastalığı. Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ (çev.ed.). Tıbbi Fizyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2007.p.246-57.
2. Enç N, Yiğit Z, Altıok M, Özer S, Oğuz S. Kalp yetersizliği. Türk Kardiyoloji Derneği (ed). Kalp yetersizliği, akut koroner sendromlar, hipertansiyon hemşirelik bakım kılavuzu. Türk Kardiyoloji Derneği Kılavuz Yayınları; 2007. p. 11-33.
3. Aydemir Ö. Sağlıkta yaşam kalitesinin klinik uygulamalarda kullanımı. Sağlıkta birikim. 2006;1(2):9-13.
4. Ergün A, Eti Aslan F, Varan F, Olgun N, Kuşoğlu, S. Sağlık Bakımında Gelişmeler ve Bakım Uygulamaları. Karadakovan A. ve Eti Aslan F. (Ed.). Dâhili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım. Adana: Nobel Kitabevi; 2013. p. 2-23
5. Eser E. Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesinin Kavramsal Temelleri. Arı Z. (Ed.). Cerrahi Bakım ve Yaşam Kalitesi Sempozyumu; 2012 Mayıs 04; Manisa (Türkiye).
6. Toh CT, Jackson B, Gascard DJ, Manning A, Tuck EJ. Barriers to Medication Adherence in Chronic Heart Failure Patients During Home Visits, Journal of Pharmacy Practice and Research. 2010;40:27-30.
7. Lim LL, Valenti LA, Knapp JC, Dobson AJ, Plotnikoff R, Higginbotham N, et al. A self-administered quality of life questionnaire after acute myocardial infarction. J Clin Epidemiol. 1993;46(11):1249-56.
8. Daskapan A, Höfer S, Oldridge N, Alkan N, Müderrisoğlu H, Tüzün E. The validity and reliability of the Turkish version of the MacNew Heart Disease Questionnaire in patients with angina. J Eval Clin Practice. 2008; 14(2):209-13.
9. Valenti L, Lim L, Heller RF, Knapp J. An improved questionnaire for assessing quality of life after acute myocardial infarction. Qual Life Res. 1996;5(1):151-61.
10. Höfer S, Lim LL, Guyatt GH, Oldridge NB. The MacNew Heart Disease Health Related Quality Of Life Instrument. Health Qual Life Outcomes. 2004;2:3.
11. Ergene T. Koroner Arter Bypass Cerrahisi Geçiren Ve Post-Operatif Kardiyopulmoner Fizyoterapi Uygulanan Hastalarda Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi Ölçeklerinin Karşılaştırılması [Yüksek Lisans Tezi]. [İstanbul(TR)]:Marmara Üniversitesi; 2012.
12. Çiçek Z. Sağlık İnanç Modeli Doğrultusunda Verilen Eğitimin Kadınların Bilinçsiz ve Reçetesiz İlaç Kullanımı Üzerine Etkisi [Doktora Lisans Tezi]. [Erzurum (TR)]: Atatürk Üniversitesi; 2012.
13. Hayward KL, Valery PC, Martin JH, Karmakar A, Patel PJ, Horsfall LU, et al. Medication beliefs predict medication adherence in ambulatory patients with decompensated cirrhosis. World Journal of Gastroenterology. 2017;23(40):7321-31.
14. Farha RA, Saleh A, Aburuz S. The impact of drug related problems on health-related quality of life among hypertensive patients in Jordan. Pharm Pract (Granada). 2017;15(3):995.
15. Küçükberber N, Özdiilli K, Yorulmaz H. Evaluation of factors affecting healthy life style behaviors and quality of

life in patients with heart disease . *Anadolu Kardiyol Derg.* 2011;11:619-26

16. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2017; 96(4):e5641

17. Dias A, Pereira C, Monteiro MJ, Santos C. Patients' beliefs about medicines and adherence to medication in ischemic heart disease. *Aten Primaria.* 2014;46(5) :101-6.

18. Wu JR, Lennie TA, Chung ML, Frazier SK, Dekker RL, Biddle MJ, et al. Medication adherence mediates the relationship between marital status and cardiac event-free survival in patients with heart failure. *Heart Lung.* 2012;41:107-14.

19. González-Chica DA, Adams R, Dal Grande E, Avery J, Hay P, Stocks N. Lower educational level and unemployment increase the impact of cardiometabolic conditions on the quality of life: results of a population-based study in South Australia. *Qual Life Res.* 2017;26(6):1521-30.

20. Köseoğlu N, Enç N. Investigation of the Factors Preventing Medication Compliance in Individuals with Chronic Heart Failure. *Turk J Card Nur.* 2016;7(14):162-8.

21. Yazdani-Bakhsh R, Javanbakht M, Sadeghi M, Mashayekhi A, Ghaderi H, Rabiei K. Comparison of health-related quality of life after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass surgery. *ARYA Atheroscler.* 2016;12(3):124-31

22. Charalampakis V, Seretis C, Daskalakis M, Fokoloros C, Karim A, Melissas J. The effect of laparoscopic sleeve gastrectomy on quality of life: A prospective cohort study with 5-years follow-up. *Surg Obes Relat Dis.* 2018;14(11): 1652-58

23. Nagrebetsky A, Griffin S, Kinmonth AL, Sutton S, Craven A, Farmer A. Predictors of suboptimal glycaemic control in type 2 diabetes patients: the role of medication adherence and body mass index in the relationship between glycaemia and age. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;96(2):119-28.

24. Jeong H, Kim H, Lee K, Lee JH, Ahn HM, Shin SA, et al. Medical visits, antihypertensive prescriptions and medication adherence among newly diagnosed hypertensive patients in Korea. *Environ Health Prev Med.* 2017;22:10.

25. Afrand M, Froozan-Nia SK, Dehghani H, Jalalian M, Sarebanhassanabadi M. Effect of Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery on Patients' Quality of Life. *Cardiology Research.* 2014;5(1):30-7.

26. Ahmeti A, Henein MY, İbrahimi P, Elezi S, Haliti E, Poniku A, et al. Quality of life questionnaire predicts poor exercise capacity only in HFpEF and not in HFrEF. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2017;17:268.

27. Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, et al. Treatment of chronic heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clinical Research in Cardiology.* 2017;106(11):923-32.



Kandaki Kolesterol Miktarına Etki Eden Etkenlerin En Küçük Kareler Yöntemine Alternatif Kantil Regresyon ile İncelenmesi

Investigation Of The Factors Affecting The Cholesterol Amount In The Blood By Alternative Quantile Regression To Least Squares Method

Yüksel Akay Ünvan¹, Oğuzhan Demirel²

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, İşletme Fakültesi, Bankacılık ve Finans Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye.

²Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, İstatistik Bölümü, Ankara, Türkiye.

Özet

Amaç: İnsan vücudunda kan yoluyla taşınan kolesterol pek çok yararı olmasına karşın, normal seviyenin üzerine çıktığında pek çok hastalığa neden olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, toplam kolesterol düzeyine etki eden faktörleri klasik regresyon ve son yıllarda ilgi gören kantil regresyon (KR) yöntemlerini kullanarak belirlemek ve sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Materyal-Metot: Çalışmada yapılan güç analizi, GPower programı kullanılarak belirlendi. Çalışmaya toplam 403 denek dahil edildi. Deneklere ait tanımlayıcı istatistikler, SPSS programı kullanılarak sunuldu. Faktörleri tespit etmek için sıradan en küçük kareler (SEKK) yöntemi ile klasik regresyon modeli oluşturuldu ve varsayımların sağlanmadığı görüldü. Bu nedenle alternatif olarak Eviews 9.0 programı ile KR uygulandı ve 3 farklı kantil değerine yönelik modeller oluşturuldu.

Bulgular: Model sonuçlarına göre 0,25'lik kantil modelinde; ikinci diyastolik kan basıncı (BP_2D), kolesterol/HDL oranı (RATIO) ve HDL değişkenlerinin pozitif bir etki gösterdiği gözlemlenmiştir. 0,50'lik kantil modelinde; BP_2D, RATIO ve HDL değişkenlerinin pozitif bir etkiye, deneklerin ağırlıkları (HEIGHT) değişkeninin ise negatif bir etkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Sonucu model olan ve 0,75 kantil değeriyle yapılan modelde ise RATIO ve HDL değişkenlerinin pozitif bir etkiye sahip oldukları gözlemlenmiştir.

Sonuç: Her üç kantil modeli için toplam kolesterol üzerinde etkili bulunan faktörler; RATIO ve HDL değişkenleri olarak belirlenmiştir. Böylelikle, iki farklı regresyon yönteminin sonuçlarının kendi içinde tutarlılık gösterdiği söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Kolesterol, SEKK, Sıradan En Küçük Kareler Yöntemi, KR, Kantil Regresyon.

Abstract

Objective: Although cholesterol transported through the blood in the human body has many benefits, it can cause many diseases when it exceeds the normal level. The aim of this study is to determine the factors affecting the total cholesterol level by using classical regression and quantile regression (KR) methods, which have been interested in recent years, and to compare their results.

Material-Method: The Power analysis performed in this study was made by the GPower program. Totally 403 patients were enrolled in the study. The descriptive statistics were calculated and the classical regression model was created by the SPSS program. However, the assumptions of the Ordinary Least Squares (OLS) method were not met. Therefore, three quantile regression (QR) models were established by Eviews 9.0 program.

Results: According to the results of the model in 0.25 quantile; second diastolic blood pressure (BP_2D), cholesterol/HDL ratio (RATIO), and HDL were observed to have a positive effect. In the 0.50 quantile model; variables BP_2D, RATIO, and HDL has a positive effect, and HEIGHT has a negative effect. In the last model, which was made with 0.75 quantile value, it was observed that RATIO and HDL variables had a positive effect.

Conclusions: According to the models established for all 3 quantile values, factors having a common effect on cholesterol are RATIO and HDL. Thus, it can be said that the results of two different regression methods are consistent with each other.

Keywords: Cholesterol, OLS, Least Squares Method, QR, Quantile Regression.

Giriş

Günümüzde bazı insanlar için önemli hastalık riskleri oluşturan kolesterol, hayvan hücrelerinin zarlarında bulunan ve aynı zamanda kan plazmasında taşınan, vücutta özellikle endokrin sistem ve sindirim sisteminde birtakım görevlere sahip olan yağ benzeri bir maddedir. Hayvansal kaynaklı besinlerde bulunan ve bu besinlerin tüketilmesi ile vücuda

alınan kolesterol, aynı zamanda vücutta da karaciğer başta olmak üzere ince bağırsak, böbrek üstü bezleri, üreme organları gibi pek çok dokuda sentezlenir. Beyin ise kolesterol bakımından en zengin organdır. Beyinde çok sayıda lipoprotein reseptörü ve apolipoprotein eksprese edilir. Kolesterol, ana beyin hücreleri arasında sıkıca düzenlenir ve normal beyin gelişimi için gereklidir (1). Tüm vücut

hücrelerinde bulunan ve hücre zarının temel bileşenleri arasında yer alan kolesterolün vücutta pek çok işlevi vardır. Kolesterol, birçok omurgalı hücrenin zarlarında önemli bir yapısal bileşendir. Kolesterolün biyofiziksel özellikleri ve kolesterol metabolizmasının enzimolojisi, hücrelerin kolesterolü nasıl ele aldıklarını ve birbirleriyle kolesterolü nasıl değiştirdiklerini temel alır. Sıkıca kontrol edilen ancak sadece kısmen karakterize edilen hücresel sinyalleşme ve lipit transfer sistemleri ağı, bu lipidin, organel membranların içinde ve arasında fonksiyonel bölümlenmesini düzenler. Bu büyük ölçüde tüm vücut seviyesindeki dokular arasındaki kolesterol değişimini belirler (2).

Kolesterol her ne kadar önemli olsa da kandaki kolesterol seviyesinin normalin üzerine çıkması, kalp ve damar hastalıkları ve safra kesesi hastalıkları gibi pek çok hastalığa zemin hazırlar. Kanda biriken kötü kolesterol, damar duvarlarına yerleşerek damar tıkanıklarının oluşmasına neden olur. Ayrıca yine normalden yüksek seviyede olan kolesterol, safra kesesinde bulunan bazı maddeler ile birleşerek safra taşlarının oluşumuna yol açabilir (3). Ayrıca beyindeki kolesterol metabolizmasındaki bozukluklar; Smith-Lemli-Opitz sendromu, Niemann-Pick tip C hastalığı ve Alzheimer hastalığı gibi yapısal ve fonksiyonel merkezi sinir sistemi hastalıklarına yol açmaktadır (1).

Sıradan en küçük kareler (SEKK) yöntemi ile kurulan modeller, aşırı değerlere karşı hassas olduğundan dolayı kantil regresyon (KR) bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Aşırı değerler, kurulan modelin hatasını yükseltecektir. Kantil regresyon ile bu durum ortadan kalkmaktadır (4). Kantil regresyon, bağımlı değişkeninin koşullu dağılımının seçilen kantilleri için geliştirilmiştir. Klasik regresyon modeli aksine hata varyansının homojenliği ve hataların dağılımı hakkında herhangi bir varsayımı sağlama koşulu yoktur. Bu durumdan dolayı SEKK Yöntemi'ne göre daha esnek bir yaklaşım olarak kabul edilebilir (5).

Bu çalışmada temel amaç kolesterol üzerinde etkisi olan etkenleri saptamak ve buna yönelik yorumlar yapmaktır. Böylelikle kolesterole etken olan faktörler belirlenip, risk durumu taşıyan kişiler için öncelikle bu etkenlere bakılması önerilebilecektir.

Materyal-Metot

Bu çalışmada Vanderbilt Üniversitesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı tarafından 403 denek üzerinde yapılan bir diyabet deneyinin sonuçları veri seti olarak kullanılmıştır (6). Çalışmadaki güç analizi Gpower 3.1 programında, klasik regresyon modeli SPSS programında ve testler ise EvIEWS 9.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Kullanılan regresyon çeşitleri alt başlık altında verilmiş olup regresyon çeşitleri arasındaki farklar ayrı bir alt başlık altında incelenmiştir.

Sıradan En Küçük Kareler Yöntemi ile Regresyon

Regresyon yöntemleri arasında en çok kullanılan yöntemlerden birisi kuşkusuz SEKK Yöntemi'dir. Bu yöntemde, β_0 ve β_1 parametrelerinin tahmini değerleri tespit edilmektedir. SEKK Yöntemi'ne için tek değişkenli regresyon denklemi aşağıdaki gibi verilmiştir (7).

$$\hat{Y}_i = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 X_i, i = 1, 2, 3, \dots, n \quad (1)$$

Formül 2'de gösterilen tahmini hata terimi, gözlenen ve tahmini değer arasındaki farktan oluşmuştur (8).

$$\hat{\varepsilon} = Y_i - \hat{Y}_i \quad (2)$$

Formül 2'de verilen hata terimleri sıfırla birlikte hem pozitif hem de negatif değerlere sahip olup, bu farkların toplamı Formül 3'te verildiği gibi sıfır olmalıdır (9).

$$\sum_{i=1}^n \varepsilon_i = \sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{Y}_i) \quad (3)$$

Formül 4'te verildiği gibi SEKK Yöntemi'ndeki temel amaç bağımlı değişkenin gerçek değeri ile tahmin edilen değeri arasındaki farkın kareleri toplamını minimum yapmaktır (8).

$$\sum_{i=1}^n \varepsilon_i^2 = \sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2 \quad (4)$$

Tüm gözlemler oluşturulan hata teriminin kareleri alınarak toplanırsa hata kareler toplamı elde edilmektedir. SEKK Yöntemi'nde bu hata kareler toplamını en küçük yapabilmek için yukarıdaki ifadenin $\hat{\beta}_0$ ve $\hat{\beta}_1$ tahmin edicilerine göre türevleri alınıp sıfıra eşitlenerek doğrusal denklem olarak adlandırılan $\hat{\beta}_0$ ve $\hat{\beta}_1$ denklem sistemleri elde edilmektedir (10).

Kantil Regresyon

SEKK Yöntemi ile Regresyon bağımlı değişkeninin koşullu ortalaması ile artık kareler toplamının minimizasyonuna dayanırken, KR fonksiyonları mutlak artıkların ağırlıklandırılmış toplamının minimizasyonuna dayanmaktadır (5). KR'a dair bazı özellikler şu şekildedir (11):

1. KR; amaç fonksiyonun ifadesinin minimizasyonu, doğrusal programlama (LP) gösterimidir, bu durum da tahmin kolaylaşmaktadır.
2. Kantiller bağımlı değişkendeki aşırı değerlere karşı karardırırlar.
3. Hata terimi normal dağılmadığında, KR tahmin edicileri çoklu doğrusal regresyon tahmin edicilerinden çok daha etkin olabilmektedir.
4. Değişen varyansın belirlenmesine imkân vermektedir.
5. KR amaç fonksiyonu için tahmin edilen katsayı vektörü, bağımlı değişkendeki aşırı değerlere duyarlı değildir ve yerleşimin güçlü bir ölçüsüdür.
6. Farklı kantillerde farklı sonuçlar çıkması, bağımlı değişkenin koşullu dağılımının farklı noktalarındaki bağımsız değişkenlerdeki değişikliklere farklı tepki vermesi olarak yorumlanabilir.

KR yöntemi bir yerleşim modelidir. Basit konum modeli şu şekilde gösterilir;

$$Y_t = \beta + e_t \quad (5)$$

Modelde yer alan Y_t simetrik F dağılım fonksiyonuna sahip, bağımsız, özdeş dağılımlı, β medyanlı rastgele bir değişkendir. Bu modelde θ . örnek kantili;

$$\min_{\beta} \frac{1}{n} \left\{ \sum_{i: y_i \geq \beta} \theta |y_i - \beta| + \sum_{i: y_i < \beta} (1 - \theta) |y_i - \beta| \right\} \quad (6)$$

ifadesinin minimizasyonu ile elde edilmektedir. Bu kantili, doğrusal regresyon modeli;

$$Y_i = x_i' \beta + e_i \quad (7)$$

θ . kantil regresyon gözlem değerlerinin işaretlerine dayalı olarak,

$$\min_{\beta} \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n n \left(\theta - \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \text{sgn}(y_i - x_i' \beta) \right) (y_i - x_i' \beta) \quad (8)$$

şeklinde tahmin edilmektedir.

Burada $\text{sgn}(a)$, a 'nın işaretidir ve pozitif ise "1", negatif veya sıfır şeklinde ise "-1" değerini almaktadır. Tahminlerin bu şekilde, yani; gözlem değerlerinin büyüklüğü yerine gözlem değerlerinin işaretlerine dayalı olması, KR'un güçlü bir yöntem olmasını sağlamaktadır (12).

SEKK Yöntemi ile KR Arasındaki Farklar

Bu çalışmada kullanılan SEKK Yöntemi ve KR Yöntemi arasındaki en önemli farklardan ilki; SEKK'de ortalama kullanırken KR'da medyanın kullanılmasıdır. Ortalama, aykırı değerler ve diğer aşırı verilerden daha fazla etkilendiği için SEKK'de herhangi bir aykırı değer bulunmaması gerekmektedir (13). Hem SEKK hem de KR, doğrusal regresyon modelinde katsayısı vektörünü tahmin etmek için kullanılan tahmin teknikleridir.

$$y = x\beta + \varepsilon \quad (9)$$

Bazı hata dağılımları için KR tahmin edicisi β_{KR} , SEKK tahmin edicisi β_{SEKK} 'den daha verimlidir. β_{SEKK} yalnızca doğrusal yansız tahmin ediciler sınıfında verimlidir. Hata dağılımının normal olarak dağıldığı durumlarda β_{SEKK} , β_{KR} 'den daha verimli olduğunda KR, SEKK'den daha verimsizdir (14).

SEKK, sonucun yalnızca koşullu ortalamasıdır ve hesaplama açısından daha ucuzdur. KR ise sonuç için belirli bir parametrik dağılım göstermemektedir. Ayrıca SEKK'den farklı olarak sonuç için sabit bir varyans varsaymamaktadır (15).

SEKK, bir kantil üzerinde tahmin edilen bir regresyon değildir veya adından da anlaşılacağı gibi verilerin alt örneğidir. KR, analistin genel regresyon eğimi varsayımını gevşetmesini sağlar. SEKK'de ise amaç, regresyon çizgisi tarafından öngörülen değerler ile gözlenen değerler arasındaki mesafeleri en aza indirmektir (14, 16).

Bulgular

Güç Analizi

Çalışmada 403 deneğe ait değerlerden oluşan bu veri setinin, örneklem büyüklüğü olarak kullanılıp kullanılmayacağı güç analizi yapılarak bulunmuştur. Güç analizinde bulunan değer 0,0 ile 1,0 arasında değişmektedir. Bulunan güç değerinin

yükselmesi ölçümün farkı bulmak için daha hassas olduğu anlamına gelmektedir. Gücün 0,80 ve üzerinde bir değer olması istenir (17). Fakat güç değeri 0,50'den küçük sonuçları genellikle yanlış yorumlanır (18). Yani kullanılan örneklem büyüklüğü yeterli değildir. Bu veri seti için yapılan analiz sonucu güç değeri 1 olarak bulunmuştur. Bu değer 0,50'den büyük olduğu için veri setindeki değişkenlerin örneklem büyüklükleri güç bakımından yeterli olup kullanımları uygundur.

Değişkenler

Çalışmada kullanılan 12 değişkene ait tanımlar Tablo 1'deki gibi verilmiştir. Tablo 1'de verilen kısaltmalar, değişkenleri ifade etmek için kullanılan kısaltmalardır. Modellerde CHOL değişkeni bağımlı, diğerleri bağımsız değişken olarak kullanılmıştır.

Tanımlayıcı İstatistikler

Çalışmaya alınan deneklerin demografik ve klinik özellikleri Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 1. Modelde kullanılan değişkenlerin tanımları

Değişkenler	Değişkenlerin Tanımı
CHOL	Toplam kolesterol
STAB.GLU	Dengelenmiş glikoz
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
BP.1S	İlk sistolik kan basıncı
BP.1D	İlk diyastolik kan basıncı
BP.2S	İkinci sistolik Kan basıncı
BP.2D	İkinci diyastolik kan basıncı
HEIGHT	Boy (Inch)
WEIGHT	Kilo (Pound)
RATIO	CHOL/HDL oranı
GLYHB	Glikozile hemoglobin (HbA1c)
TIME.PPN	Laboratuvarlarda test edilen zaman sonrası geçen süre

Tablo 2. Tanımlayıcı istatistikler

Değişkenler	Ortalama	Medyan	Maksimum	Minimum
CHOL	217,94	212,00	443,00	134,00
AGE	51,299	51,000	89,000	20,000
BP_1D	94,248	94,000	124,00	60,000
BP_1S	155,44	150,00	230,00	100,00
BP_2D	92,708	92,000	124,00	60,000
BP_2S	153,03	150,00	238,00	110,00
GLYHB	5,9309	4,9500	16,110	2,8500
HEIGHT	65,583	66,000	74,000	52,000
RATIO	4,7496	4,5000	19,300	2,2000
WEIGHT	183,96	179,00	290,00	102,00
TIME_PPN	304,70	240,00	1440,0	10,000
STAB_GLU	115,06	94,00	369,00	48,000
HDL	50,751	46,000	120,00	23,000

Sıradan En Küçük Kareler Yöntemi ile Oluşturulan Model

SEKK Yöntemi ile oluşturulan model Tablo 3'te sunulmuştur. Modelde, toplam kolesterol üzerinde boy uzunluğu, 2. diastolik kan basıncı, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve chol/HDL oranının anlamlı etkisi bulunmuştur ($p < 0,05$). Model anlamlı ve açıklayıcılık katsayısı $R^2=0,815$ bulunduğu için uyum iyiliği sonuçları uygun bulunmaktadır. Ancak, bazı varsayımların incelenmesi gerekmektedir.

$$CHOL = -1,158530 * HEIGHT + 0,599486 * BP_{2D} + 2,248353 * HDL + 25,33207 * RATIO \quad (10)$$

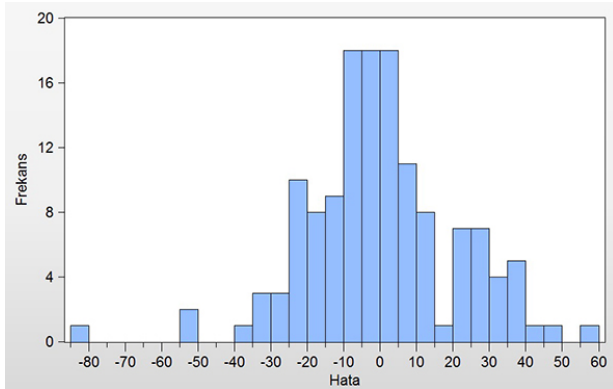
Regresyon Varsayımları

Normal Dağılım

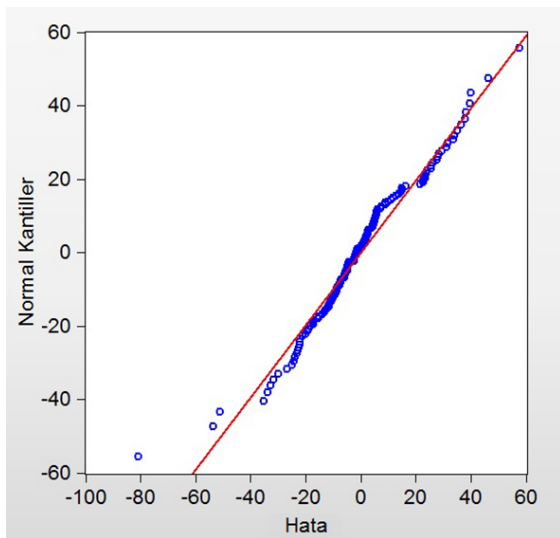
SEKK Yöntemi ile kurulan regresyon modellerinde, model hatalarının normal dağılıma uygun bir şekilde dağılması gerekmektedir.

Şekil 1'de SPSS programı ile oluşturulan grafikteki hatalara ait Jarque-Bera p değeri $< 0,05$ olduğu için hataların normal dağılıma uygun olmadığı anlaşılmıştır.

SPSS ile oluşturulan Şekil 2'deki Q-Q grafiğinde görüldüğü üzere doğrusallıktan sapan birkaç gözlem belirlenmiştir. Yine bu durum sebebiyle, hataların normal dağılıma uygun olmadığı söylenebilir.



Şekil 1. Hatalara Ait Dağılım Grafiği



Şekil 2. Q-Q Grafiği

Tablo 3. SEKK yöntemi ile regresyon

Bağımlı Değişken: CHOL				
Değişkenler	Katsayı	Standart Hata	t-istatistiği	p-değeri
AGE	0,184020	0,162039	1,135652	0,2583
HEIGHT	-1,158530	0,507463	-2,282983	0,0241*
WEIGHT	-0,011579	0,052168	-0,221964	0,8247
BP_1D	-0,231205	0,289148	-0,799609	0,4255
BP_1S	0,145773	0,191718	0,760351	0,4485
BP_2D	0,599486	0,294064	2,038623	0,0436*
BP_2S	-0,210190	0,191013	-1,100398	0,2733
GLYHB	0,440871	1,479447	0,297997	0,7662
HDL	2,248353	0,147815	15,21059	0,0001*
STAB_GLU	0,071372	0,057800	1,234812	0,2192
TIME_PPN	-0,007861	0,007062	-1,113087	0,2678
RATIO	25,33207	1,344011	18,84812	0,0001*
C	19,47513	39,28978	0,495679	0,6210
R²	0,815389		F-İstatistiği	45,64021
Düzeltilmiş R²	0,797523		p-değeri	0,0001*

* $p < 0,05$ düzeyinde anlamlılığı göstermektedir.

Tablo 4. 0,25'lik kantil ile kurulan regresyon modeli

Bağımlı Değişken: CHOL				
Kantil Regresyon (tau=0,25)				
Değişkenler	Katsayı	Std. Hata	t-istatistiği	Olasılık
AGE	0,210473	0,198918	1,058090	0,2921
BP_1D	-0,333085	0,303356	-1,098003	0,2743
BP_1S	0,298832	0,182209	1,640055	0,1035
BP_2D	0,676271	0,314259	2,151952	0,0333*
BP_2S	-0,243538	0,162929	-1,494745	0,1375
GLYHB	2,470891	1,297326	1,904603	0,0591
HEIGHT	-0,012722	0,463267	-0,027462	0,9781
RATIO	25,43772	4,782459	5,318962	0,0001*
WEIGHT	0,011783	0,053218	0,221414	0,8251
TIME_PPN	-0,006903	0,007687	-0,897949	0,3710
STAB_GLU	-0,026363	0,053226	-0,495305	0,6213
HDL	2,197105	0,261422	8,404426	0,0001*
C	-88,53087	43,78070	-2,022144	0,0453*
Pseudo R²	0,558665		LR İstatistiği	228,3529
Düzeltilmiş R²	0,515955		Olasılık	0,0001*

* $p < 0,05$ düzeyinde anlamlılığı göstermektedir.

Değişen Varyanslık (Heteroskedasticity)

Diğer önemli bir varsayım da varyansların homojen olmasıdır. Breusch-Pagan-Godfrey Testi değişen varyanslılığı test etmede kullanılan yaygın bir testtir. Test sonuçlarına göre $p < 0,001$ olduğu için değişen varyanslılık durumu söz konusudur. Bu nedenle KR'un kullanılması daha anlamlı ve doğru sonuçlar veren modelin kurulmasını sağlayacaktır.

Kantil Regresyon ile Oluşturulan Modeller

KR'da veriler parça parça incelenmektedir. Bunun nedeni verilerin dağılımında kuyruk kısımlarının da bir önem taşımasıdır. Bu çalışmada için modeller üç farklı kantil değeri için kurulmuştur. Verilerin, ilk %25'lik kısmı ile yani 0,25 kantil değeri ile oluşturulan modelde 2. diyastolik kan basıncı, HDL ve chol/HDL oranı anlamlı bulunmuştur (Tablo 4).

İkinci çeyreklik yani 0,50 kantil değeri için oluşturulan 2. modelde 2. diyastolik kan basıncı, boy uzunluğu, chol/HDL oranı ve HDL değişkenleri anlamlı faktör olarak bulunmuştur (Tablo 5). Kurulan modelin genel anlamlılığının mevcut olduğu görülmüştür.

Kurulan son model 0,75 kantil değeri için oluşturulmuş ve kolesterol üzerinde chol/HDL oranı ve HDL değişkenlerinin anlamlı katkı yaptığı gözlenmiştir. Model anlamlı bulunmuştur (Tablo 6). 3 farklı kantil değeri ile oluşturulan modeller Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 6. 0,75'lik kantil ile kurulan regresyon modeli

Bağımlı Değişken: CHOL				
Kantil Regresyon (tau=0,75)				
Değişkenler	Katsayı	Std. Hata	t-istatistiği	Olasılık
AGE	0,135297	0,120865	1,119405	0,2651
BP_1D	-0,159862	0,250068	-0,639274	0,5238
BP_1S	-0,018269	0,138876	-0,131550	0,8956
BP_2D	0,276345	0,246168	1,122587	0,2638
BP_2S	-0,019958	0,142415	-0,140142	0,8888
GLYHB	1,622778	2,525889	0,642458	0,5218
HEIGHT	-0,433230	0,578795	-0,748504	0,4556
RATIO	41,81724	3,971895	10,52828	0,0001*
WEIGHT	-0,034375	0,039298	-0,874706	0,3834
TIME_PPN	-0,006644	0,007118	-0,933426	0,3524
STAB_GLU	-0,028142	0,085959	-0,327386	0,7439
HDL	3,405129	0,426988	7,974757	0,0001*
C	-119,7943	60,53781	-1,978835	0,0501*
Pseudo R²	0,670028	LR İstatistiği	409,3632	
Düzeltilmiş R²	0,638095	Olasılık	0,0001*	

*p<0,05 düzeyinde anlamlılığı göstermektedir.

Tablo 7. Kantil regresyon model denklemleri

Kantil Değerleri	Model Denklemleri CHOL=
0,25	0,676271*BP_2D + 25,43772*RATIO + 2,197105*HDL - 88,53087
0,50	0,625487*BP_2D - 0,958827*HEIGHT + 32,02975*RATIO + 2,580192*HDL
0,75	41,81724*RATIO + 3,405129*HDL - 119,7943

Tablo 5. 0,50'lik kantil ile kurulan regresyon modeli

Bağımlı Değişken: CHOL				
Kantil Regresyon (tau=0,50; medyan)				
Değişkenler	Katsayı	Std. Hata	t-istatistiği	Olasılık
AGE	0,161040	0,133799	1,203595	0,2310
BP_1D	-0,249820	0,258449	-0,966610	0,3356
BP_1S	0,134340	0,178835	0,751198	0,4540
BP_2D	0,625487	0,298168	2,097769	0,0380*
BP_2S	-0,212022	0,188765	-1,123208	0,2635
GLYHB	0,835705	1,540762	0,542397	0,5885
HEIGHT	-0,958827	0,480183	-1,996796	0,0480*
RATIO	32,02975	2,825305	11,33674	0,0001*
WEIGHT	0,005755	0,047719	0,120602	0,9042
TIME_PPN	-0,002486	0,006065	-0,409885	0,6826
STAB_GLU	-0,008112	0,071392	-0,113632	0,9097
HDL	2,580192	0,260315	9,911814	0,0001*
C	-37,53485	46,30763	-0,810554	0,4192
Pseudo R²	0,599942	LR İstatistiği	300,5326	
Düzeltilmiş R²	0,561227	Olasılık	0,0001*	

*p<0,05 düzeyinde anlamlılığı göstermektedir.

Tartışma

Barter, Gotto, LaRosa, vd., çalışmada Yeni Hedeflere Tedavi (YHT) araştırması sonucunda 9770 hastadaki yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol seviyelerinin öngörücü değerlerini kullanmışlardır. Statin alan hastalarda, hem HDL kolesterol sürekli bir değişken olarak kabul edildiğinde hem de denekler HDL kolesterol seviyesinin yoğunluklarına göre tabakalandığında, HDL kolesterol seviyesinin majör kardiyovasküler olayların öngörücüsü olduğu gösterilmiştir. Analiz, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol seviyesine göre sınıflandırıldığında, HDL kolesterol düzeyi ile majör kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu görülmüştür. LDL<70 mg/dL olan çalışma deneklerinde bile, HDL kolesterol seviyesinin en yüksek eşik seviyesinde bulunan kişiler, majör kardiyovasküler olaylar için en düşük beş bin kişiden daha az risk altındadır (19). McGrowder ve ark., yaptıkları çalışmada şunları belirtmiştir: HDL'nin patolojik olarak modifiye edilmediği sürece, diğer lipoproteinlerin aksine, HDL'nin birçok fizyolojik fonksiyonu kardiyovasküler sistemi olumlu şekilde etkilemektedir. HDL'nin yakın zamanda dikkat çeken işlevleri, anti-enflamatuar ve antioksidan aktiviteleri içermesidir. Bu durum, kardiyovasküler hastalıklardan korunma ile ilişkilidir. Ateroprotektif aktiviteler ve ayrıca HDL'nin fonksiyonel eksikliği, sonuçta HDL'nin protein ve lipid bileşimine bağlıdır. Ayrıca çok sayıda epidemiyolojik çalışma HDL-kolesterol ve bilişsel bozulma arasında koruyucu bir ilişki olduğunu göstermiştir. Lipid peroksidasyonu dahil oksidatif stresin, Alzheimer hastalığının çeşitli risk faktörlerinin patolojik etkilerinin aracısı olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz, kilo kontrolü ve sigarayı bırakma gibi HDL kolesterol seviyelerini arttırdığı kanıtlanmış yaşam tarzı müdahalelerinin de nöro-koruyucu etkiler

sağladığı gösterilmiştir (20). Rotllan ve Hernando, yaptıkları çalışmada şu bilgileri ifade etmişlerdir: Hücrel kolesterol dengesinin bozulması; ateroskleroz, metabolik sendrom, Tip II diyabet ve Alzheimer hastalığı gibi patolojik süreçlere neden olur. Kolesterol homeostazının korunması, kısmen klasik transkripsiyon faktörlerinin (örneğin, SREBP ve LXR ile) ince düzenlenmesi (fine regulation) yoluyla elde edilen sürekli metabolik ayarlamayı gerektirir. Fakat aynı zamanda kodlayıcı olmayan bir RNA sınıfının üyeleri vasıtasıyla miRNA'lar olarak adlandırılmıştır. Bazı miRNA'ların (miR-122, miR-33, miR-758 ve miR-106b dahil) lipid metabolizma genlerinin transkripsiyon sonrası güçlü düzenleyicileri olduğu tespit edilmiştir. miRNA etkilerini tedavi amaçlı modüle etmek için farklı stratejiler geliştirilmiştir. Anti-miR'lerin insan prelinik çalışmalarında, miR-122 durumunda kullanılmasıyla, miR-33, miR-758 ve miR-106b'nin gelecekte uygulanabilir terapötik hedefler olabileceği ihtimalini arttırmaktadır. Bu çalışma bazı miRNA'ların kolesterol metabolizmasını düzenlemede kritik bir rol oynadığının kanıtlarını özetlemekte ve dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıkları yönetmenin yeni yollarını önermektedir (21). Baek ve ark., zebra balığı üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda şu bilgi ve sonuçları vermişlerdir; kolesterolle beslenen zebra balığı, insan aterosklerozunun patogenezi ile ilgili metabolik, oksidatif ve enflamatuar vasküler süreçleri incelemek için ortaya çıkan bir hayvan modelidir. Yüksek kolesterol diyetiyle beslenen zebra balığı, hiperkolesterolemi geliştirir ve derin lipoprotein oksidasyonu ve vasküler lipid birikimi ile karakterize edilir. Optik olarak yarı saydam zebra balığı larvalarının kullanılması, vasküler patolojiyi izleme ve ilaç adaylarının canlı hayvanlardaki etkinliğini değerlendirme avantajına sahiptir. Bu nedenle, insanlarda hiperkolesteroleminin tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar olan simvastatin ve ezetimibin HCD ile beslenen zebra balığı larvalarındaki kolesterol seviyelerini düşürüp düşürmeyeceği araştırılmıştır. Ezetimibin zebra balığı tarafından iyi tolere edildiğini ve HCD ile beslenen larvalarda kolesterol seviyelerinin etkin biçimde azaldığı görülmüştür (22). Hafiane ve Genest, bu çalışmada HDL özellikleri ve kardiyoprotektif etkilerine genel bir bakış sunmayı amaçlamıştır. Yeni ortaya çıkan HDL tedavileri, mevcut HDL fonksiyonu, metabolizma ve koruyucu anti-aterosklerotik özelliklerin anlaşılması bağlamında sunulmuştur. HDL-C düzeyleri veya onun ana apolipoprotein (apoA-I) seviyeleri arasındaki epidemiyolojik ilişki, popülasyonlar arasında güçlü, dereceli ve tutarlıdır. Bu çalışmada, yeni terapötik caddelere ve HDL fonksiyonunun potansiyel biyobelirteçlerine odaklanılmıştır. Ters kolesterol taşınımı, vasküler koruyucu ve antioksidasyon etkileri gibi HDL antiaterojenik fonksiyonlarının daha iyi anlaşılması, kardiyovasküler önleme için yeni ve ortaya çıkan tedaviler hakkında yeni kavrayışlar sağlayacağı öngörülmektedir (23). Salazar ve ark., yaptıkları çalışmada şunları ifade etmektedir; HDL-C, serum düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık riski, ayrıca çeşitli antiaterojenik, antioksidan ve anti-antioksidan riskleri arasında ters bir ilişki olduğuna dair bol kanıt bulunduğundan kardiyovasküler hastalığa karşı önemli bir koruyucu faktör olarak kabul edilmektedir. Bununla

birlikte, erken aterosklerotik hastalık yokluğunda, yetersiz HDL-C konsantrasyonuna sahip kalıtsal sendromların gözlemleri, HDL-C seviyelerinin kardiyovasküler hastalığın en iyi belirleyicisi olamayacağını göstermektedir. Gerçekten de HDL'nin faydalı etkileri yalnızca konsantrasyonlarına değil aynı zamanda kalitelerine de bağlı olabilmektedir. Bu lipoprotein farklı alt fraksiyonlarının, farklı fizyolojik ve patofizyolojik fonksiyonlar için gerekli olan spesifik protein-lipid konglomeratlarından oluştuğu görülmektedir. Bununla birlikte, kronik bir enflamatuar mikro ortamda, HDL proteom ve lipid çekirdeğinin çeşitli bileşenleri, HDL-C'nin proaterojenik, proksidant ve proinflamatuar olduğu disfonksiyonel bir duruma doğru kayma meydana getiren değişikliklere maruz kalmaktadır. Bu heterojenite, işlevsiz bu durumun daha iyi anlaşılması için bu konuda daha ileri moleküler araştırmalara olan ihtiyacı proteomik ve lipidomiklerin kardiyovasküler hastalık için yeni terapötik yaklaşımların araştırılmasında değerli yöntemler olarak potansiyel rolüne dikkat çekerek- vurgulamaktadır (24).

Kandaki kolesterol miktarına etki eden etkenlerin tespiti üzerine yapılan bu çalışmada ilk olarak SEKK Yöntemi ile bir regresyon modeli kurulmuştur. Kurulan bu modelde bağımlı değişken olan toplam kolesterol (CHOL) miktarını; boy (HEIGHT) -1,158530'lık negatif bir katsayıyla, ikinci diyastolik kan basıncı (BP_2D) 0,599486'lık pozitif bir katsayıyla, HDL 2,248353'lık pozitif bir katsayıyla ve CHOL/HDL oranı 25,33207'lık pozitif bir katsayıyla etkilemektedir. Ayrıca model %81,53'lük yüksek oranlı bir ilişki katsayısına (R^2) sahiptir. Fakat SEKK Yöntemi ile kurulan bu regresyon modeli, "Normal Dağılım" ve "Değişen Varyanslılık" varsayımlarını sağlamadığı için yapılan bu yorumlar kesin olarak doğrudur, denilememektedir. Bu nedenle varsayımlar üzerinde daha esnek olan ve daha az hata içeren KR kullanılmıştır.

KR, 3 farklı kantil değeri üzerinde uygulanmıştır. Bu regresyon modellerinden elde edilen denklemler yukarıda mevcut olan Tablo 7'de verilmiştir. Buna göre 0,25'lik kantil için CHOL miktarını; ikinci diyastolik kan basıncı (BP_2D) 0,676271'lık pozitif bir katsayıyla, CHOL/HDL oranı 25,43772'lık pozitif bir katsayıyla ve HDL 2,197105'lık pozitif bir katsayıyla etkilemektedir, 88,53087'lık bir negatif katsayının varlığı da söz konusudur. Ayrıca bu modelin %55,86'lık kabul edilebilir bir ilişki katsayısına (Pseudo R^2) sahip olduğu söylenebilir.

0,50'lik kantil (medyan) için CHOL miktarını; ikinci diyastolik kan basıncı (BP_2D) 0,625487'lık pozitif bir katsayıyla, deneklerin boyu (HEIGHT) 0,958827'lık negatif bir katsayıyla, CHOL/HDL oranı 32,02975'lık pozitif bir katsayıyla ve HDL 2,580192'lık pozitif bir katsayıyla etkilemektedir. Ayrıca bu modelin %59,99'lük kabul edilebilir bir ilişki katsayısına (Pseudo R^2) sahip olduğu söylenebilir.

Sonuncu kantil ise 0,75 olarak belirlenmiş ve kurulan bu modelde CHOL miktarını; CHOL/HDL oranı 41,81724'lık pozitif bir katsayıyla ve HDL 3,405'lik pozitif bir katsayıyla etkilemektedir. Ayrıca 119,7943'lik bir negatif katsayının da varlığı söz konusudur. Model %67 oranında ilişki katsayısına (Pseudo R^2) sahiptir. Bu 3 Kantil Regresyon modelinin

hepsinde CHOL/HDL'nin modele yüksek bir katsayıyla pozitif olarak etki etmesinin nedeni; bu oranın bulunmasında kolesterol değerlerinin de kullanılmasıdır. Burada pozitif katsayılı değişkenler, toplam kolesterolü doğrudan etkilerken, negatif katsayılı değişkenler ters orantılı olarak etkilemektedir.

Sonuç

Sonuç olarak elde edilen bu 3 model için toplam kolesterol miktarını etkileyen değişkenler yukarıda ifade edilmiştir. 403 denek üzerinde yapılan deneyler sonucunda elde edilen denklemlerde ortak olarak pozitif etki yapan değişkenlerin; CHOL/HDL oranı ve HDL olduğu görülmektedir. CHOL/HDL oranının artması toplam kolesterol miktarını artırırken, tam tersi bir durumda azalmaya neden olacaktır. Yine kandaki HDL'nin artması toplam kolesterol miktarını artırırken, tam tersi bir durumda azalmaya neden olacaktır. Kolesterol ile ilgili yapılacak olan deney ve testlerde bu iki değişkenin yanı sıra, Tablo 7'de verilen denklemlerdeki değişkenlerin de öncelikli olarak incelenip modellere katılması tavsiye edilmektedir.

Bu çalışmada Vanderbilt Üniversitesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı tarafından 403 denek üzerinde yapılan bir diyabet deneyinin sonuçları, veri seti olarak kullanılmıştır (6).

Kaynaklar

1. Orth M, Bellosta S. Cholesterol: Its Regulation and Role in Central Nervous System Disorders. Hindawi Publishing Corporation. Cholesterol. 2012;1-19.
2. Ikonen E. 2008 Cellular Cholesterol Trafficking and Compartmentalization. *Molecular Cell Biology*. 2008;9:125-38.
3. Kolesterol Nedir? Kolesterol Belirtileri Nelerdir?, Medical Park; 2019 [Erişim: 22 Ekim 2019]. Erişim Adresi: <https://www.medicalpark.com.tr/kolesterol/hg-1986>.
4. Çınar UK. En Küçük Kareler Regresyonuna Alternatif Bir Yöntem: Kantil Regresyon. *Avrasya Uluslararası Araştırmalar Dergisi*. 2019;7(18):57-71.
5. Yavuz AA, Aşık EG. Kantil Regresyon. *Uluslararası Mühendislik Araştırma ve Geliştirme Dergisi*. 2017;9(2):138-46.
6. Veri Seti, Vanderbilt University; 2019. [Erişim: 21 Ekim 2019]. Erişim Adresi: <http://biostat.mc.vanderbilt.edu/wiki/Main/DataSets>.
7. Uzundumlu AS, Karayar S, Kurtoğlu S, Ertek N. Çay Üretiminde Üretici Geliri ve Verimi Artırmaya Yönelik Bir Araştırma: Artvin İli Örneği. *Türk Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi*. 2019;6(3):363-71.
8. Gök İY. Samuelson Hipotezinin Borsa İstanbul Endeks Futures Piyasası Üzerinde Test Edilmesi: İşlem Hacmi ve Açık Pozisyon Bağlamında Bir Analiz [Yüksek Lisans Tezi]. Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İşletme Anabilim Dalı; 2009, Isparta.
9. Dirican E. Toplam Kolesterol, LDL, HDL ve Trigliserit Seviyelerinin Yaşa Göre Değişiminin Değişik Regresyon Modelleriyle İncelenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. İnönü Üniversitesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı;

2012, Malatya.

10. Alma ÖG, Vupa Ö. Regresyon Analizinde Kullanılan En Küçük Kareler ve En Küçük Medyan Kareler Yöntemlerinin Karşılaştırılması. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fen Dergisi*. 2008;3(2):319-29.
11. Çamurlu S, Erilli NA. Kantil Regresyon Analizinde Bootstrap Tahmini. *Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2019;35(2):16-25.
12. Topbaş F, Unat E. Gelir ve Tüketim İlişkisinin İstikrarı: Harcama Gruplarına ve Zamana Göre Kantil Regresyon Modelden Kanıtlar. *Izmir Democracy University Social Sciences Journal*. 2018;1(2):103-26.
13. When is quantile regression worse than OLS?, Stack Exchange Inc.; 2019 [Erişim: Ekim 2019]. Erişim Adresi: <https://stats.stackexchange.com/questions/39002/when-is-quantile-regression-worse-than-ols>.
14. Koenker R, Bassett JG. Regression Quantiles. *Econometrica: Journal of the Econometric Society*. 1978;46(1):33-50.
15. Rodriguez RN, Yao Y. Five Things You Should Know about Quantile Regression. SAS Institute Inc. 2017;SAS525:1-19.
16. Buchinsky M. Recent Advances in Quantile Regression Models: A Practical Guideline for Empirical Research. *Journal of Human Resources*. 1998;33(1):88-126.
17. Pagano RR. Understanding Statistics in the Behavioral Sciences. Belmont: Wadsworth, Cengage Learning. 2009;267-77.
18. Murphy KR, Myers B. Statistical Power Analysis, A Simple and General Model for Traditional and Modern Hypothesis Test. London: Lawrence Erlbaum Associates. 2004;55-68.
19. Barter, P., Gotto, A. M., LaRosa, J. C., vd. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 357;1301-10.
20. McGrowder D., Riley C., Morrison E., Gordon L. The Role of High-Density Lipoproteins in Reducing the Risk of Vascular Diseases, Neurogenerative Disorders, and Cancer. Hindawi Publishing Corporation, Cholesterol. 2011;Article ID 496925,1-9.
21. Rotllan N., Hernando C.F. MicroRNA Regulation of Cholesterol Metabolism. Hindawi Publishing Corporation, Cholesterol. 2012;Article ID 847849,1-8.
22. Baek J.S., Fang L., Li A.C., ve Miller Y.I. Ezetimibe and Simvastatin Reduce Cholesterol Levels in Zebrafish Larvae Fed a High-Cholesterol Diet. Hindawi Publishing Corporation, Cholesterol. 2012;Article ID 564705,1-5.
23. Hafiane A., Genest J. HDL, Atherosclerosis, and Emerging Therapies. Hindawi Publishing Corporation, Cholesterol. 2013;Article ID 891403,1-18.
24. Salazar J., Olivar L.C., Ramos E., vd. Dysfunctional High-Density Lipoprotein: An Innovative Target for Proteomics and Lipidomics. Hindawi Publishing Corporation, Cholesterol. 2015;Article ID 296417,1-22.



Bilinçsiz Tüketilen Keten Tohumunun Kemik Doku Üzerine Etkisi

The Effect Of Unconscious Consumed Flaxseed On Bone Tissue

Meltem Özgöçmen¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, Türkiye.

Özet

Amaç: Günümüzde insanların tamamlayıcı ve alternatif tedaviyi tercih etme nedenleri sürekli artmaktadır. Hastaların bu yöntemleri tercih etme nedenleri başında; modern tıp tedavisinin yan etkilerinden kaçınma, yüksek maliyetleri karşılayamama ve bunun yanı sıra bitkisel tedavilerin doğal olduğuna inanmaları gelmektedir. İnsanlar bitkileri faydalanmak amacıyla, bilinçsiz olarak ve alınması gereken miktarlardan daha fazla tüketebilmektedirler. Bitkiler faydalı olmalarına rağmen fazla miktarda tüketildiklerinde organlarda toksik etki oluşturabilecekleri de bilinmektedir. Bu çalışmada keten tohumunun, yüksek dozda tüketimine bağlı olarak kemik dokuda toksik etkisinin olup olmadığının gözlemlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal-Metot: Çalışmada 250-300 g arasında, 32 adet Wistar cinsi dişi ratlar kullanıldı. Çalışma 1 hafta süreyle sınıflandırılıp ve ratlar; grup I (kontrol grubu, keten tohumu verilmeyen grup), grup II (düşük doz keten tohumu verilen grup), grup III (orta doz keten tohumu verilen grup), grup IV (yüksek doz keten tohumu verilen grup) şeklinde gruplandırıldı. Deney sonunda ratlar kurban edildi ve femur kemik dokusu alınarak rutin histokimyasal ve immünohistokimyasal yöntemler uygulandı.

Bulgular: Çalışmamızda, kontrol ve deney gruplarında toksisiteye bağlı olarak herhangi bir histopatolojiye rastlanmadı. Ayrıca kontrol ile deney grupları arasında da anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Sonuç olarak fazla dozda keten tohumu tüketiminin akut dönemde kemik dokuda bir toksisite oluşturmadığı gözlemlenmiştir. Fakat bu durumun deney süresinin ve dozlarının artmasına bağlı olarak değişebileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Bitkisel Tedavi, Keten Tohumu, Rat, Toksikite .

Abstract

Objective: Nowadays, the reasons why people prefer complementary and alternative treatment are constantly increasing. The main reasons why patients prefer these methods are; avoiding the side effects of modern medical therapy, inability to meet the high costs, as well as believing herbal treatments are natural. People can consume the plants unconsciously and in excess of the amounts to be taken in order to benefit from the plants. Although plants are beneficial, they are known to cause toxic effects on organs when consumed in large quantities. In this study, it is aimed to observe whether flaxseed has toxic effect on bone tissue due to its high dose consumption.

Material-Method: In current study, 32 Wistar female rats between 250-300 g were used. The study was limited for 1 week and rats; group I (control group, group without flaxseed), group II (group with low dose flaxseed), group III (group with medium dose flaxseed), group IV (group with high dose flaxseed). At the end of the experiment, the rats were sacrificed and femoral bone tissue was removed and routine histochemical and immunohistochemical methods were applied.

Results: In our study, no histopathology was found due to toxicity in the control and experimental groups. Also, no significant difference was found between the control and experimental groups.

Conclusions: As a result, it was observed that excessive doses of flaxseed consumption did not create a toxicity in bone tissue in the acute period. However, it is thought that this situation may change depending on the increase in the duration and doses of the experiment.

Keywords: Herbal Treatment, Flaxseed, Rat, Toxicity.

Giriş

Tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından modern tıp dışındaki tedavi yöntemleri olarak tanımlanmıştır, fakat bu iki kavram (tamamlayıcı ve alternatif) birbirinden farklıdır. Modern tıp tedavisine destek olmak amacıyla hastanın kendisini rahat hissetmesi, savunma sisteminin güçlenmesi vs. gibi amaçlarla uygulanabilen yardımcı yöntemlere “Tamamlayıcı Tıp”, diğer taraftan

modern tıp tedavisi yerine tercih edilen ve kullanılan tedavi yöntemleri ise “Alternatif tıp” olarak tanımlanmaktadır (1).

Bitkiler; tarihten bugüne insanlar için önemli besin maddeleri arasında yer almaktadırlar. İnsanoğlu bitkileri besin kaynağı olarak tüketmelerinin yanı sıra, tedavi amacıyla da şifalı olduklarına inandıkları için kullanmışlardır. Yaşamın başlangıcından beri tarihin en eski doğal tedavi yöntemlerinden biri olarak bilinen bitkisel tedavi (fitoterapi),

bitkilerin tamamının ya da bazı bölümlerinin kullanılmasıyla oluşturulan doğal maddelerle hastalıkların oluşumunu önlemeyi ve hastalıkları tedavi etmeyi hedeflemektedir (2).

Fitoterapi yöntemleri, ekonomik olmalarından dolayı az gelişmiş ülkelerde daha fazla yaygınlaşmıştır ancak gelişmişlik ve refah düzeyi yüksek olan ülkelerde de birçok hastanın bilinçli olarak fitoterapiyi tercih ettiği rapor edilmiştir. Bunun en önemli nedenleri; modern tıpta kullanılan yöntemlerin yan etkileri ve kronik hastalıklara farklı bir çare bulma arayışıdır. Özellikle bitkisel tedavilerin tercih edilmelerinin nedeni zararlı etkilerinin çok az olması, daha kolay ulaşılır olmaları ve tamamen doğal olmalarından kaynaklanmaktadır. Sonuç olarak bu özellikler, hastaları bu yöntemleri kullanmaya teşvik etmiştir (3-5).

Bitkisel ürünler genellikle; kanser, HIV (Human Immunodeficiency Virus), astım ve romatolojik hastalıkları olan kronik hastalar tarafından tercih edilmektedir (5). Bitkisel ürünlerin doğal olmaları güvenli olduklarını da düşündürmektedir ancak doğal olan her ürün güvenli değildir. Yapılan çalışmalarla bitkisel ürünlerden kaynaklanan çok tehlikeli ve öldürücü yan etkiler gözlemlenmiştir ve günümüzde bu konudaki çalışmalar devam etmektedir (3, 6).

Fitoterapinin, başta kanser olmak üzere birçok kronik hastalığı azaltabildiği yönünde çok sayıda çalışma vardır. Sağlık alanında uzmanlar; hayvansal yağ ve et ürünlerinin azaltıldığı buna karşın bitkisel ürünlerin artırıldığı beslenme şeklini önermektedirler. Yapılan birçok çalışma, lif içeriği zengin meyve ve sebzelerin, zencefil, keten tohumu, sarımsak, zerdeçal gibi yüksek protein içeriği olan besinlerin kanser riskini azaltıcı etkisinin olduğunu ortaya koymuştur (7-9).

Keten (*Linum usitatissimum*), 200'den fazla türü olan Linaceae familyasına ait, 30-100 cm boyunda, mavi çiçekli bir bitkidir. Tohumları, 4-6 mm uzunlukta, oval biçimde, parlak, kokusuz ve lezzetlidir. Linaceae familyasından *Linum* cinsi dünya üzerinde 200'den fazla tür bulunmaktadır. Bu türler genellikle Akdeniz, Asya ülkeleri, Hindistan, Balkanlar ve Türkiye'de yetişmektedir. Bunlar içinde *Linum usitatissimum* bilinen en eski tür olup, lifleri ve tohumundan elde edilen yağ nedeniyle ülkemizde ve dünyada birçok ülkede kültürü yapılmaktadır. Özellikle Çin'de ve Hindistan'da her yıl 1,3 milyon hektarlık alanda keten tohumu tarımı yapılmaktadır (10-12). Ayrıca keten tohumu, Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından üzerinde çalışılması gereken kanser önleyici bitkiler arasına alınmıştır (9).

Keten tohumunun; protein, lif, vitamin, omega-3, omega-6 yağ asidi, α -linoleik asit, lignan içeriği ve mineral olarak kalsiyum, magnezyum, fosfat gibi mineraller bakımından zengin oluşu fazlaca tüketilmesinin nedenlerindedir. Ayrıca keten tohumu; α -linolenik asit ve protein kaynağı olmasıyla beraber, flavonoid, fenolik asitler ve lignan gibi fitokimyasallar bakımından da zengindir (6-9). Sekoisolarisiresinol diglukozit (SDG) ve matairesinol, keten tohumunda bulunan en önemli iki lignandır ve bu lignanlar vücut içinde, bitkilerde bulunmayan, mammalian lignanlar olarak bilinen; enterolakton ve enterodiol bileşiklerine dönüşürler. Keten tohumunun kullanıldığı birçok deneysel çalışma bu

lignanlar ile yapılmakta ve özellikle kanser çalışmalarında olumlu sonuçlara varılmaktadır (13-19). Diğer taraftan, keten tohumu yapısındaki fenolik asitler sayesinde antioksidan, antimikrobiyal ve anti-kanser gibi biyoaktif fonksiyonlara sahiptir (9-15). Ayrıca, içerdiği bileşenler sayesinde kalp hastalıklarından, diyabetten, kanser türlerinden daha başka birçok kronik hastalıklardan koruyucu bir besin olarak kabul görmektedir. Bu durum keten tohumunun fonksiyonel gıdalar arasına girmesine olanak sağlamaktadır (9, 20-24).

Günümüzde bitkisel ürünler hastalar tarafından tedavi amaçlı tercih edildikleri gibi sağlıklı bireyler tarafından sağlığın korunması amaçlı da tüketilmektedir. Ancak son yıllarda bitkisel ürünlerin zararlı etkileriyle ilgili yayınlar artmaktadır. Keten tohumunun faydalı bir kaynak olmasının yanında; tüketilen dozu, tüketilme süresi ve sıklığına bağlı olarak zararlı etkilerinin olduğu da bilinmektedir. Keten tohumunun yan etkileri ilk kez 1930'lu yıllarda araştırılmaya başlanmış ve alerjik reaksiyonlar oluşturabildiği gözlemlenmiştir. Ancak o tarihten günümüze kadar bu anlamda yapılmış çok az sayıda nitelikli bilimsel çalışma bulunmaktadır (12, 18, 19, 24).

Kalsiyum açısından da zengin olan keten tohumunun; kemik dokusu üzerine etkilerini araştırmak için yapılan çalışmalar diğer organlar üzerindeki çalışmalara kıyasla daha azdır. Çalışmalarda keten tohumunun daha çok olumlu etkileri üzerinde durulmuş ve keten tohumunun özellikle menopaz sonrası, osteoproz gözlenen kadınlar tarafından tamamlayıcı tedavi olarak tercih edildiği gözlemlenmiştir (14, 25-29). Bu çalışmada ise, alınması gereken dozdan fazla miktarda keten tohumu tüketiminin kemik dokuda herhangi bir patolojiye neden olup olmadığının gözlemlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal-Metot

Çalışmada; Guide for the Care and Use of Laboratory Animals prensipleri doğrultusunda hayvan hakları korunarak, ağırlıkları 250-300 g, 32 adet Wistar cinsi dişi ratlar, SDÜ, HADYEK 'in 14.02.2019 tarihli 02/04 nolu etik kurul kararı ile onaylanarak kullanıldı. Ratların deney boyunca su ve yeme sınırsız erişimi (ad libitum) sağlandı. Çalışma 1 hafta süreyle sınırlandırılıp, kontrol grubu (grup I; normal yem ve içme suyu verilen grup), deney grubu (grup II, grup III, grup IV; normal yem, içme suyu ve gavajla keten tohumu verilen gruplar) olarak sınıflandırıldı. (Keten tohumunun gavajla verilebilmesi için; tanecikli yapısını kaybedene kadar iyice ezilip, su ile yumuşatılmıştır).

Grup I; kontrol grubu (7 gün boyunca sınırsız su ve yem erişimi sağlandı, n:8),

Grup II; düşük doz keten tohumu grubu (7 gün boyunca her gün 1,4 mg/g keten tohumu gavaj yoluyla verildi. Sınırsız su ve yem erişimi sağlandı, n:8),

Grup III; orta doz keten tohumu grubu (7 gün boyunca her gün 2,8 mg/g keten tohumu gavaj yoluyla verildi. Sınırsız su ve yem erişimi sağlandı, n:8),

Grup IV; yüksek doz keten tohumu grubu (7 gün boyunca her gün 5,6 mg/g keten tohumu gavaj yoluyla verildi. Sınırsız su ve yem erişimi sağlandı, n:8) şeklinde gruplandırıldı.

Normal ağırlıkta bir insan besinlere ek olarak günde 50 g kadar keten tohumu tüketebilmektedir. 70 kg ağırlıktaki bir insanın 50 g keten tohumu tüketebildiği düşüncesiyle yola çıkarak, 250-300 g'lık ratlara verilmesi gereken doz hesaplandı ve bu dozun katlar halinde aşılması planlanılarak gruplandırılmalar yapıldı (30).

Deney sonunda ratlar, intraperitoneal olarak uygulanan %10'luk ketamin IM (Alfamin Alfasan IBV, intramusküler formu 100 mg/kg), %2'lik ksilazin (Alfazin, Alfasan IBV, 10 mg/kg) anestezisi altında sakrifiye edildi.

Ratlardan alınan femur kemik dokuları %10'luk nötral formaldehit çözeltisi içinde tespit edilip, histolojik takip yöntemleri uygulanmasının ardından parafinde bloklandı. Oluşan bloklardan 4 µm kalınlığında kesitler alınarak, Hematoksilen-Eozin (H-E) ve immün boyama yöntemleri uygulandı.

Bulgular

Histokimyasal Bulgular

Kemik doku kesitlerinin H-E ve Thionin Pikrik Asit boyamalarında kontrol grubuyla deney grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Keten tohumu verilen deney grupları kendi içlerinde kıyaslandığında da toksik etkiden kaynaklanabilecek herhangi bir histopatolojik bulguya rastlanmamıştır (Tablo 1), (Şekil 1, 2).

İmmünohistokimyasal Bulgular

Kemik doku kesitlerinin immünohistokimyasal boyamalarında kontrol grubuyla deney grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). İmmünohistokimyasal bulgulara; kemik yapımının artışı gözlemek için RUN X ve kemik yıkımını gözlemek için CAT. K ile yapılan boyamalarda kontrol grubundan farklı herhangi bir boyanma gözlemlenmemiştir (Tablo 2), (Şekil 3).

Tablo 1. Gruplar arasındaki histopatolojik bulguların değerlendirilmesi

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
Fibröz Doku Gelişimi	-	-	-	-
İnflamasyon	-	-	-	-
Yeni Kemik Oluşumu	-	-	-	-
Demineralize Kemik	-	-	-	-

(-): Yok

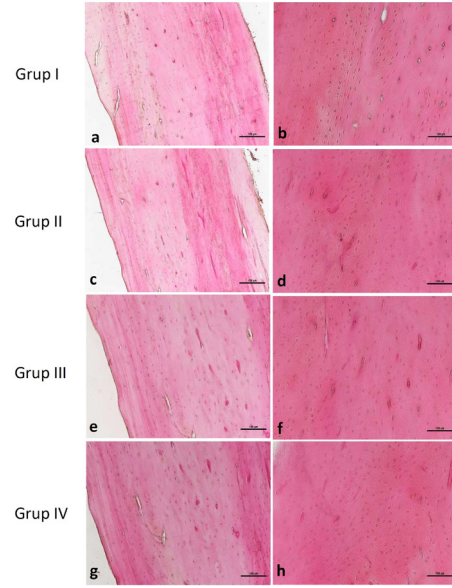
Tablo 2. RUNX ve CAT K. ile işaretlenme değerleri

	Kontrol Grubu	Grup II	Grup III	Grup IV
Boyama Dereceleri	-	-	-	-

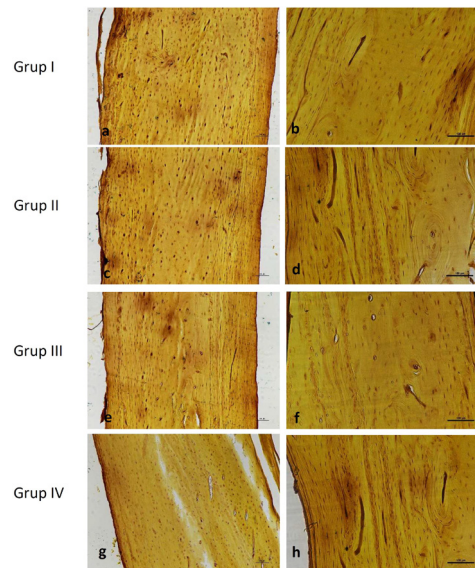
(-): Yok

İstatistiksel Bulgular

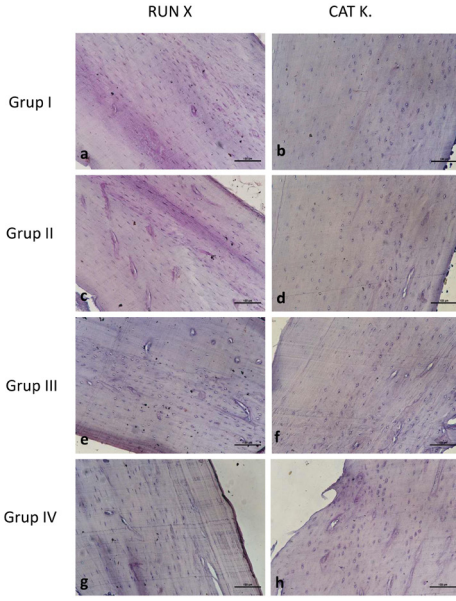
Histolojik çalışmaların istatistik değerlendirmeleri SPSS 15.0 ve instat 3.0 yazılımları kullanılarak, kontrol grubuyla deney grubu ve deney grupları kendi aralarında olmak üzere yapıldı ve yarı nitel değerlendirme ölçümünde Kruskal-Wallis testi uygulandı. İkili grup karşılaştırmaları için parametrik olmayan Mann-Whitney testi kullanıldı ve 0,05'in altındaki p değerleri anlamlı olarak kabul edildi ($p<0,05$).



Şekil 1. Kontrol ve deney gruplarına ait femur kemik dokusundaki histopatolojik bulgular. a-b: kontrol grubu (grup I); herhangi bir histopatolojik bulguya rastlanmamıştır, c-d: grup II, e-f: grup III, g-h: grup IV femur kemik doku örnekleri, kontrol grubuyla aralarında herhangi bir fark bulunmamıştır. a-c-e-g, H-E x4, b-d-f-h, H-E x10.



Şekil 2. Kontrol ve deney gruplarına ait femur kemik dokusundaki histopatolojik bulgular. a-b: kontrol grubu (grup I); herhangi bir histopatolojik bulguya rastlanmamıştır, c-d: grup II, e-f: grup III, g-h: grup IV femur kemik doku örnekleri, kontrol grubuyla aralarında herhangi bir fark bulunmamıştır. a-c-e-g, Thionin Pikrik Asit x4, b-d-f-h, Thionin Pikrik Asit x10.



Şekil 3. Kontrol ve deney gruplarına femur kemik dokusunda RUN X ve CAT K. immün boyamaları. a-b: kontrol grubu (grup I); herhangi bir pozitif boyanmaya rastlanmamıştır, c-d: grup II, e-f: grup III, g-h: grup IV femur kemik doku örnekleri, kontrol grubuyla aralarında herhangi bir fark bulunmamıştır, immün boyama x4.

Tartışma

Keten tohumu başta kanser olmak üzere birçok hastalıkta çalışılmış ve olumlu etkileri gözlemlenmiştir. Ancak bitkisel tedavinin olumlu olduğu kadar olumsuz etkilerinin de olduğu bilinmektedir. Bitkisel tedavinin olumsuz sonuçlarının en büyük nedenlerinden biri; insanların bitkileri uygun doza bağlı kalmadan bilinçsiz miktarda tüketmeleridir (14, 31). Bu açıdan yola çıkarak, çalışmamızda yüksek dozda keten tohumu tüketiminin kemik dokudaki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çeşitli bitkilerin bileşiminde bulunan fitoöstrojenler sahip oldukları kimyasal yapıları ve özellikleriyle; menopoza bağlı şikayetlerde, koroner kalp ve damar hastalıklarında, osteoporozda ve bazı kanser hastalıklarında koruyucu rol oynadıkları çalışmalarla kanıtlanmıştır (29,30). Kalsiyum içeriği bakımından da zengin olan keten tohumu kemik doku üzerinde de çalışılmış ve olumlu etkileri bulunmuştur. Bu özelliğiyle keten tohumunu, osteoporoz hastalarının, özellikle menapoz dönemindeki kadınların tercih ettikleri bilinmektedir (29).

Keten tohumu çalışmaları genellikle uzun süreye dayalı ve olumlu etkiler gözlemlenmeyi hedeflemektedir. Özellikle kanser hastalıklarında çok kullanılan keten tohumunun uygun dozlarda iyileştirici etkiye sahip olduğu yapılan çalışmalarla ispatlanmıştır (6, 9-11). Farklı doz ve sürelerde verilen keten tohumundan Maillard reaksiyonu (yüksek sıcaklıklarda şekerler ve amino asitler arasında gerçekleşen reaksiyonlar serisi) ile oluşan ürünlerin karaciğer, böbrek ve kemik iliği üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada; 90 günlük süreçte 0,75 g/kg altında alınan keten tohumu ürünlerinin dokular üzerinde toksisite oluşturmadığı, akut etkide ise 15 g/kg'nin normal olmayan kan sonuçları ve karaciğer enzimlerine sebep olduğu gösterilmiştir (28).

Keten tohumundaki bileşenlerden kaynaklanabilecek negatif etki, çoklu doymamış yağ asidi miktarlarıyla doğrudan ilgilidir. Fazla miktarda bulunan çift bağlar bu yağ asitlerini serbest yağ asidi oluşumuna uygun hale getirmektedir. Bundan dolayı fazla miktarda ve uzun süreli keten tohumu tüketimi, antioksidan bileşiklerin azalmasına ve oksidatif stresin artmasına sebep olmaktadır. Bunun yanı sıra keten tohumunda bulunan ve B6 vitaminine bağlanan linatin'in de olumsuz etkileri olduğu çalışmalarla rapor edilmiştir. Bu nedenle keten tohumunun fazla miktarda tüketimi B6 vitamini eksikliğine ve böbrek yetmezliğinin artmasına neden olmaktadır. Ayrıca keten tohumunun pişirilmeden ve fazla miktarda tüketiminin toksik olabilecek bir bileşik olan siyanojenik glukozidlerin (HCN) üretimine neden olabileceği de belirtilmiştir (25, 26).

Randomize kontrollü yapılan birçok çalışmada keten tohumunun menopoz belirtilerine karşı azaltıcı etkileri olduğu gösterilmiştir (28, 29). Ribeirio ve ark.'nın (2016) yaptığı çalışmada keten tohumuyla beslenen ratlarda osteoprotegerin ve osteokalsin miktarları ölçülmüş ve bu değerlerin kontrol grubuna kıyasla daha fazla çıktığı, kemik dokunun kalitesinin arttığı gözlemlenmiştir (29). Bir başka çalışmada, Gredes ve ark. (2016) ratlar üzerinde kemik defekti oluşturmuş, dört hafta süreyle keten tohumu verdikleri gruba ait kemik dokuda kontrol grubuna kıyasla iyileşme gözlemlenmiştir. Kemik dokudaki olumlu bulgulara rağmen menopoz döneminde keten tohumunu tüketmek için yeterli bilgi olmadığı ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir (28-31).

Keten tohumu östrojenik etkisiyle; osteoblast ve osteoklastları kontrol ederek kemik yoğunluğunun korunmasında önemli rol oynamaktadır. Yapılan klinik çalışmalar fitoöstrojenlerin, kemik yapım ve yıkımında östrojen reseptörleri ile yararlı etkiler sağladığını göstermiştir (32). Menopoz döneminde osteoporoz, dolaşımdaki östrojen miktarının azalması ve kalsiyumun kemikten plazmaya geçişinin hızlanmasıyla gerçekleşmekte ve bu dönemdeki kadınlar dışardan kalsiyum desteği almaktadır. Bu anlamda keten tohumu, kadınların menapoz dönemlerinde doğal kalsiyum kaynağı olarak sıklıkla tercih ettikleri bitkilerin başında gelmektedir. Tüm bunların yanı sıra keten tohumu içeriğinde bulunan fitik asit'in kalsiyum gibi minerallere bağlanarak bu minerallerin yetersizliğine neden olabileceği ve kemik gelişimini de olumsuz etkileyebileceği gözlemlenmiştir. Yapılan bazı çalışmalar; keten tohumu ve içerdiği lignanların daha çok yetişkinler için faydalı olduğunu ve hamile bayanların sınırlı miktarlarda tüketmeleri gerektiğini bildirmiştir (27-29).

Fitoterapi, tüm dünyada ve ülkemizde sıklıkla tercih edilmekte fakat sanılanın aksine pek çok sağlık problemine de neden olabilmektedir. Bu çalışmada bu durum göz önünde bulundurularak, genelde pozitif etkileri araştırılan keten tohumunun kemik dokuda toksik etkisinin olup olmadığı gözlemlendi. H-E, thionin pikrik asit ile yapılan histokimyasal ve RUNX, CAT.K. ile yapılan immünohistokimyasal boyamalarla değerlendirilen kemik dokuda herhangi bir hasar gözlemlenmedi (Şekil 1-3). Bu sonuç çalışmanın kısa süreli olmasından dolayı keten tohumunun toksisite oluşturacak düzeye ulaşmamış olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç

Çalışmada keten tohumunun, kalsiyum içeriğinin zenginliği göz önünde bulundurularak akut dönemde kemik doku üzerindeki olası toksik etkisi incelendi. Rutin histokimyasal boyamalar dışında immünohistokimyasal analizler de yapılarak kemik dokuda yapım ve yıkım varlığı araştırıldı. Bulgular değerlendirildiğinde kemik dokuda kontrol grubuna kıyasla gruplar arasında herhangi bir fark bulunmadı ve akut dönemde yüksek miktarda keten tohumunun kemik dokuda toksisite oluşturmadığı sonucuna varıldı. Keten tohumunun doz aralığının değiştirilmesi ve deney süresinin uzaması durumunda söz konusu bitkinin kemik dokuda herhangi bir toksik etkiye neden olup olmayacağı ise yeni çalışma planları arasındadır. Bu anlamda çalışmanın keten tohumu toksisitesi bakımından önemli olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızın gerçekleşmesine olanak sağlayan; Süleyman Demirel Üniversitesi HADYEK ve Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalına teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Özçelik G, Toprak D. Bitkisel tedavi neden tercih ediliyor? Why is phytotherapy preferred? Ankara Med J. 2015;15(2):48-58.
2. Şarışen Ö, Çalışkan D. Fitoterapi: Bitkilerle tedaviye dikkat(!) Fitotherapy: Herbal medicine, attention of in primary health care, sted. 2005;14(8):182-187.
3. Bent S, Ko R. Commonly used herbal medicines in the united states: A review. The American Journal of Medicine. 2004;116(7):478-485.
4. Rafferty AP, McGee HB, Miller CE, Reyes M. Prevalence of complementary and alternative medicine use: state-specific estimates from the 2001 behavioral risk factor surveillance system. American Journal of Public Health. 2002;92(10):1598-1600.
5. Büyüktuncer Z, Başaran AA. Fitoöstrojenler ve sağlıklı yaşamdaki önemleri. Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dergisi. 2005;25(2):79-94.
6. Bernacchia R, Preti R, Vinci G. Chemical composition and health benefits of flaxseed. Austin J Nutri Food Sci. 2014;2(8):1045-1054.
7. Doğmuş D, Durucasu İ. Keten tohumu çeşitlerinin N-bütanol fraksiyonlarının fenolik bileşenlerinin antioksidan aktivitesi, C.B.Ü. Fen Bil. Dergisi. 2013;9(1):47-56.
8. Oomah, BD, Kenaschuk EO, Mazza G. Phenolic acids in flaxseed. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 1995;43(8):2016-2019.
9. Moree SS, Rajesha J. Secoisolariciresinol diglucoside: a potent multifarious bioactive phytoestrogen of flaxseed. Research and Reviews in Biomedicine and Biotechnology. 2011;2(3):1-24.
10. Hernández-Salazar M, Guevara-González RG, Cruz-Hernández A, Guevara-Olvera L, Bello-Pérez LA, Castaño-Tostado E, et al. Flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) and its

total non-digestible fraction influence the expression of genes involved in azoxymethane-induced colon cancer in rats. Plant Foods for Human Nutrition. 2013;68(3):259-267.

11. Abadoğlu Ö. Keten tohumu ve alerjik reaksiyonlar: Bir olgu sunumu. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerjik Hastalıklar Bilim Dalı. 2006;4(1):24-25.
12. Rajaram S. Health benefits of plant-derived α -linolenic acid1-3. Am J Clin Nutr 2014;100:443-448.
13. Keten Tohumu nedir, Faydaları nelerdir? [internet]. Erişim Tarihi [15 Kasım 2019]. <https://www.tgrthaber.com.tr/saglik/keten-tohumu-nedir-keten-tohumunun-faydaları-nelerdir-232743>
14. Meriçli AH. Nutrasötiklerin insan sağlığına katkıları. Contributions of nutraceuticals to human health. Journal of Complementary Medicine, Regulation And Neural Therapy. 2017;11(1):24-25.
15. Imran M, Ahmad N, Anjum FM, Khan MK, Mushtaq Z, Nadeem M. et al. Potential protective properties of flax lignan secoisolariciresinol diglucoside. Nutrition Journal 2015;14(71):1-7.
16. Konuklugil B, Bahadır Ö. *Linum usitatissimum* L.'nin kimyasal bileşikleri ve biyolojik aktiviteleri. Ankara Ecz Fak Dergisi. 2004;33(1):63-84.
17. Öksüz A, Bahadır PN, Yıldırım MU, Sarıhan EO. Farklı keten tür ve çeşitlerinin besin bileşenleri, yağ asitleri ve mineral içeriklerinin karşılaştırılması. Journal of Food and Health Science. 2015;1(3):124-134.
18. Doğmuş D, Durucasu İ. Keten tohumu çeşitlerinin n-bütanol fraksiyonlarının fenolik bileşenlerinin antioksidan aktivitesi. Celal Bayar University Journal of Science. 2013;9(1):47-56.
19. Ayella A, Lim S, Jiang Y, Iwamoto T, Lin D, Tomich J, et al. Cytostatic inhibition of cancer cell growth by lignan secoisolariciresinol diglucoside. Nutrition research. 2010;30(11):762-769.
20. Doring A, Debouche C, Raas T, Larondelle Y. Among plant lignans, pinoselin has the strongest anti-inflammatory properties in human intestinal Caco-2 cells. The Journal of Nutrition. 2012;142(10):1798-1805.
21. Saggat JK, Chen J, Corey P, Thompson LU. Dietary flaxseed lignan or oil combined with tamoxifen treatment affects MCF-7 tumor growth through estrogen receptor-and growth factor-signaling pathways. Molecular Nutrition & Food Research. 2010;54(3):415-425.
22. Van Kranen HJ, Mortensen A, Sorensen IK, van den Berg-Wijnands J, Beems R, Nurmi T, et al. Lignan precursors from flaxseed or rye bran do not protect against the development of intestinal neoplasia in ApcMin mice. Nutrition and Cancer. 2003;45(2):203-210.
23. İşleroğlu H, Yıldırım Z, Yıldırım M. Fonksiyonel bir gıda olarak keten tohumu. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi. 2005;22(2):23-30.
24. Oomah BD, Der TJ, Godfrey DV. Thermal characteristics

of flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) proteins. *Food Chemistry*. 2006;98(4):733-741.

25. Chung M, Lei B, Li-Chan E. Isolation and structural characterization of the major protein fraction from NorMan flaxseed (*Linum usitatissimum* L.). *Food Chemistry*. 2005;90(1):271-279.

26. Williams D, Verghese M, Walker L, Boateng J, Shackelford L, Chawan C. Flax seed oil and flax seed meal reduce the formation of aberrant crypt foci (ACF) in azoxymethane-induced colon cancer in Fisher 344 male rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2007;45(1):153-159.

27. Adolphe JL, Whiting SJ, Juurlink BH, Thorpe LU, Alcorn J. Health effects with consumption of the flax lignan secoisolariciresinol diglucoside. *British Journal of Nutrition*. 2010;103(07):929-938.

28. Gün Ç, Demirci N. Menopozda bitkisel tedavi kullanımı herbal treatment in menopause. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. *Archives Medical Review Journal*. 2015;24(4):520-530.

29. Ribeiroa DC, Pereira AD, Cristina P, Silvaa A, et al. Flaxseed flour (*Linum usitatissimum*) consumption improves bone quality and decreases the adipocyte area of lactating rats in the post-weaning period, *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2016;67(1):29-34.

30. Klotzabach-Shimomura K. Functional foods: The role of physiologically active compounds in relation to disease. *Top. Clin Nutr*. 2001;16(2):68-78.

31. Gredes T, Kunath F, Gedrange T, Kunert-Keil C. Bone regeneration after treatment with covering materials composed of flax fibers and biodegradable plastics: A histological study in rats. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Biomed Res Int*. 2016;5146285:1-8.

32. Wei CK, Nia ZJ, Thakura K, Liaoc AM, Hua F, Huangc JH, et al. Acute, genetic and sub-chronic toxicities of flaxseed derived Maillard reaction products. *Food and Chemical Toxicology*. 2019;131:1-11.



Increased DNA Damage Of Radiology Personnel Chronically Exposed To Low Levels Of Ionizing Radiation

Sürekli Olarak Düşük Dozlarda İyonize Radyasyona Maruz Kalan Radyoloji Personelinin DNA Hasarındaki Artış

Vehbi Atahan Toğay¹, Funda Yıldırım Baş², Dilek Aşçı Çelik¹, Nurten Özçelik¹, Gülçin Yavuz Türel¹, Mustafa Calapoğlu³, Pınar Aslan Koşar¹

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

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

³Süleyman Demirel University, Faculty of Science and Art, Department of Biochemistry, Isparta, Turkey.

Abstract

Objective: People working in the hospital units such as Radiology and Nuclear Medicine are subject to higher doses of ionizing radiation than people working in other professions. We examined the association between DNA damage and ionizing radiation exposure in the personnel working in university hospital and considered different variables such as smoking, working years, gender, age.

Material-Method: 48 radiation exposed personnel, aged between 20-50 years old, working in radiological units within the Süleyman Demirel University Research - Application Hospital and 51 individuals, aged between 18 and 57, who do not work in hospital, constitute our research group. Lymphocytes isolated from blood samples taken from the participants were evaluated with the comet method for DNA damage. Tail DNA percentage parameter, obtained through Open Comet program, was chosen to assess DNA damage and the results were evaluated by the One-Way Anova statistical test.

Results: The results, obtained from statistical comparison of tail DNA percentage parameter, indicate that even the low dose radiation caused DNA damage and age, gender, smoking habits and working years did not show any significant differences except for dosimetry value. Increasing dosimetry value resulted in increased DNA damage.

Conclusions: This work supports the previous results of biomonitoring of radiology workers chronically exposed to ionizing radiation. This means ionizing radiation is still an important DNA damaging agent despite many improvements such as exposed time reduction, working conditions and technology.

Keywords: Ionizing Radiation, Comet Assay, DNA Damage, Radiology Personnel .

Özet

Amaç: Hastanelerin radyoloji veya nükleer tıp birimlerinde çalışanlar, diğer meslek gruplarına göre daha yüksek dozlarda iyonize radyasyona maruz kalmaktadır. Çalışmamızda radyoloji personelinin DNA hasarı ile iyonize radyasyona maruziyetleri arasındaki ilişki incelenmiş ve sigara içme alışkanlığı, cinsiyet, çalışma yılı ile yaş gibi farklı parametreler de hesaba katılmıştır.

Materyal-Metot: Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi bünyesinde yer alan radyolojik birimlerde çalışan yaşları 20 ila 50 arasında 48 personel ile hastane personeli olmayan yaşları 18 ila 57 arasında 51 birey çalışma grubumuzu oluşturmaktadır. Bireylerden alınan kan örneklerinden izole edilen lenfositler DNA hasarı açısından komet metodu ile değerlendirilmiştir. Open Comet programı aracılığı ile elde edilen Kuyruk DNA yüzdesi parametresi DNA hasarını göstermesi için seçilmiş ve sonuçlar tek yönlü anova istatistik testi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Kuyruk DNA yüzdesi parametresinin istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucunda elde edilen veriler düşük doz radyasyonun bile DNA hasarına sebep olduğunu ve dozimetre değerinin önemli bir değişken olduğunu göstermektedir. Dozimetre değeri arttıkça daha yüksek DNA hasarı tespit edilmiştir. Yaş, cinsiyet, sigara içme alışkanlığı ve çalışma yılı ise anlamlı bir farklılığa sebep olmamıştır.

Sonuç: Sonuçlar, radyoloji personelinin konu alan benzer çalışmalarda bildirilen biyo-izleme verileri ile paralellik göstermektedir. Bu durum, gelişen teknoloji ve çalışma koşullarının geliştirilmesi gibi önemli iyileştirmelere rağmen iyonize radyasyonun radyolojik birimlerde çalışan personel için halen önemli bir DNA hasar etkeni olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: DNA Hasarı, İyonize Radyasyon, Komet Metodu, Radyoloji Personeli.

Introduction

Occupational life has a direct relation with health. Work environments harbor various health and safety hazards. These hazards may rise occupational diseases and accidents (1). One of the risks in work environments is ionizing radiation (Gamma Rays, X Rays etc.). Personnel in radiology departments are workers who chronically exposed to low level of ionizing radiation (IR). The annual dose limit should be 20 mSv per year over 5 year period according to The International Commission on Radiological Protection (ICRP) and International Atomic Energy Agency (IAEA) (2-4). Additionally, it is mentioned that the radiation exposure dose of workers should be kept as low as reasonably achievable (ALARA principle) (5). Although the radiation exposure remains below of 20 millisievert (mSv) in many hospital units, it is obvious that there is a higher risk for workers (6). Various measures are taken, such as wearing a dosimeter, to minimize the risk of exposure. However, dosimeters may be insufficient to show actual exposure due to reasons such as improper use (6).

Upon exposure, IR may lead to DNA damage, and increase the frequency of mutations. It can directly create single and double strand breaks and also indirectly cause both oxidative base modifications and DNA chain breaks by increasing the interaction between hydroxyl radicals and the DNA (7). Many research indicated that long-term exposure to low-dose ionizing radiation, even below the permitted levels, could result in increased oxidative stress, which may lead to DNA damage and mutagenicity (8). DNA damage plays an important role in the development of diseases such as cancer, cardiovascular diseases, immune disorders, degenerative diseases and aging. Therefore DNA damage and its consequences are quite important in terms of health. (9). It has been shown that regardless of the cell type, when a diploid mammalian cell is exposed to 1 Gray (Gy) of IR, 1000 single strand breaks and 30 double strand breaks occur (10, 11). In order to prevent this, radiation exposure should be effectively monitored. Beyond the classical monitoring with dosimeter, non-classical methods such as monitoring the DNA damage provide high accuracy and early information thanks to sensitive methods such as the comet assay.

“Comet assay” or “Single Cell Gel Electrophoresis” is a sensitive, reliable and rapid method that can detect this DNA damage. (12-14). In the recent years, utilization of Comet Assay has been considered in bio-monitoring and several studies have been carried out in this regard. When standardized and validated, the comet assay can provide invaluable information in the areas of hazard identification and risk assessment of environmental and occupational exposure (15). The Comet assay measures changes in genomic stability and is one of the most reliable biomarkers to indicate early biological effects, and therefore accepted by various governmental and some regulatory agencies such as “Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Substances programme of the European Commission” (REACH) (16). In addition to measuring DNA damage, the assay can be used to monitor the cellular or in vitro repair of strand breaks

or oxidized bases. It also has applications in assessing the antioxidant status of cells (17). Therefore, alkaline comet assay is a rapid and sensitive technique and is suitable for in vivo human biomonitoring, and in this case in cases of exposure to IR. In the study, we aimed to detect DNA damages in personal whom occupationally exposed to IR via the comet assay. Effects of donor age, gender, smoking and years of exposure were also evaluated. This research aimed to reveal the current situation and provide preliminary data for more detailed research, as well as aimed to hospital staff and authorities access to data about to take better measures for hospital personnel.

Material and Methods

Study Design

The study included 48 radiation exposed personnel who have been working in University Hospital and handling the diagnostic machines for more than a year and the 51 control who have not underwent any radiological examination within the last six months. Totally 99 individuals (50 m and 49 f), aged between 18-57 y, were included. The study group comprised of 29 m and 19 f; and the control group comprised of 23 m and 28 f. Mean age of the exposed personnel was 36.16 ± 6.63 y, and mean age in control group was 32.33 ± 7.89 y. All the participants were healthy volunteers who had been given detailed information about the study and the consent form were taken from all. Age, gender, smoking state, years of radiation exposure and dosimetry values for personnel were recorded for each participant. All volunteers lived in the same city. This study were approved by local responsible committee on human experimentation (03.09.2014–135) and has been performed according to the ethical standards. All of the IR exposure levels obtained from workers’ dosimeters was below the legally permitted levels. The average of the last 6 months dosimetry values was taken and divided into two groups as <0.1 mSv (monthly) or ≥ 0.1 mSv (monthly) to compare DNA damage within groups.

Blood samples was taken into heparinized tubes, cooled and analyzed within 2 h. Equalization of timing was achieved for each person prior to blood drawing. Mononuclear blood cells were used to demonstrate DNA damage. Two slides were prepared for every sample, and 50 cells on average were photographed for each under Zeiss Imager A1 fluorescence microscope. Photographed samples were evaluated using Open Comet (18). In this study, we used alkali comet assay and the application steps are described below.

Application Of Comet Assay

Blood samples were mixed 1:1 with Histopaque-1077 (Sigma-Aldrich Co. LLC.) in a separate microcentrifuge tube, and centrifuged at 2000 rpm for 20 min. After centrifugation, leukocytes were mixed 1:1 with phosphate buffer salt (PBS) and centrifuged at 2500 rpm for 10 min. The supernatant was removed, and diluted with 25-50 μ L PBS, depending on the density of the remaining cells. Approximately 20 μ L cell suspension was mixed with 100 μ L 0.6% low melting point agarose (LMA, Fisher Scientific Company LLC.) for

embedding on slides, which were coated with 1.0% Normal Melting Point Agarose (NMA, Serva Electrophoresis GmbH). After the agarose gel solidified, the slides were kept in lysis solution in dark and cold for 90 min in order to lyse cellular and nuclear membranes. After the lysis step, slides were transferred to the electrophoresis tank, electrophoresis buffer was added, and tank was kept in dark and cold (+4°C, pH>13) for 30 min. Electrophoresis was then performed at 25 V (1.02 V/cm) for 25 min. Slides were rinsed with neutralization buffer twice, each lasting 5 min. Throughout the study, all samples were analyzed within 24 h.

After the procedure, samples were stained with ethidium bromide, and were photographed under Zeiss Imager A1 fluorescence microscope, using Zeiss AxioCam Icc 1 camera. Photographed samples were automatically evaluated using Open Comet, an open source code visual evaluation program

Statistical Analysis

According to the relevant literature (12), tail DNA percentage parameter (TDNAP, Tail DNA%) was chosen to assess DNA damage. The results were evaluated by the SPSS v20 (Armonk, NY: IBM) packet program by the One-Way Anova test. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

In comparison of TDNAP values, between exposed and control groups, significant differences were detected ($p < 0.001$). DNA damage of the exposed group is about 2 times higher than control group.

Association among age, gender, smoking habit, working years, dosimetry values and the DNA damage of exposed group were also evaluated. DNA damage did not show any association with age, gender, smoking habit and working years ($p > 0.05$) except dosimetry values ($p < 0.05$). Accordingly, increasing dosimetry value, resulted in increased DNA damage even at low doses. Results are shown in Table 1 and Table 2 and demonstrated in Figure 1 and Figure 2.

Table 1. Mean tail DNA percentage values of the groups

Groups	Means of Tail DNA Percentage
Control (1)	3.73±0.10
Exposed Personnel (2)	6.64±0.25*

(Mean±Std. Err.)*: Statistically significant ($p < 0.001$)

Table 2. Mean tail DNA percentage values of the exposed group according to dosimeter value

Groups	Means of Tail DNA Percentage
<0.1 mSv (1)	5.97±0.23
≥0.1 mSv (2)	7.66±0.54*

(Mean±Std. Err.)*: Statistically significant ($p < 0.05$)

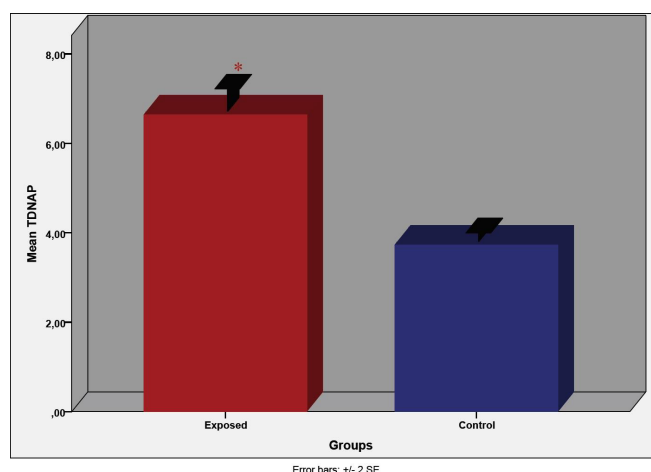


Figure 1. Demonstration of the comparison of the groups in the study*: Statistically significant difference ($p < 0.001$)

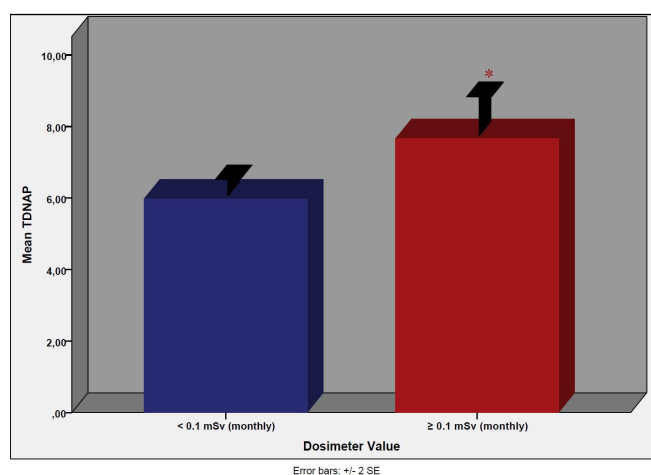


Figure 2. Demonstration of the comparison of individuals in the exposed group according to dosimeter value*: Statistically significant difference ($p < 0.05$)

Discussion

Each passing day, we experience greater rate of radiation exposure due to the advances in technology. The amount of artificial radiation created by humans corresponds to 15% of the total radiation exposure, and approximately 96-99% of this is caused by medical applications (19). It can be hypothesized that personnel in radiological units would carry greater DNA damage because more frequent exposing to IRs. Exposure to ionizing radiation results in the immediate formation of free radicals. The subsequent metabolic alterations in multiple intracellular processes following irradiation are due to the initial oxidative damage caused by reactive oxygen and nitrogen species (8). DNA damage can therefore be considered as an expected result. For example, Bedir et al. found that increasing doses of radiation exposure led to increased DNA damage (20). Supporting this hypothesis, in our study, we found statistically significant difference in DNA damage between exposed and control groups. Age, gender, smoking habit and working years were found not significant. Conversely, increase in DNA damage was observed when dosimeter value increases, as expected. Similar to our results,

Wang et al., states that a clear dose-response relationship with DNA double-strand breaks using the comet assay was found at different times after irradiation (21). Vellingiri et al. reported that hospital workers exposed to radiation had greater DNA and chromosomal damage (22); Ündeger et al. found increased DNA damage in technicians who were working in hospital and being exposed to radiation (23); and Wojewodzka et al. reported increased DNA damage in those who were subject to occupational exposure to radiation (24). Bozkurt et al. investigated sister chromatid exchanges in 16 nuclear medicine physicians who occupationally exposed to low doses of I-131 and Tc-99m and found that statistically significant higher difference in SCE frequencies which indicates the possibility of genotoxicity (25). Differently, Erol et al. found that SCE frequencies are not significantly affected in invasive cardiology laboratory workers who are occupationally exposed to ionizing radiation, although some degree of reversible chromosomal aberrations appear after exposure and disappear at the end of two month non-exposure period (26). In similar studies to our present study, Garaj-Vrhovac and Kopjar (13) and Martinez et al. (27) assessed DNA damage in radiology personnel who were exposed to IR, and found significantly increased DNA damage compared to the control group. Garaj-Vrhovac and Kopjar did not find any association of smoking habit or gender with the damage. Our results and the related literature indicate that radiation workers carry greater risk towards IR exposure and its adverse effects. Besides DNA damage, many other studies reported chromosome aberrations (CA) and sister chromatid exchanges (SCE). Zakeri and Hirobe used CA analysis, cytokinesis-block micronucleus (MN) assay biological indicators of ionizing radiation exposure in different types of radiology personnel. Occupational dosimetry records were also collected by the researchers and they found significantly higher frequencies of CAs and MN in all exposed groups than in the controls (6). Dias et al. also found significantly higher MN formation in the occupationally IR exposed group and Bozkurt et al. found statistically significant difference between SCE frequencies of occupationally IR exposed and non-exposed groups (25, 28).

In their study with mice and rats, Ueno et al. found that radiation caused varying degrees of injury in different organs, and they stated that repair of the damage might also be at varying speeds (29). This suggests that DNA damage may occur with different rates at different tissues and organs. Therefore, it would be better if more specific studies were done to evaluate difference between different tissues and radiation sources. This well-established risk should be considered thoroughly by both the employees and the employers, and all necessary measures should be taken.

Although the mutagenic and carcinogenic effects of smoking are well-established, Hoffmann and Speit stated that neither they nor other researchers could completely reveal this effect using comet assay. They compared individuals who smoked more than 20 cigarettes a day with those who never smoked in detail using several methods. Despite their efforts, they could not find a significant effect of smoking on DNA damage

(30). In a meta-analysis including 38 studies, Hoffmann et al. stated that smoking had effects on DNA damage but there were contradicting study results, and they proposed that this might have been related to not using computer software for assessment of DNA damage, and also to limited sample size (31). Similar to previous studies, in our study, we found no additional DNA damage between comparison of values of smokers and non-smokers. Of course, radiation may be masking the effects of smoking. Smoking certainly has well-known adverse effects but in order to interpret the results better, more comprehensive studies may be beneficial in order to demonstrate additional DNA damage effects of smoking.

Conclusion

Consequently, IR certainly have an effect on DNA of radiology personnel even despite various precautions. This findings supports the previously reported data. Sufficient precautions could still not be taken on behalf of health professionals whom working to make our lives healthier. Making the work environment healthier and safer place, of course, has great significance, but worker's healthiness in a work environment is not only important for worker but also for the other people that the personnel serves. Reducing the risks in work environment would return as increased quality of the health care (1). For exposed personnel, who can conveniently be categorized in high risk group in terms of health, all necessary personal and institutional measures should be taken without any monetary doubt. Additionally, due to the existence of many studies showing that DNA damage occurs even at low dose radiation exposure, we think that it should be a legal obligation to monitor the DNA damage of the personnel working in radiation-related works as a standard.

As a result, there is need for appropriate equipment, continuous observation of health, employment of sufficient number of personnel and periodic audit of work pattern and output to minimize radiation exposure (32).

Abstract of this study was presented as a poster at the 14. National Medical Biology and Genetics Congress in 27-30 October 2015 held in Fethiye / Turkey and was included in the abstract book.

References

1. Parlar S. Sağlık Çalışanlarında Göz Ardı Edilen Bir Durum: Sağlıklı Çalışma Ortamı. TAF Preventive Medicine Bulletin. 2008;7(6):547-54.
2. Valentin J. The 2007 recommendations of the international commission on radiological protection: Elsevier Oxford; 2007.
3. ICRP. Radiation and your patient: A guide for medical practitioners: International Commission on Radiological Protection; 2001 [Available from: http://www.icrp.org/docs/Rad_for_GP_for_web.pdf].
4. IAEA. Occupational Radiation Protection General Safety Guide GSG-7. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2018. 335 p.
5. Al-Abdulsalam A, Brindhaban A. Occupational radiation

exposure among the staff of departments of nuclear medicine and diagnostic radiology in Kuwait. *Medical Principles and Practice*. 2014;23(2):129-33.

6. Zakeri F, Hirobe T. A cytogenetic approach to the effects of low levels of ionizing radiations on occupationally exposed individuals. *European journal of radiology*. 2010;73(1):191-5.

7. Thompson LH. Recognition, signaling, and repair of DNA double-strand breaks produced by ionizing radiation in mammalian cells: the molecular choreography. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2012;751(2):158-246.

8. Engin AB, Ergun MA, Yurtcu E, Kan D, Sahin G. Effect of ionizing radiation on the pteridine metabolic pathway and evaluation of its cytotoxicity in exposed hospital staff. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2005;585(1):184-92.

9. Kaya A. İyonize Radyasyonun Siyolojik Etkileri. *Dicle Tıp Dergisi (Journal of Medical School)*. 2002;100(29):3.

10. Olive PL. The role of DNA single-and double-strand breaks in cell killing by ionizing radiation. *Radiat Res*. 1998;150(5s):S42-S51.

11. Thompson L, Limoli C. Origin, recognition, signaling, and repair of DNA double-strand breaks in mammalian cells. In: *Madame Curie Bioscience Database [Internet]*: Plenum, New York, NY; 2003 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6555/>].

12. Collins AR. The comet assay for DNA damage and repair. *Molecular biotechnology*. 2004;26(3):249-61.

13. Garaj-Vrhovac V, Kopjar N. The alkaline Comet assay as biomarker in assessment of DNA damage in medical personnel occupationally exposed to ionizing radiation. *Mutagenesis*. 2003;18(3):265-71.

14. Dinçer Y, Kankaya S. DNA hasarının belirlenmesinde Comet assay. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2010;30(4):1365-73.

15. Dusinska M, Collins AR. The comet assay in human biomonitoring: gene–environment interactions. *Mutagenesis*. 2008;23(3):191-205.

16. Anderson D, Dhawan A, Laubenthal J. The comet assay in human biomonitoring. *Genotoxicity Assessment: Methods and Protocols*. 2013:347-62.

17. Cemeli E, Baumgartner A, Anderson D. Antioxidants and the Comet assay. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2009;681(1):51-67.

18. Gyori BM, Venkatachalam G, Thiagarajan P, Hsu D, Clement M-V. OpenComet: An automated tool for comet assay image analysis. *Redox biology*. 2014;2:457-65.

19. Hızarcı S. Radyasyon Kaynakları ve Radyasyondan Korunma Ankara: Radyasyon Sağlığı ve Güvenliği Dairesi-Turkish Atomic Energy Authority; 2010 [Available from: http://www.cygm.gov.tr/CYGM/Files/Guncelbelgeler/Radyasyon_olcum_sunum.pdf].

20. Bedir A, Bilgici B, Yurdakul Z, Gürsel BŞ, Alvrur A. DNA Hasarı Analizinde μ -Fadu ve Comet Yöntemlerinin Karşılaştırılması. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2004;2(3):97-103.

21. Wang Y, Xu C, Du LQ, Cao J, Liu JX, Su X, et al. Evaluation of the Comet Assay for Assessing the Dose-Response Relationship of DNA Damage Induced by Ionizing Radiation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013;14(11):22449-61.

22. Vellingiri B, Shanmugam S, Subramaniam MD, Balasubramanian B, Meyyazhagan A, Alagamuthu K, et al. Cytogenetic endpoints and Xenobiotic gene polymorphism in lymphocytes of hospital workers chronically exposed to ionizing radiation in Cardiology, Radiology and Orthopedic Laboratories. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2014;100:266-74.

23. Ünder Ü, Zorlu AF, Basaran N. Use of the alkaline comet assay to monitor DNA damage in technicians exposed to low-dose radiation. *Journal of occupational and environmental medicine*. 1999;41(8):693-8.

24. Wojewódzka M, Kruszewski M, Iwaneńko T, Collins AR, Szumiel I. Application of the comet assay for monitoring DNA damage in workers exposed to chronic low-dose irradiation: I. Strand breakage. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 1998;416(1):21-35.

25. Bozkurt G, Yuksel M, Karabogaz G, Sut N, Savran FO, Palanduz S, et al. Sister chromatid exchanges in lymphocytes of nuclear medicine physicians. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2003;535(2):205-13.

26. Erol MK, Oztas S, Bozkurt E, Karakelleoglu S. Sister chromatid exchange analysis and chromosoma aberration studies in interventional cardiology laboratory workers. *Jpn Heart J*. 2002;43(2):159-66.

27. Martinez A, Coleman M, Romero-Talamas CA, Frias S. An assessment of immediate DNA damage to occupationally exposed workers to low dose ionizing radiation by using the comet assay. *Revista De Investigacion Clinica-Clinical and Translational Investigation*. 2010;62(1):23-30.

28. Dias FL, Antunes LM, Rezende PA, Carvalho FE, Silva CM, Matheus JM, et al. Cytogenetic analysis in lymphocytes from workers occupationally exposed to low levels of ionizing radiation. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2007;23(2):228-33.

29. Ueno S, Kashimoto T, Susa N, Natsume H, Toya M, Ito N, et al. Assessment of DNA damage in multiple organs of mice after whole body X-irradiation using the comet assay. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2007;634(1):135-45.

30. Hoffmann H, Speit G. Assessment of DNA damage in peripheral blood of heavy smokers with the comet assay and the micronucleus test. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2005;581(1):105-14.

31. Hoffmann H, Högel J, Speit G. The effect of smoking on DNA effects in the comet assay: a meta-analysis. *Mutagenesis*. 2005;20(6):455-66.

32. Okeji MC, Anakwue AM, Agwuna K. Radiation exposure from diagnostic radiography: an assessment of X-ray beam collimation practice in some Nigerian Hospitals. *Internet Journal of Medical Update-EJOURNAL*. 2010;5(2).



Genç Erişkinlerde Ayak Bileği Hareket Açıklığı, Kas Kuvveti ve Denge Arasındaki İlişki

The Relationship Between Ankle Range Of Motion, Muscle Strength and Balance In Young Adults

Murat Tomruk¹, Melda Soysal Tomruk¹, Emrullah Alkan², Nihal Gelecek³

¹Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Burdur, Türkiye.

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, Türkiye.

³Dokuz Eylül Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, İzmir, Türkiye.

Özet

Amaç: Ayak bileği eklemının yeterli hareket açıklığına sahip olması ve ayak bileği çevresindeki kasların düzgün çalışmasının dengenin sağlanması ve düşmelerin önlenmesi açısından önemli olduğu öne sürülmektedir. Çalışmanın amacı sağlıklı genç erişkinlerde ayak bileği hareket açıklığı, kas kuvveti ve denge arasındaki ilişkileri incelemek ve ek olarak statik ve dinamik dengeyi belirleyen ayak bileği ile ilişkili faktörleri tespit etmektir.

Materyal-Metot: Tanımlayıcı tipte olan çalışmaya 94 sağlıklı genç erişkin alındı. Bireylerin statik ve dinamik dengesi Biodex Denge Sistemi kullanılarak Duyusal Etkileşimli Denge (DED) Testi ve Kararlılık Sınırları Testi (KST) ile değerlendirildi. Dorsifleksiyon hareket açıklığı Ayak Yerde Öne Hamle (AYÖH) Testi ile, dorsifleksör kas kuvveti (DFKK) elle tutulur dinamometre ile ölçüldü. Değişkenler arasındaki ilişkinin analizi için Spearman Korelasyon Analizi, dengeyi belirleyen faktörlerin tespiti için doğrusal regresyon analizi yapıldı.

Bulgular: Sol AYÖH ile DED testi sonuçlarından Gözler Kapalı Sert Zemin Salınım İndeksi (SZ Sİ) arasında pozitif yönde, düşük güçte korelasyon bulundu ($p=0.038$, $r=0.214$). KST skoru ile ise hiçbir değişken arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$). Regresyon analizi sonuçlarına göre Gözler Açık SZ Sİ'nin tek anlamlı belirleyicisinin sol DFKK olduğu görüldü ($p=0.047$, varyasyonun %4'ü).

Sonuç: Genç erişkinlerde dorsifleksiyon hareket açıklığı ile gözler açık sert zemin statik denge arasında negatif yönde anlamlı ilişki bulunmaktadır. Çalışmada statik dengenin tek belirleyicisinin sol DFKK olduğu görülmüş, ancak kas kuvveti varyasyonun %4 gibi oldukça düşük bir kısmını açıklamıştır.

Anahtar kelimeler: Denge, Ayak Bileği, Kas Kuvveti, Hareket Açıklığı, Genç Erişkin.

Abstract

Objective: It has been proposed that sufficient range of motion in ankle joint and proper functioning of muscles surrounding ankle are essential for maintaining balance and preventing falls. The aim of the study was to investigate the relationships between ankle range of motion, muscle strength and balance, and to determine ankle-related predictors of both static and dynamic balance in healthy young adults.

Material-Method: 94 healthy young adults were included in this descriptive study. Static and dynamic balance of individuals were assessed using Clinical Test of Sensory Interaction of Balance (CTSIB) and Limits of Stability Test (LOST) of Biodex Balance System, respectively. Dorsiflexion range of motion and dorsiflexor muscle strength (DFMS) were assessed using Weight Bearing Lunge (WBL) Test and hand-held dynamometer, respectively. Spearman Correlation Analysis was used to analyze the relationships among variables, and linear regression analysis was performed to determine predictors of balance.

Results: A positive, weak correlation was found between left WBL and Eyes Closed Firm Surface Sway Index (FS SI) of CTSIB ($p=0.038$, $r=0.214$). No significant relation was found between LOST score and any variables ($p>0.05$). Results of regression analyses showed that only left DFMS was significant predictor of the Eyes Open FS SI ($p=0.047$, 4% of variance).

Conclusions: There is a significant negative relationship between dorsiflexion range of motion and static balance in eyes open firm surface condition in young adults. The only significant predictor of static balance was left DFMS. Nevertheless, muscle strength accounted for only 4 % of the variance, which is a quite low proportion.

Keywords: Postural Balance, Ankle, Muscle Strength, Range of Motion, Young Adult.

Giriş

Denge, vücudun ağırlık merkezini destek yüzeyi içinde tutabilme ve stabil vücut dizilimi ve postürünü koruyabilme yeteneğidir (1). Vücudu yerçekimine göre dengede tutabilmek için duysal ve motor sistemlerin bir arada etkileşimi gerekir

(2). Denge yeteneği, vücudun hareketine göre fizyolojik olarak ikiye ayrılır: statik ve dinamik denge. Statik denge ayakta dik duruş ve oturma sırasında yer çekimine karşı sabit pozisyonun devam ettirilebilmesidir. Dinamik denge ise yürüme ve oturmadan ayağa kalkma gibi aktiviteler sırasında

destek yüzeyinin hareket ettiği anlarda vücudun stabilize edilmesidir (3).

İnsanlarda vücudun ağırlık merkezi göreceli olarak yüksekte olduğundan hem dinamik hem de statik denge yeteneği önemli miktarda enerji harcaması ve de yüksek düzeyde motor kontrol becerisi gerektirir (4). Dik postürün sağlanabilmesi için yeterli düzeyde kas kuvveti gerekir. Özellikle ayak bileği ve diz çevresindeki alt ekstremitte kaslarının düzgün bir şekilde çalışması, postüral stabilitenin sağlanması ve düşmelerin önlenmesi için önemlidir (5).

Dengenin sağlanmasında bir diğer önemli unsur ayak bileği eklemının hareket açıklığıdır. Ayak-ayak bileği kompleksi, vücudun yerle temas eden tek bölümüdür ve denge çoğunlukla ayak bileği eklemında kontrol edilir (6, 7). Ayak bileği eklemının yeterli hareket açıklığı ve esnekliğe sahip olması yürüme, koşma, merdiven çıkma ve çömelme gibi dinamik denge gerektiren fonksiyonel aktivitelerin yerine getirilmesi için oldukça önemlidir (7). Özellikle dorsifleksiyon yönündeki hareket kısıtlılığın ayak bileği burkulması riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir (8).

Yaşla birlikte denge yeteneği azaldığından düşme sıklığı artmakta, bu da yaşlı bireyler için ciddi bir morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır (9). Bu sebeple dengeyi etkileyen faktörleri araştıran çalışmaların çoğu yaşlı bireylerde yapılmıştır (7, 10-12). Genç bireylerde denge üzerine yapılan çalışmalar ise daha çok ayak bileği yaralanması olan (burkulma, instabilite vb.) hastalara odaklanmış (13, 14), sağlıklı bireylerde denge ile ayak bileği hareket açıklığı ve kas kuvveti arasındaki ilişki yeterince araştırılmamıştır. Çalışmanın ana amacı sağlıklı genç erişkinlerde ayak bileği hareket açıklığı, kas kuvveti ve denge arasındaki ilişkileri incelemek, ikincil amacı ise statik ve dinamik dengeyi belirleyen ayak bileği ile ilişkili faktörleri tespit etmektir.

Materyal-Metot

Araştırma tanımlayıcı tipte bir araştırma olup, Mart ve Ağustos 2018 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi'nin Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Lisans Programı'nda öğrenim gören üniversite öğrencilerinde yapıldı. Çalışmaya 18-35 yaş arasında olan sağlıklı bireyler alındı. Herhangi bir nörolojik, kas-iskelet sistemi ya da vasküler hastalığı olan bireyler, alt ekstremitelerinin herhangi bir bölgesinde cerrahi operasyon geçirmiş olan bireyler, ayak deformitesi ve pes planusu olan bireyler çalışmadan dışlandı. Ayrıca düzenli egzersiz ve sportif aktivite yapan bireylerin kas kuvveti ve eklem hareket açıklığı daha fazla olup grubun homojenliğini bozabileceğinden, düzenli egzersiz ve sportif alışkanlığı olan ve son 6 ay içinde herhangi bir düzenli egzersiz programına katılmış olan bireyler de çalışmaya alınmadı.

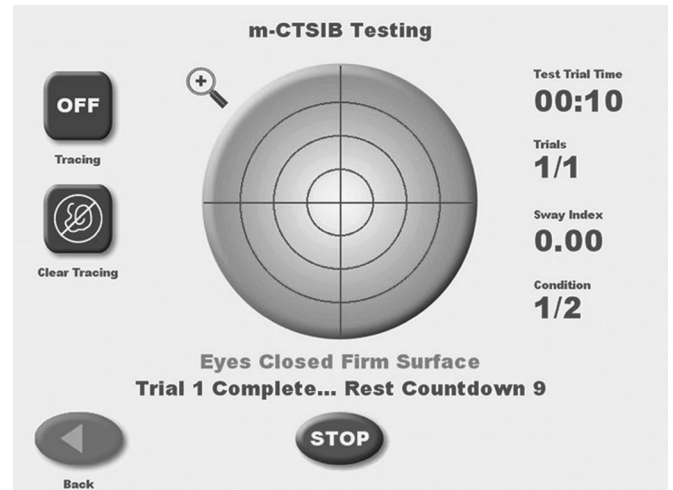
Bireylerin ölçümü yerel üniversitenin Fizyoterapi ve Rehabilitasyon okulunun Denge ve Yürüme Analizi Laboratuvarında yapıldı. Bireylerin tümü hafta içi günlerde, 12.30-13.30 saatleri arasında ölçüldü. Laboratuvarın oda sıcaklığı, ölçümler boyunca 23°C'ye sabitlendi. Tüm ölçümler aynı araştırmacı tarafından yapıldı.

Çalışma, 1975 Helsinki Deklarasyonu'nun 2000 yılında revize edilen İnsan Deneyleri Komitesi'nin etik standartlarına uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışmanın etik kurul onayı, ilgili üniversitenin Etik Kurulu'ndan, 01.03.2018 tarih ve 3835-GOA protokol numaralı 2018/06-17 karar numarası ile alındı. Araştırmaya alınmadan önce tüm bireylere araştırma hakkında sözlü ve yazılı bilgi verildi ve "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" imzalatılıp, katılımcıların onamaları alındı.

Veri Toplama Araçları

Statik Denge

Statik denge, Biodex Denge Sistemi (12.1" Display 115 VAC) içinde yer alan "Duyusal Etkileşimli Denge (DED) Testi" ile değerlendirildi. DED testi dört farklı duyuşal koşulda ayakta dik durma yeteneği hakkında veri sağlar. Bu koşullar; (I) Gözler açık, sert zemin (GA-SZ), (II) Gözler kapalı, sert zemin (GK-SZ), (III) Gözler açık, yumuşak zemin (GA-YZ) ve (IV) Gözler kapalı, yumuşak zemin (GK-YZ)'dir. Test sırasında denge sisteminin platformu sabittir ve bireyin platforma çıplak ayakla çıkması ve test boyunca yandaki barlara tutunmaması istenir. Testten önce bireyin platform üzerindeki ayak pozisyonu bilgisi cihaza harf, sayı ve derece olarak girilir ve bireyden cihazın ekranında gördüğü kendi ağırlık merkezini ekrandaki hedefin merkezinde tutması istenir (Şekil 1). Her koşul 30 saniye sürer. Koşullar arası 10 saniyelik dinlenme periyotları bulunur. Yumuşak zemindeki koşullar için cihazın sünger yastıkçığı, hastanın ayakları ile platform arasında konur. Sistem, test bitiminde her koşul için ayrı olmak üzere bir Salınım İndeksi (Sİ) değeri verir. Sıfıra yakın değerler daha az salınım olduğunu, dolayısıyla daha iyi statik dengeyi gösterir.



Şekil 1. Duyusal Etkileşim Denge Testi Ekranı (Biodex Denge Sistemi)

m-CTSIB testing: Duyusal Etkileşimi Denge Testi, Tracing (OFF): Takip (KAPALI), Clear Tracing: Takibi Temizle, Test Trial Time (00:10): Test Deneme Süresi (00:10), Trials (1/1): Denemeler (1/1), Sway Index (0.00): Salınım İndeksi (0.00), Condition (1/2): Koşul (1/2), Eyes Closed Firm Surface: Gözler Kapalı Sert Zemin, Trial 1 Complete: Deneme 1 Tamamlandı, Rest Countdown (9): Dinlenme Geri Sayım (9), Back: Geri, STOP: DURDUR.

Dinamik Denge

Dinamik denge, Biodex Denge Sistemi (12.1" Display 115 VAC) içinde yer alan "Kararlılık Sınırları Testi (KST)" ile değerlendirildi. Kararlılık sınırları kişinin dengesini kaybetmeden ve adım almadan herhangi bir yöne istemli olarak gidebildiği maksimum mesafe olarak tanımlanır. Temel olarak kişinin destek yüzeyi sınırlarının dışına çıktığı ağırlık merkezini ne kadar iyi kontrol edebildiğini gösterir. Test sırasında denge sisteminin platformu sabittir ve bireyin platforma çıplak ayakla çıkması ve test boyunca yandaki barlara tutunmaması istenir. Testten önce bireyin platform üzerindeki ayak pozisyonu bilgisi cihaza harf, sayı ve derece olarak girilir. Kişiler kendi ağırlık merkezlerini ekranda siyah nokta olarak görür. Test gerçekleşirken ayakların yerden kesilmemesi, dizlerin bükülmemesi ve siyah noktayı istenen yöne hareket ettirmek için gövde hareketlerinin kullanılması gerektiği anlatılır. Testte farklı yönlerde sekiz (ön, arka, sağ, sol, sağ-ön, sol-ön, sağ-arka, sol-arka) ve ortada bir olmak üzere ekranda görülen dokuz hedef vardır. Testte ortadaki hedeften başlanır, sonrasında diğer hedefler rasgele yanıp söner (Şekil 2). Kişi ağırlık merkezini temsil eden siyah noktayı yanıp sönen hedeflere en kısa sürede ve en az sapma ile yönelerek testi tamamlamaya çalışır. Test üç tekrarlı yapılıp ve ortalama skor kaydedilir. Test skoru ile nöromusküler kontrol doğru orantılı olduğundan yüksek skor daha iyi dengeyi gösterir.

Biodex Denge Sistemi'nin statik ve dinamik dengeyi ölçmede geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (15, 16).



Şekil 2. Kararlılık Sınırları Testi Ekranı (Biodex Denge Sistemi) Limits of Stability Testing: Kararlılık Sınırları Testi, Test Trial Time (0:20): Test Deneme Süresi (0:20), Platform Setting (8): Platform Ayarı (8), Stance (Both): Duruş (Her ikisi), Skill Level: Beceri Düzeyi, Score (1.7): Skor (1.7), Tracing (OFF): Takip (KAPALI), Clear Tracing: Takibi Temizle, Press START to Release Platform: Platformu Serbestleştirmek için BAŞLATMA'ya Basın. Back: Geri, More Options: Daha Fazla Seçenek, Home: Anasayfa

Ayak Bileği Hareket Açıklığı

Ayak bileği eklemının hareket açıklığı olarak dorsifleksiyon hareket açıklığı baz alındı ve Ayak Yerde Öne Hamle (AYÖH) testi ile değerlendirildi. Testte ilk olarak hasta duvar karşısında ayakta pozisyonlandı. Ölçülecek ayağın ikinci parmağı ve topuk ile dizin orta noktası duvara dik olacak şekilde ayarlandı. Ardından hastadan topuğunu yerden kaldırmadan öne hamle yaparak dizini duvara değdirmesi istendi. Hastanın topuğunu kaldırmadan dizini duvara değdirebildiği en uzak mesafe belirlendi. İkinci parmağın ucu ile duvar arasındaki mesafe cm cinsinden ölçüldü. Üç deneme yapıldı ve ortalama değer analiz için kaydedildi. AYÖH testi DFHA'yı ölçmede geçerli ve güvenilir bir testtir (17).

Dorsifleksör Kas Kuvveti

Dorsifleksör (DF) kas kuvveti, elle tutulur dinamometre (Lafayette Hand Held Dynamometer, Model 01165) ile ölçüldü. Hastadan yerden 100 cm yüksekte olan yatağa oturması ve kalça ve diz eklemi 90 derece olacak biçimde ayaklarını sarkıtması istendi. Testten önce hem ısınma hem de hastaya hareketi öğretme amacıyla birkaç kez dirençsiz olarak ayak bileği dorsifleksiyonu hareketi yaptırıldı. Ardından hastadan ayak bileğini yapabildiği en üst sınıra kadar dorsifleksiyona getirmesi ve bu açıda tutması istendi. Bu pozisyonda elle tutulur dinamometre metatars başlarının dorsaline gelecek şekilde yerleştirildi ve hastadan kas gücünü dereceli olarak maksimuma kadar artırması ve dinamometreye karşı en az 6 saniye tutması istendi. Üç ölçüm yapıldı, ölçümler arasında ikişer dakikalık dinlenmeler verildi. Üç ölçümün en yüksek değeri analiz için kg cinsinden kaydedildi. Elle tutulur dinamometrenin dorsifleksör kas kuvvetini ölçmede geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (18).

Demografik ve Klinik Özellikler

Bireylerin yaşı, cinsi, vücut ağırlığı, boy uzunluğu, beden kütle indeksi (BKİ), dominant alt ekstremitesi ve özgeçmişine ait bilgiler sorgulanıp veri kayıt formuna kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin analizi için "IBM SPSS 25.0 for Windows (International Business Machines Statistical Package for the Social Sciences Inc; Chicago, IL, ABD)" programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun tespiti için "Shapiro Wilk Testi" kullanıldı. Bazı verilerde normal dağılım görülmediği için parametrik olmayan testler uygulandı. Sayısal veriler ortanca, minimum ve maksimum değerler ve çeyrekler arası uzaklık ile ifade edildi. Kategorik veriler n (%) şeklinde gösterildi. Ölçülen parametreler arası ilişki düzeyini belirlemede Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Korelasyon katsayıları; 0-0,19=çok düşük, 0,20-0,39=düşük, 0,40-0,69=orta, 0,70-0,89=yüksek, 0,90-1,0=çok yüksek korelasyon olarak yorumlandı (19). Çok değişkenli doğrusal regresyon modelleri kullanılarak farklı prediktörlerin statik ve dinamik denge üzerindeki bağımsız etkileri ayrı ayrı incelendi. Model uyumu gerekli rezidüel ve uyum istatistikleri kullanılarak incelendi. Tüm analizlerde p<0,05 (iki yönlü) değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

110 genç erişkin çalışma için tarandı. Alınma ve dışlanma kriterlerine uymayan 16 birey çalışmadan çıkarıldı. Toplamda 94 birey çalışmaya alındı. Bireylerin %52,1'i kadın (n=49), %47,9'u erkekti (n=45). Bireylerin %85,1'i (n=80) sağ dominant, %14,9'u (n=14) sol dominant alt ekstremiteye sahipti. Bireylerin yaş ortancası (min-maks) 22 (19-28), BKİ ortancası 22,3 (16,5-32,1) idi. BKİ'ye göre bireylerin ikisi zayıf, 71'i normal, 18'i hafif şişman, üçü ise birinci derece obezdi. Bireylerin demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Bireylerin demografik ve klinik özellikleri

	Median (min – maks)	Çeyrekler arası uzaklık
Yaş (yıl)	22,0 (19,0 – 28,0)	2,0
BKİ (kg/m ²)	22,3 (16,5 – 32,1)	3,8
AYÖH, sol (cm)	14,0 (7,0 – 34,6)	4,1
AYÖH, sağ (cm)	14,0 (7,5 – 30,6)	4,5
DF kas kuvveti, sol (kg)	28,6 (13,5 – 47,0)	11,7
DF kas kuvveti, sağ (kg)	29,0 (14,0 – 48,6)	9,9
GA-SZ Sİ	0,32 (0,16 – 0,76)	0,13
GK-SZ Sİ	0,74 (0,36 – 2,06)	0,43
GA-YZ Sİ	0,65 (0,00 – 1,51)	0,20
GK-YZ Sİ	2,21 (1,10 – 5,78)	0,59
KST skoru	52,0 (22,0 – 79,0)	13,5

BKİ Beden Kütle İndeksi, AYÖH Ayak yerde öne hamle, DF Dorsifleksör, GA-SZ Sİ Gözler Açık Sert Zemin Salınım İndeksi, GK-SZ Sİ Gözler Kapalı Sert Zemin Salınım İndeksi, GA-YZ Sİ Gözler Açık Yumuşak Zemin Salınım İndeksi, GK-YZ Sİ Gözler Kapalı Yumuşak Zemin Salınım İndeksi, KST Kararlılık Sınırları Testi

Tablo 2. Bireylerin değerlendirme parametreleri arasındaki ilişki

	BKİ	AYÖH, sol	AYÖH, sağ	DF kas kuvveti, sol	DF kas kuvveti, sağ	GA-SZ Sİ	GK-SZ Sİ	GA-YZ Sİ	GK-YZ Sİ	KST skoru
Yaş	r=0,127 p=0,221	r=0,077 p=0,460	r=0,082 p=0,433	r=0,044 p=0,674	r=-0,006 p=0,952	r=-0,136 p=0,190	r=0,051 p=0,623	r=0,153 p=0,142	r=-0,199 p=0,055	r=-0,055 p=0,598
BKİ	-	r=0,214 p=0,038*	r=0,209 p=0,043*	r=0,276 p=0,007*	r=0,368 p<0,001*	r=0,022 p=0,835	r=0,151 p=0,147	r=0,035 p=0,741	r=-0,148 p=0,155	r=0,018 p=0,863
AYÖH, sol	-	-	r=0,941 p<0,001*	r=0,119 p=0,253	r=0,177 p=0,089	r=-0,001 p=0,995	r=0,212 p=0,040*	r=-0,023 p=0,823	r=0,079 p=0,447	r=0,092 p=0,377
AYÖH, sağ	-	-	-	r=0,157 p=0,131	r=0,193 p=0,063	r=-0,007 p=0,946	r=0,158 p=0,129	r=0,048 p=0,646	r=0,067 p=0,520	r=0,089 p=0,393
DF kas kuvveti, sol	-	-	-	-	r=0,901 p<0,001*	r=-0,123 p=0,239	r=0,021 p=0,843	r=-0,117 p=0,262	r=-0,159 p=0,125	r=-0,090 p=0,390
DF kas kuvveti, sağ	-	-	-	-	-	r=-0,098 p=0,348	r=0,024 p=0,815	r=-0,093 p=0,372	r=-0,129 p=0,215	r=0,103 p=0,323
GA-SZ Sİ	-	-	-	-	-	-	r=0,378 p<0,001*	r=0,276 p=0,007*	r=0,035 p=0,737	r=-0,090 p=0,390
GK-SZ Sİ	-	-	-	-	-	-	-	r=0,188 p=0,069	r=0,160 p=0,006*	r=-0,184 p=0,076
GA-YZ Sİ	-	-	-	-	-	-	-	-	r=0,088 p=0,401	r=-0,134 p=0,199
GK-YZ Sİ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	r=-0,087 p=0,402
KST skoru	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

BKİ Beden Kütle İndeksi, AYÖH Ayak yerde öne hamle, DF Dorsifleksör, Sİ, GA-SZ Sİ Gözler Açık Sert Zemin Salınım İndeksi, GK-SZ Sİ Gözler Kapalı Sert Zemin Salınım İndeksi, GA-YZ Sİ Gözler Açık Yumuşak Zemin Salınım İndeksi, GK-YZ Sİ Gözler Kapalı Yumuşak Zemin Salınım İndeksi, KST Kararlılık Sınırları Testi, *p<0,05, Spearman Korelasyon Analizi.

Bireylerin BKİ ile sağ AYÖH, sol AYÖH, sağ DF kas kuvveti ve sol DF kas kuvveti arasında pozitif yönde, düşük güçte anlamlı ilişkilerin olduğu görüldü. Dorsifleksiyon hareket açıklığı sonuçlarından sol AYÖH, GK-SZ Sİ ile pozitif yönde, düşük güçte anlamlı korelasyon gösterdi. Dinamik denge ölçümü olan KST skoru ile ise hiçbir değişken arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Bireylerin değerlendirme parametreleri arasındaki ilişki Tablo 2'de gösterilmiştir.

Doğrusal regresyon modeli, statik denge için elde edilen dört koşuldan yalnızca GA-SZ Sİ değeri için oluşturulabildi. Bağımlı değişkenin GA-SZ Sİ olduğu modelde prediktör değişkenleri ise BKİ, sol AYÖH, sağ AYÖH, sol DF kas kuvveti ve sağ DF kas kuvveti olarak analiz gerçekleştirildi. Backward yöntemi seçilerek yapılan analiz sonrası beş basamaklı model oluştu. Son basamakta GA-SZ Sİ'nin anlamlı prediktörü olarak yalnızca sol DF kas kuvveti değişkeni bulundu (p=0,047). Sol DF kas kuvveti, GA-SZ Sİ'deki varyasyonun %4'ünü açıklamaktaydı. Sonuç olarak elde edilen regresyon denklemi:

GA-SZ Sİ=0,434-0,03 x sol DF kas kuvveti olarak belirlendi (Tablo 3).

Tablo 3. GA-SZ Sİ için doğrusal regresyon analizi

Değişkenler	R	R ²	Regresyon Katsayısı (B)	Standardize regresyon katsayısı (Beta)	p
Sabit			0,434		<0,001
DF kas kuvveti, sol (kg)	0,206	0,042	-0,03	-0,206	0,047

GA-SZ Sİ Gözler Açık Sert Zemin Salınım İndeksi, DF Dorsifleksör

Dinamik denge için oluşturulan doğrusal regresyon modelinde ise bağımlı değişken KST skoru, prediktör değişkenleri ise BKİ, sol AYÖH, sağ AYÖH, sol DF kas kuvveti ve sağ DF kas kuvveti olarak analiz gerçekleştirildi. Backward yöntemi seçilerek yapılan analiz sonrası altı basamaklı model oluşturu ancak modele dahil edilen hiçbir parametre son basamakta anlamlı prediktör olarak yer almadı.

Tartışma

Çalışmanın sonuçlarına göre genç erişkinlerde dorsifleksiyon hareket açıklığı ile gözler açık sert zemin statik denge arasında ters yönde anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur. Dinamik denge parametreleri ile ise hem dorsifleksiyon hareket açıklığı hem de dorsifleksör kas kuvveti arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Oluşturulan regresyon analizinde statik dengenin tek belirleyicisinin sol dorsifleksör kas kuvveti olduğu görülmüş, ancak kas kuvvetinin statik dengedeki varyasyonun %4'ü gibi çok düşük bir kısmını açıkladığı dikkat çekmiştir. Ayrıca BKİ ile eklem hareket açıklığı ve kas kuvveti arasında anlamlı ilişki olduğu belirlenmiştir.

Literatürde sağlıklı bireylerde ayak bileği eklem hareket açıklığı ile denge arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların çoğunun geriatrik bireylerde yapıldığı göze çarpmaktadır. Çünkü bazı çalışmalar yaşlı bireylerde ayak bileği çevresindeki bağların kısılmasına bağlı olarak dorsifleksiyonun kısıtlandığını ve bunun da denge yeteneğini azalttığını öne sürmektedir (1, 10, 20, 21). Ancak sonuçlar hala tartışmalıdır. Spink ve ark. dorsifleksiyon açıklığı ile statik denge arasında anlamlı ilişki olmadığını bildirmişlerdir (7). Bok ve ark. ise yaşlı bireylerde ayak bileği açıklığı ile denge yeteneği arasında negatif yönde ilişki olduğunu bulmuş, dorsifleksiyon açıklığı arttıkça salınımların arttığını, yani dengenin kötüleştiğini bildirmişlerdir (22). Öte yandan Mecagni ve ark. ise 65-87 yaş arasındaki kadınlarda ayak bileği açıklıkları ile denge yeteneği arasındaki ilişkileri araştırmış, denge ile en güçlü korelasyonların sırasıyla inversiyon, dorsifleksiyon ve plantarfleksiyon arasında olduğunu belirtmişler ve aralarında pozitif ilişkiler bulmuşlardır (10). Yani Bok ve ark.'nın bulgusunun aksine hareket açıklıkları arttıkça denge iyileşmiştir (10).

Konu hakkında genç erişkinlerde yapılan az sayıda çalışmanın birinde dorsifleksiyon açıklığı ile statik denge arasında anlamlı ilişki olmadığı bulunmuştur (22). Kim ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise denge ile hem dorsifleksiyon hem de plantarfleksiyon arasındaki ilişki incelenmiş, dengenin yalnızca plantarfleksiyon açıklığı ile ilişkili olduğu ancak bu ilişkinin negatif yönlü olduğu bulunmuştur. Yani plantarfleksiyon açısı arttıkça dengenin kötüleştiği bildirilmiştir (23).

Çalışmamızda statik denge ile ayak bileği eklem hareket açıklığı arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Gözler kapalı sert zemindeki statik denge, sol ayak dorsifleksiyon açısıyla negatif yönde ilişkili bulunmuştur. Yani dorsifleksiyon açısı arttıkça gözler kapalı statik denge azalmaktadır. Ayak bileğinde eklem hareket açıklığının fazla olması genel eklem laksitesinin bir göstergesi olabilir. Genel eklem laksitesi olan bireylerde diz ve ayak bileğindeki reseptörlerden gelen

proprioseptif sinyallerin azaldığı ve dengenin olumsuz yönde etkilendiği bilinmektedir (24-26). Eklem stabilizasyonunu zorlaştıran hipermobilité, özellikle gözü kapalı yapılan yani proprioseptif ve vestibuler sistemden gelen duysal girdiye daha fazla ihtiyaç duyan dengeyi olumsuz etkilemiş olabilir. Literatürdeki iki çalışma da bulgumuzu destekler şekilde eklem hareketinin kısıtlı olduğu durumlarda açıklık ile denge arasında pozitif ilişki olduğunu ancak hareket açıklığının çok fazla olduğu durumlarda eklem bozulan stabilizasyonu nedeniyle bu ilişkinin negatif olduğunu bildirmişlerdir (20, 21).

Öte yandan çalışmamızda statik denge ile ilişkili bulunan eklem hareket açıklığının yalnızca sol ayağına olması, ekstremité dominantlığı ile ilgili olabilir. Literatürdeki çalışmalar non-dominant ayağın statik dengede daha üstün performans gösterdiğini bildirmişlerdir (27). Çalışmamızda bireylerin çoğunun sol non-dominant (%85,1) olduğu göz önünde bulundurulduğunda, sol ayak eklem hareket açıklığının statik denge ile ilişkili bulunmuş olması literatürdeki bulgular ile örtüşmektedir.

Literatürde kas kuvveti ile denge arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları yaş popülasyonuna göre farklılık göstermektedir. Yaşlı bireylerde yapılan çalışmaların sonuçlarının nispeten tutarlı olduğu görülmekte, alt ekstremité kas kuvveti ile denge yeteneğinin pozitif ilişkili olduğu bildirilmektedir (28). Yaşlılarda ayak bileği kas kuvvetinin düşük olmasının postüral salınımları artırdığı ve dengeyi kötüleştirdiği öne sürülmektedir (28). Genç erişkinlerde yapılan az sayıda çalışmada ise farklı sonuçlar bulunmaktadır. Kim ve ark. hem plantar hem de dorsifleksör kas kuvvetinin denge yeteneği ile pozitif ilişkili olduğunu, kas kuvveti arttıkça dengenin de iyileştiğini bildirmişlerdir (23). Handrigan ve ark. da diz ekstansör kas kuvvetinin statik denge üzerinde minimal etkisi olduğunu bulmuşlardır (29). Öte yandan Muehlbauer ve ark.'nın yaptığı çalışmada kas kuvveti ile statik ve dinamik denge arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür (30). 2015 yılında yapılan bir sistematik derlemede de tüm yaş grupları için alt ekstremité kas kuvveti ile statik ve dinamik denge arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. Bu sistematik derlemede alt ekstremité kas kuvveti tanımı için özel bir kas ya da kas grubu seçilmemiş, çalışmaların primer ölçüt olarak bildirdiği kas kuvveti analize alınmıştır. Çalışmanın sonucuna göre genç erişkinlerde alt ekstremité kas kuvveti ile denge arasındaki korelasyonların zayıf olduğu bu nedenle bu nöromusküler bileşenlerin birbirinden bağımsız olarak ele alınması gerektiği bildirilmiştir (31). Çalışmamızda da dorsifleksör kas kuvveti ile hem statik hem de dinamik denge arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür. Bu sonuçlardan yola çıkarak yaşlılar gibi kas kuvvetinin göreceli olarak düşük olduğu bireylerde kuvvet ile denge ilişkili iken, genç erişkinler gibi kas kuvvetinin normal olduğu bireylerde bu iki değişkenin çok da ilişkili olmadığı düşünülebilir.

Çalışmamızda statik dengeyi belirleyen faktörlerin tespiti için yapılan regresyon analizinde yalnızca gözler açık sert zemin denge için model oluşturulabilmiş ve bu koşuldaki dengenin tek belirleyicisinin sol DF kas kuvveti olduğu bulunmuştur. Bu bulgu aslında korelasyon analizi sonuçlarımızla çelişmektedir.

Nitekim kas kuvveti ile statik denge arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür. Ancak kas kuvveti prediktör değişkeni, etkisinin az olacağı tahmin edilse de, yine de regresyon modeline katılmıştır. Sonuç beklenildiği gibidir. Sol DF kas kuvveti statik dengedeki varyasyonun yalnızca %4'ü gibi oldukça düşük bir oranını açıklamıştır. Bu sebeplerle, Muehlbauer ve ark.'nın da önerdiği gibi, genç erişkinlerde dorsifleksör kas kuvveti ile statik dengenin birbirinden bağımsız değişkenler olarak ele alınmasının daha doğru olacağını düşünmekteyiz (31). Bu sonuç ayrıca regresyon modeline katılan faktörler dışında muhtemelen çok sayıda farklı faktörün statik dengede rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Her ne kadar ayak bileği çevresi ile ilişkili faktörlerin dengede önemli oranda rol oynadığı bildirilse de, vizüel sistem, vestibüler sistem ve diğer bölgelerle ilişkili faktörlerin dengeyi belirlemedeki rolü göz ardı edilmemelidir (6, 7).

Literatürde BKİ ile denge arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. İki çalışma BKİ ile dinamik dengenin ilişkili olduğunu (32), yüksek BKİ'nin postüral dengeyi sağlamayı zorlaştırdığını bulmuşlardır (32, 33). Benzer biçimde Hue ve ark. da BKİ'si 17,4 ile 63,8 kg/m² arasında değişen 59 erkek ile yaptıkları çalışmada vücut ağırlığının dengenin güçlü bir prediktörü olduğunu, vücut ağırlığındaki artışın dengedeki azalmayla güçlü korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (34). Öte yandan Handrigan ve ark. obezitenin statik dengeyi azalttığı, düşme riski ve düşmeye bağlı yaralanma riskini artırdığı öne sürülmesine rağmen bu bulguların obezite ile doğrudan ilişkili olmadığını vurgulamıştır (29). Çalışmamızda da BKİ ile statik ve dinamik denge arasında ilişki olmadığı görülmüştür. Bulgularımıza benzer şekilde, Hergenroeder ve ark. 120 geriatric bireyle yaptıkları çalışmada bireyleri BKİ'ye göre dört gruba (normal, hafif şişman, obez, ciddi obez) ayırmışlar, ancak gruplar arasında denge açısından fark olmadığını bildirmişlerdir (35). Çalışmamızda BKİ ile eklem hareket açıklığı ve kas kuvveti arasında düşük güçte, pozitif yönde ilişki olduğu görülmüştür. Diğer bir deyişle BKİ arttıkça dorsifleksiyon açıklığı ve dorsifleksör kas kuvveti de artmaktadır. Ancak çalışmamızdaki bireylerin BKİ'si 16,5–32,1 gibi nispeten dar bir aralıkta olduğundan ve birinci derece (30<BKİ<35) obez kategorisinde yalnızca üç birey bulunduğu için BKİ ile ilgili sonuçlarımızın genel popülasyona uyarlanmaması gerekmektedir. Gelecekteki çalışmalar, ikinci ve üçüncü derece obez genç erişkinleri de değerlendirip BKİ ile denge, eklem hareket açıklığı ve kas kuvveti arasındaki ilişkiyi daha net ortaya koyabilir.

Çalışmamızda statik ve dinamik dengeyi değerlendirmede altın standart olarak kabul edilen bilgisayar destekli denge cihazı ile ölçümlerin yapılmış olması, çalışmanın güçlü yanlarından biridir. Bir diğer güçlü yanı ise bireylerin ölçümlerinin her günün aynı saat diliminde, sıcaklığı sabitlenmiş aynı laboratuvarında, aynı araştırmacı tarafından yapılmış olmasıdır. Böylece çevresel faktörler ve ölçen kişi ile ilgili faktörlerin ölçümler üzerindeki etkisi en aza indirgenmiştir. Ayrıca çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla, sağlıklı genç erişkinlerde hem statik hem de dinamik dengeyi belirleyen ayak bileği ile ilgili faktörleri inceleyen ilk çalışmadır.

Ayak bileği çevresindeki reseptörlerden gelen proprioseptif duyunun denge üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (6). Çalışmamızda ise eklem hareket açıklığı değerlendirilmesine rağmen yeniden pozisyonlama hatası gibi testler kullanılarak proprioseptif duyunun değerlendirilmemiş olması, çalışmanın zayıf yanlarından biridir. Çalışmada, literatürdeki çoğu çalışmanın uyguladığı yöntemlerden ve denge ile öne sürülen olası ilişkilerinden köken alınarak dorsifleksiyon hareket açıklığı ve dorsifleksör kas kuvveti değerlendirilmiştir. Ancak bunun yanında plantarfleksör, invertör ve evertör açıklıklar ve kuvvetler de değerlendirilmiş olsaydı, denge ile olan ilişkiler daha kapsamlı analiz edilebilirdi. Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı ise genel eklem laksitesi ya da hipermobilitenin değerlendirilmemiş olmasıdır. Beighton-Horan Eklem mobilite indeksi gibi ölçekler kullanılarak eklem laksitesinin değerlendirilmesi, sonuçların daha nesnel yorumlanması için faydalı olabilirdi.

Sonuç

Genç erişkinlerde dorsifleksiyon hareket açıklığı ile gözler açık sert zemin statik denge arasında negatif yönde anlamlı ilişki bulunmaktadır. Hareket açıklığının fazla olmasının nedeni eklem laksitesi olabileceğinden, bu bireylerde ayak bileği stabilizasyonunu artırmaya yönelik fizyoterapi ve rehabilitasyon yaklaşımları statik dengeyi artırmada etkili olabilir. Öte yandan statik denge gerektiren aktiviteleri sık yapan genç erişkinlerde dorsifleksiyon açıklığını artırma olasılığı olan fizyoterapi yaklaşımları daha dikkatli uygulanmalıdır. Çalışmada dinamik denge ile ise hem ayak bileği hareket açıklığı hem de kas kuvveti arasında ilişki olmadığı görülmüştür. Regresyon analizi sonuçlarına göre statik dengenin tek belirleyicisinin sol dorsifleksör kas kuvveti olduğu belirlenmiş, ancak kas kuvvetinin statik dengedeki varyasyonun %4'ü gibi çok düşük bir kısmını açıkladığı dikkat çekmiştir.

Kaynaklar

1. Horak FB. Clinical measurement of postural control in adults. *Phys Ther.* 1987;67(12):1881-5.
2. Kisner C, Colby LA, Borstad J. *Therapeutic exercise: foundations and techniques*, 6. baskı, Philadelphia: F.A. Davis; 2017.
3. Balci B, Soysal Tomruk M. Denge Eğitimi. In: Gelecek N, editor. *Terapatik Egzersiz Güncel Yaklaşımlar*. İzmir: O'Tıp Kitabevi; 2016. p. 203-21.
4. Gatev P, Thomas S, Kepple T, Hallett M. Feedforward ankle strategy of balance during quiet stance in adults. *J Physiol*, 1999;514(3):915-28.
5. Shumway-Cook A, Wollacott MH. *Motor Control: Theory and Practical Applications*, 2. baskı. Baltimore: Williams and Wilkins Inc.; 2001.
6. Han J, Anson J, Waddington G, Adams R, Liu Y. The role of ankle proprioception for balance control in relation to sports performance and injury. *Biomed Res Int*, 2015:842-4.
7. Spink MJ, Fotohahadi MR, Wee E, Hill KD, Lord SR, Menz HB. Foot and ankle strength, range of motion, posture, and deformity are associated with balance and functional ability in

- older adults. *Arch Phys Med Rehabil*, 2011;92(1):68-75.
8. Pope R, Herbert R, Kirwan J. Effects of ankle dorsiflexion range and pre-exercise calf muscle stretching on injury risk in army recruits. *Aust J Physiother*, 1998;44(3):165-172.
 9. Khanuja K, Joki J, Bachmann G, ve ark. Gait and balance in the aging population: fall prevention using innovation and technology. *Maturitas*, 2018;110:51-6.
 10. Mecagni C, Smith JP, Roberts KE, O'Sullivan SB. Balance and ankle range of motion in community-dwelling women aged 64 to 87 years: a correlational study. *Phys Ther*, 2000;80(10):1004-11.
 11. Lord SR, Clark RD, Webster IW. Postural stability and associated physiological factors in a population of aged persons. *J Gerontol*, 1991;46(3):69-76.
 12. Aoyama M, Suzuki Y, Onishi J, Kuzuya M. Physical and functional factors in activities of daily living that predict falls in community-dwelling older women. *Geriatr Gerontol Int*, 2011;11(3):348-57.
 13. Park YH, Park SH, Kim SH, Choi GW, Kim HJ. Relationship between isokinetic muscle strength and functional tests in chronic ankle instability. *J Foot Ankle Surg*, 2019;58(6):1187-1191.
 14. Terada M, Harkey MS, Wells AM, Pietrosimone BG, Gribble PA. The influence of ankle dorsiflexion and self-reported patient outcomes on dynamic postural control in participants with chronic ankle instability. *Gait Posture*, 2014;40(1):193-7.
 15. Sherafat S, Salavati M, Takamjani E, Akhbari B, Mohammadirad S, Mazaheri M ve ark. Intrasession and intersession reliability of postural control in participants with and without nonspecific low back pain using the Biodex Balance System. *J Manipulative Physiol Ther*, 2013;36(2):111-8.
 16. Pickerill ML ve Harter RA. Validity and reliability of limits-of-stability testing: a comparison of 2 postural stability evaluation devices. *J Athl Train*, 2011;46(6):600-6.
 17. Powden CJ, Hoch JM, Hoch MC. Reliability and minimal detectable change of the weight-bearing lunge test: A systematic review. *Man Ther*, 2015;20(4):524-32.
 18. Kimura M, Ogata Y, Akebi T, Ochi M, Hachisuka K, Saeki S. Development and reliability of a hand-held dynamometer device to measure the ankle dorsiflexor muscle strength. *J Rehabil Assist Technol Eng*, 2018;5:205-16.
 19. Streiner DL, Norman GR, Cairney J. Health measurement scales: a practical guide to their development and use, 5. baskı. Oxford: Oxford University Press; 2015.
 20. Gajdosik RL, Vander Linden DW, Williams AK. Influence of age on length and passive elastic stiffness characteristics of the calf muscle-tendon unit of women. *Phys Ther*, 1999;79(9):827-38.
 21. Loram ID, Maganaris CN, Lakie M. The passive, human calf muscles in relation to standing: the non-linear decrease from short range to long range stiffness. *J Physiol*, 2007;584(2):661-75.
 22. Bok SK, Lee TH, Lee SS. The effects of changes of ankle strength and range of motion according to aging on balance. *Ann Rehabil Med*, 2013;37(1):10-6.
 23. Kim SG ve Kim WS. Effect of ankle range of motion (ROM) and lower-extremity muscle strength on static balance control ability in young adults: a regression analysis. *Med Sci Monit*, 2018;24:3168-75.
 24. Sahin N, Baskent A, Cakmak A, Salli A, Ugurlu H, Berker E. Evaluation of knee proprioception and effects of proprioception exercise in patients with benign joint hypermobility syndrome. *Rheumatol Int*, 2008;28(10):995-1000.
 25. Ferrell WR, Tennant N, Sturrock RD, Ashton L, Creed G, Brydson G ve ark. Amelioration of symptoms by enhancement of proprioception in patients with joint hypermobility syndrome. *Arthritis Rheum*, 2004;50(10):3323-8.
 26. Miller HN, Rice PE, Felpel ZJ, Stirling AM, Bengtson EN, Needle AR. Influence of mirror feedback and ankle joint laxity on dynamic balance in trained ballet dancers. *J Dance Med Sci*, 2018;22(4):184-191.
 27. Barone R, Macaluso F, Traina M, Leonardi V, Farina F, Di Felice V. Soccer players have a better standing balance in nondominant one-legged stance. *Open Access J Sports Med*, 2010;2:1-6.
 28. Laughton CA, Slavin M, Katdare K, Nolan L, Bean JF, Kerrigan DC ve ark. Aging, muscle activity, and balance control: physiologic changes associated with balance impairment. *Gait Posture*, 2003;18(2):101-8.
 29. Handrigan GA, Berrigan F, Hue O, Simoneau M, Corbeil P, Tremblay A ve ark. The effects of muscle strength on center of pressure-based measures of postural sway in obese and heavy athletic individuals. *Gait Posture*, 2012;35(1):88-91.
 30. Muehlbauer, T., A. Gollhofer, and U. Granacher, Association of balance, strength, and power measures in young adults. *J Strength Cond Res*, 2013. 27(3): p. 582-9.
 31. Muehlbauer T, Gollhofer A, Granacher U. Associations between measures of balance and lower-extremity muscle strength/power in healthy individuals across the lifespan: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*, 2015;45(12):1671-92.
 32. Greve J, Alonso A, Bordini AC, Camanho GL. Correlation between body mass index and postural balance. *Clinics (Sao Paulo)*, 2007;2(6):717-20.
 33. Southard V, Dave A, Douris P. Exploring the role of body mass index on balance reactions and gait in overweight sedentary middle-aged adults: a pilot study. *J Prim Care Community Health*, 2010;1(3):178-83.
 34. Hue O, Simoneau M, Marcotte J, Berrigan F, Dore J, Marceau P ve ark. Body weight is a strong predictor of postural stability. *Gait Posture*, 2007;26(1):32-8.
 35. Hergenroeder AL, Wert DM, Hile ES, Studenski SA, Brach JS. Association of body mass index with self-report and performance-based measures of balance and mobility. *Phys Ther*, 2011;91(8):1223-34.



Verification Of Percentage Depth-Doses With Monte Carlo Simulation and Calculation Of Mass Attenuation Coefficients For Various Patient Tissues In Radiation Therapy

Radyoterapide Monte Carlo Simülasyonu ile Yüzde Derin Dozların Doğrulanması ve Çeşitli Hasta Dokuları İçin Kütle Zayıflatma Katsayılarının Hesaplanması

Alper Özseven¹, Ümit Kara²

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

²Süleyman Demirel University, Isparta Vocational School of Health Services, Isparta, Turkey.

Abstract

Objective: First part of this work dedicated to the verification of the percentage depth dose curves that obtained experimentally for 6 MV and 18 MV x-ray photon beams via using Geant4 Monte Carlo simulation. Second part of this study compared the computed mass attenuation coefficients of various human tissues and water between MATLAB and XCOM.

Material-Method: The central-axis percentage depth doses of Varian Clinac IX linear accelerator were verified via Monte Carlo simulation (Geant4) with square field sizes (10x10 and 30x30 cm²) for 6 MV and 18 MV x-ray photon energies. In addition, mass attenuation coefficients of adipose tissue, blood, muscle, bone, skin and water were computed with MATLAB and were compared with the NIST XCOM data.

Results: Results of the Geant4 modeling were in line with the experimental measurements for percentage depth dose curves. The consistency of Geant4 with experimental results was more explicit for 6 MV photons with the field size of 10x10 cm². No statistically significant difference between MATLAB and XCOM were found for all mentioned human tissues, except for bone (p=0.039 for bone in both genders). The minimum median percentage differences were calculated for water and skin with a result of 1.23% and 2.19%, respectively.

Conclusions: Geant4 can be used to predict percentage depth dose curves for medical linacs. Mass attenuation coefficients calculated with MATLAB yielded consistent results with previous studies, which means MATLAB can be used as an alternative simulation tool for estimating mass attenuation coefficients of various human tissues and water.

Keywords: Radiation Therapy, Geant4, MATLAB, Mass Attenuation Coefficient, Percentage Depth Dose.

Özet

Amaç: Bu çalışmanın ilk kısmında, 6 MV ve 18 MV x-ışını foton demeti için deneysel olarak elde edilen yüzde derin doz eğrilerinin, Geant4 Monte Carlo simülasyonu kullanılarak doğrulanması amaçlanmıştır. Buna ek olarak; çalışmanın ikinci kısmında, MATLAB ve XCOM programları kullanılarak, çeşitli insan dokularının ve suyun kütle zayıflatma katsayıları hesap edilerek karşılaştırıldı.

Materyal-Metot: Varian Clinac IX lineer hızlandırıcı cihazında deneysel olarak ölçülen merkezi eksen yüzde derin dozları; 6 MV ve 18 MV x-ışını foton enerjileri için 10x10 cm² ve 30x30 cm² alan boyutlarında, Monte Carlo simülasyonu (Geant4) ile hesap edilerek doğrulandı. Ek olarak; kan, kemik, yağ dokusu, kas, deri ve suyun kütle zayıflama katsayıları MATLAB ile hesaplanarak, NIST XCOM verileri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Geant4 modellemesinin sonuçları, yüzde derin doz eğrileri için deneysel ölçümlerle uyumlu bulundu. Geant4' ün; deneysel sonuçlar ile tutarlılığı, 10x10 cm² alan büyüklüğünde 6 MV foton enerjisi için daha belirgindi. MATLAB ve XCOM sonuçları arasında; bahsi geçen tüm insan dokuları için kemik hariç hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (her iki cinsiyette kemik için p=0,039). En düşük medyan yüzde farkı, su ve cilt için sırasıyla %1,23 ve %2,19 olarak hesaplandı.

Sonuç: Geant4, tıbbi linaklarda, yüzde derin doz eğrilerini hesaplamak için kullanılabilir. MATLAB ile hesaplanan kütle zayıflatma katsayıları önceki çalışmalarda diğer yazılım programları ile elde edilen sonuçlarla tutarlı bulundu. Bu da, MATLAB'ın çeşitli insan dokularının yanı sıra suyun kütle zayıflama katsayılarını hesap etmek için alternatif bir simülasyon aracı olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Radyoterapi, Geant4, MATLAB, Kütle Zayıflatma Katsayısı, Yüzde Derin Doz.

Introduction

Radiation has been used in many fields such as medicine, industry and agriculture throughout the years. Of these mentioned fields, medicine can be accepted as the most important and the most extensive field of application for the usage of radiation (1). Radiation is not only used for diagnostic purposes in radiology, but also utilized in the field of radiation therapy for therapeutic purposes (2). Due to growing importance in medicine; radiation is accepted as one of the indispensable tools for both diagnosis and treatment of the diseases.

According to several health organizations and previous studies, cancer is accepted as the deadliest among the whole diseases (3). In order to cure cancer several treatment modalities have been used in recent years. Although surgery and chemotherapy are the primary treatment techniques in several cancer types, radiotherapy still continues to be the only treatment choice for some cancer forms, when the surgery is unfeasible. Moreover, due to that crucial importance of radiotherapy in many types of cancer, treatment delivery accurateness of radiation therapy become vital for the patients dealing with cancer (4). Although various kind of treatment machines that are in use for the delivery of external radiation treatment; in most clinics, linear accelerators (LINAC) and tomotherapy systems are the well-known ones. In addition to that, verifying the efficiency of treatment machines with simulation software can improve the reliability and practicality of the treatment. In recent years, one of the most preferred simulation software that validate the performance of LINACs is GEANT (GEometry ANd Tracking) that using Monte Carlo codes in its library (5).

Software that based on Monte Carlo method such as Geant4 is a useful research area for medical physicist. The reason behind is that Monte Carlo methods are a platform for introducing data in a specific form in the field of radiology, nuclear medicine and radiotherapy (6).

Geant4 able to process all types of particles and complex geometries in its libraries. Particularly, Geant4 offers the most formable 3-dimensional geometry representation which has a superiority on all Monte Carlo codes. One of the most tempting property of Geant4 is its use of modern computer programming methods. Another exceptional characteristic of Geant4 is that it can simulate geometries in rotation, for instance the moving components of an intensity modulated radiation therapy (IMRT) beam, dynamic multi-leaf collimators (MLCs), arc-based treatment devices, as well as stationary and active parts of imaging systems, etc. (7, 19).

In clinical routine, ionizing radiation interacts with all organs and regions in the patient's body. Therefore, it is important to measure the patient dose arising from ionizing radiation and to determine the attenuation properties of various tissue in human body. In order to evaluate the radiation doses received by patients, several materials have been used to model the human tissue and organs (8). Generally, these materials are termed tissue equivalent materials. Moreover, tissue equivalent materials have been regularly used in radiation therapy, as well as in radiology as research materials (9-12).

The linear attenuation or mass attenuation coefficients of any material or tissue can be calculated from the tables prepared previously in literature. In order to be used in such calculations, American National Institute of Standards and Technology (NIST) developed a web computer program called XCOM which was prepared by Berger and Hubbell. This program can determine the mass attenuation coefficients of any material with energy range starting from 1 keV to 100 GeV (13).

In the energy interval ranging from 100 keV to 25 MeV x-ray photons have been used to explore the interactions of photons with the matter for many years. The total mass attenuation coefficient can be computed by using constituent elements and the photon energy of the matter. In recent years, total mass attenuation coefficient is a useful method for evaluating the procedure in dosimetric applications of these substances (10,13).

In this current study, the central-axis percentage depth doses of Varian Clinac IX linear accelerator were verified via Monte Carlo simulation (Geant4) with square field sizes (10x10 and 30x30 cm²) for 6 MV and 18 MV photon energies. In addition, mass attenuation coefficients of various human tissues and water were computed with MATLAB (MATLAB and Statistics Toolbox Release 2018a, The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, United States) and were compared with the NIST XCOM data.

Material and Methods

Percentage Depth Dose Curves

Commissioning Of Experimental Measurements

Experimental measurements were conducted with Varian LINAC (Clinac IX-DHX of Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) armed with 60 pair of multi-leaf collimator (Millennium 120-leaf MLC) and on-board imaging system, which is located at Department of Radiation Oncology in Suleyman Demirel University Hospital, Turkey. Before starting commissioning procedure, the LINAC has been calibrated in terms of dose output and jaws position accuracy. Geometrical requirements for the measurement were done by setting the gantry and collimator angles to 0 degrees and aligning the water phantom collaterally. Commissioning of percentage depth dose (PDD) curves were done with MP3-M water phantom with a dimension of 50x50x40 cm (PWT, Freiburg, Germany) in a depth range from 0 to 25 cm. 6 MV and 18 MV photon energies were used to acquire beam data. Water phantom measurements performed at square field sizes of 10x10 and 30x30 cm² with 0.125 cc semi-flex ionization chamber with a scanning step size of 2 mm (PTW 31010, Freiburg, Germany). PDD curves, for the stated photon energies, were recorded at central axis of photon beam (Figure 1). MEPHYSTO software were used to analyze the recorded beam data.

Linear Accelerator Simulation With Geant4

Monte Carlo simulation is used in a big variety of applications such as; high energy physics and medical physics. In this study, Varian IX Clinac was modeled based on manufacturer-

provided information with use of Geant4 (Geant4-09-06-patch-02) Monte Carlo code. The Geant4, which is coded with the C++ language, was employed to simulate the 6 MV and 18 MV photon beams obtained from Geant4 libraries. Generally, Geant4 was founded at European Organization for Nuclear Research (CERN) for Large Hadron Collider (LHC) and is an object-oriented Monte Carlo simulation software. Geant4 was improved to model the transfer of any kind of particles throughout material. It contains different kind of physics models, providing for the interactions of electrons, hadrons, ions and muons with substance from 250 eV up to number of peta-electron volts (14, 15). Numerous innovative illustrations are compared to biological and medical applications (hadron therapy, human phantom, brachytherapy, micro dosimetry, medical linac, etc.), which establishing the supremacy and ability of GEANT4 (16).



Figure 1. Experimental measurements set-up

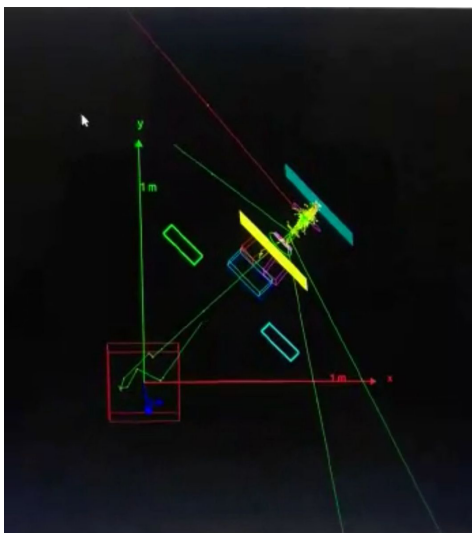


Figure 2. Model of medical linac simulation with Geant4

Geant4 simulated energy accumulation in a phantom, which was filled with water for a typical linac used in radiation therapy. The simulation set up was similar to one used in clinical work.

It consisted of basic six steps, which were experimental set up, environment variables, visualization, run, the physics and the data output in Geant4 (Figure 2). The geometries used for medical linac were source of electrons, the target, the ion chamber, the vacuum window, the primary collimator, the flattening filter, the mirror, the light field reticle and the water phantom. In modelling process, water phantom, which has dimensions of 50x50x40 cm was simulated with a source to surface distance (SSD) of 100 cm. In addition, the PDDs were simulated in a water phantom for various field sizes (10x10, 30x30).

Mass Attenuation Coefficients

In addition to measurements of PDDs, mass attenuation coefficients of various tissues and water were studied with MATLAB software, which provided set of functions for modeling of photons, passing through different organs and water. The calculations were based on attenuation and energy absorption coefficients of photons in various elements for organs. The mass attenuation coefficients were calculated in the initial energy range of 1-18 MeV. The tables of absorption coefficients were adapted in NIST and embedded in the MATLAB code. The used elemental distributions and their densities for the adult mesh type reference phantom for each tissue were calculated with ICRP Publication 110 (17). The resultant mass attenuation coefficients computed from MATLAB were compared with the XCOM data.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using the SPSS software version 22 (Armonk, NY: IBM Corp., USA). Repeated measures analysis of variance was used to find the difference between the mean values of the parameters with normal distribution; in case of non-normal distribution, significance of the difference was analyzed using the Mann Whitney-U and Wilcoxon signed-ranks test. A p-value of less than 0.05 was considered to show a statistically significant result.

Results

Comparison of the experimental measurement and Geant4 Monte Carlo simulation results of PDD curves at 6 MV and 18 MV photons for 10x10 and 30x30 cm² square field sizes are presented are shown in Figure 3 and Figure 4.

The computed mass attenuation coefficients of various human tissues and water by using MATLAB and the comparison with provided data by XCOM are presented in Figure 4–Figure 10. In some tissues, there is no difference between male and female results; such as muscle, skin and bone. Because of that, the resultant graphs were classified under the same figures. Median percentage differences of MATLAB vs XCOM for the investigated tissues and water were presented in Figure 11. While the maximum median percentage difference of MATLAB with a comparison of XCOM were recorded for muscle tissue with a result of 3.365% (0.050%–6.232%), the

minimum median percentage difference was calculated for water with a result of 1.234% (0.000%–2.643%). Moreover, for human tissue the minimum median percentage difference was computed for skin with a value of 2.186% (0.000%–4.380%).

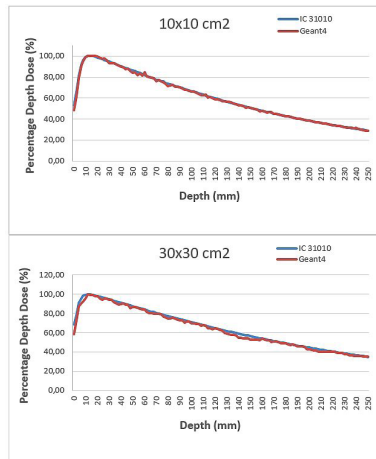


Figure 3. Obtained percentage depth dose curves of 6MV photon energy with ionization chamber and Monte Carlo simulation (Geant4) for 10x10 cm² and 30x30 cm² field sizes

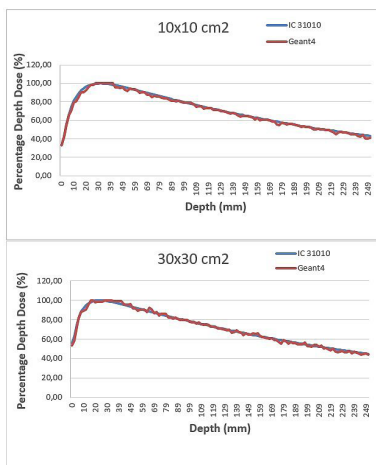


Figure 4. Obtained percentage depth dose curves of 18MV photon energy with ionization chamber and Monte Carlo simulation (Geant4) for 10x10 cm² and 30x30 cm² field sizes

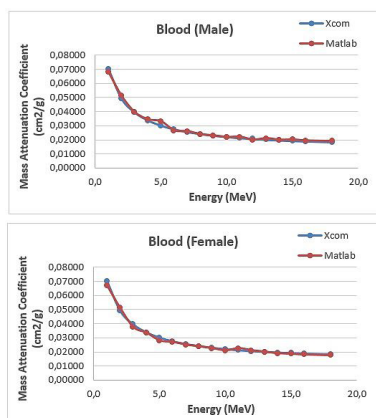


Figure 5. Calculated mass attenuation coefficients for male blood and female blood

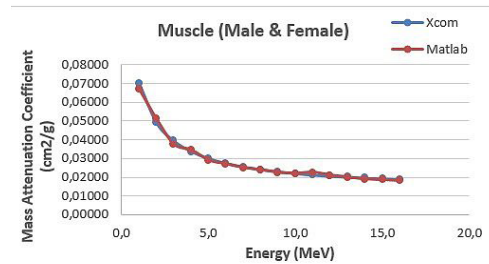


Figure 6. Calculated mass attenuation coefficients for both male and female muscle

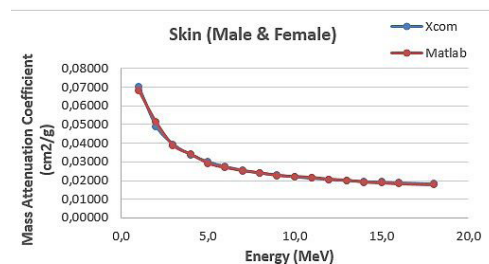


Figure 7. Calculated mass attenuation coefficients for both male and female skin

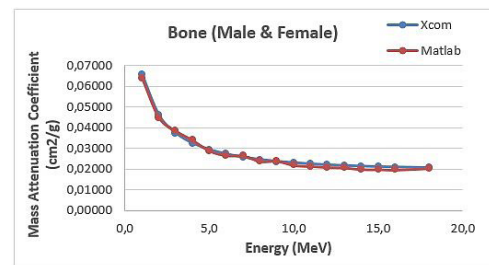


Figure 8. Calculated mass attenuation coefficients for both male and female bone

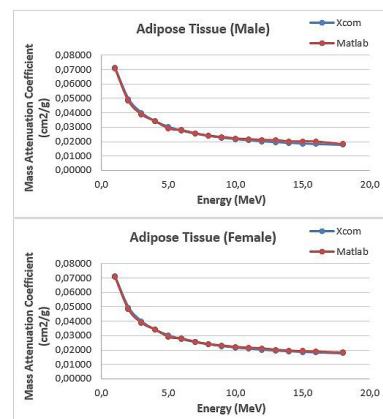


Figure 9. Calculated mass attenuation coefficients for male adipose tissue and female adipose tissue

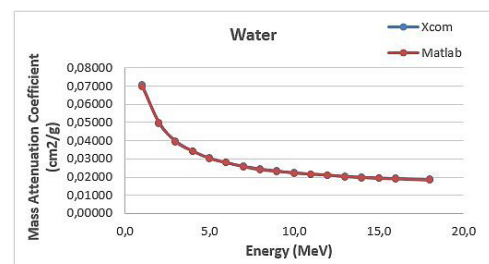


Figure 10. Calculated mass attenuation coefficients for water

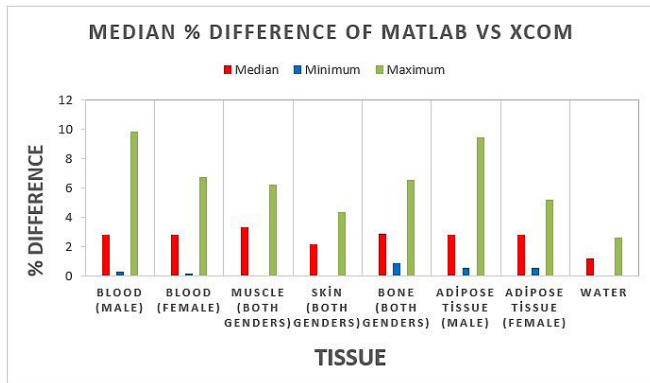


Figure 11. Median, minimum and maximum percentage differences of MATLAB vs XCOM for the investigated tissues and water

The resultant values of the statistical analyses for PDD measurements and computed mass attenuation coefficient are displayed in Table 1 and Table 2, Table 3, respectively. As a result of the normality test, the obtained skewness and kurtosis values indicated that PDD data and mass attenuation coefficient results showed non-normal distribution. Furthermore, distribution curves verified that data collected from measurements were conformed to the non-normal distribution for all PDD and mass attenuation coefficient values. Moreover, the Wilcoxon signed-ranks test results between measurements of experimental and Geant4 showed that the differences between these two measurement techniques were statistically significant for both 6 MV ($p < 0.001$) and 18 MV photon energies ($p < 0.001$ for 10×10 cm² and $p < 0.05$ for 30×30 cm²). On the other hand, statistical analyses result of mass attenuation coefficients were more complicated. The results of Mann Whitney-U test (Table 2) showed that no statistically significant differences were found between male and female results for the mentioned tissues ($p > 0.05$). The results of Wilcoxon signed-ranks test (Table 3) indicated that no statistically significant difference between MATLAB and XCOM were found for all mentioned human tissues, except for bone ($p = 0.039$ for bone in both genders).

Table 1. p-values of ionization chamber and Geant4 for different field sizes

	10x10 cm ²	30x30cm ²
6 MV	<0.001*	<0.001*
18 MV	<0.001*	<0.015**

*Denotes that difference is statistically significant at 0.001 level (2-tailed)

**Denotes that difference is statistically significant at 0.05 level (2-tailed)

Table 2. p-values of mass attenuation coefficients for various tissues with both genders

	XCOM	MATLAB
	Male vs Female	Male vs Female
Blood	0.850	0.679
Bones	1.000	1.000
Adipose Tissue	0.877	0.836
Muscle	1.000	1.000
Skin	1.000	1.000

Table 3. p-values of mass attenuation coefficients for various tissues and water with XCOM and MATLAB

	MALE	FEMALE
	Xcom vs Matlab	Xcom vs Matlab
Blood	0.093	0.076
Bones	0.039*	0.039*
Adipose Tissue	0.093	0.246
Muscle	0.185	0.185
Skin	0.088	0.088
Water	0.008*	

*Denotes that difference is statistically significant at 0.05 level (2-tailed)

Discussion

As can be seen from Table 1, Figure 3 and Figure 4, even though statistical analyses indicated that the differences between the results of Geant4 and experimental measurements were significant for PDD curves, good agreement was observed with the Monte Carlo results and experimental measurement qualitatively. Due to the large number of sampling points in PDD measurements, small variances in the results of two measurement methods yielded a statistically significant difference. Ripples in percentage depth dose curves were more evident with the results of Geant4 for the field size of 30×30 cm². The consistency of Geant4 with experimental results was more explicit for 6 MV photons with the field size of 10×10 cm².

Similarly Ding, Sardari et al., reported that particularly in the build-up region and in deeper sampling points, the coherence between Monte Carlo results and experimental measurements were impaired (18, 19). In this current study; similar outcomes were obtained that the discrepancies were more noticeable, especially for both 6 MV and 18 MV photon energies with field size of 30×30 cm².

Mesbahi et al. compared the MCNP4C and the GEANT3 code with the experimental measurements for 6 MV and 15 MV photon beams with different field sizes in Varian Clinac 2300C/D. They reported that the variances between computed and measured PDDs in the downward part of the curves had been less than 1.2% for both codes and in the build-up region, these variances increased up to 7% for both codes (20). Similarly, in this current study for 6 MV photon beam in the build-up region, differences between Geant4 and measured PDDs values were less than 8%. In the tail part of the PDD curve the differences were decreased considerably to below 2%. Remarkably, for both field sizes, the differences in dose maximum region were found to be less than 1%.

The computed mass attenuation coefficients of various human tissues and water by using MATLAB and the comparison with provided data by XCOM are presented in Figure 4–Figure 10. As can be seen from Table 2, for the study of mass attenuation coefficients, no differences were recorded between male and female results; for the human tissues of muscle, skin and bone within XCOM and MATLAB calculations ($p = 1.000$). Because of that, the resultant graphs were classified under the same figures for both genders.

Akar et al. measured the mass attenuation coefficients of muscle, bone, fat and water in low-energy photon energies (140 keV, 364 keV and 662 keV) and compared the experimental results with the Hubbell and Seltzer data (21). Akar et al. reported a good agreement with the Hubble and Seltzer data by fitting his findings to the mass attenuation curve of NIST (22). Reported results from Hubbell and Seltzer data were fairly close to our findings with the computed XCOM results in this current study.

Tekin et al. investigated the mass attenuation coefficients of various human body organs by comparing the findings with the most used Monte Carlo platforms such as FLUKA, MCNP-X, and GEANT4 and with the data provided by XCOM and NIST for photon energies below 2 MeV (9). In this current study, the results of 1 MeV and 2 MeV were matched up with findings of the mentioned study for the tissues of blood, adipose tissue, bone, muscle and skin with XCOM data. On the other hand, the outcomes of MATLAB computations weren't overlap as much as XCOM data. However, this result should not lead one to a proven inference that MATLAB was better at high energy moving particles for the estimation of mass attenuation coefficients.

It was found that water was the best match up material between XCOM and MATLAB results. This can be very useful outcome considering that the human body is consisting of water to a large extent. Furthermore, MATLAB also simulated skin tissue considerably well compared with XCOM (Figure 11).

Conclusion

In this current study, Varian IX medical LINAC was simulated via using Geant4 based on manufacturer's information. Percentage depth dose curves with different photon energy and field sizes in a water phantom were verified by using Geant4 simulation tool. Although some discrepancies were recorded due to the electron contamination in the build-up region of percentage depth dose curves; generally, a good consistence was observed with the Geant4 results and experimental measurement indicating that Geant4 can be used to predict percentage depth dose curves for medical linacs. On the other hand, this research showed that MATLAB code is an applicable and competent code for computing mass attenuation coefficients in high-energy fields. In addition, mass attenuation coefficients calculated with MATLAB yielded consistent results with previous studies, which means MATLAB can be used as an alternative simulation tool for estimating mass attenuation coefficients of various human tissues, as well as water material. Moreover, the computed results of mass attenuation coefficients with MATLAB was determined as a baseline for further studies. The results of this study verified that MC simulation tools are one of the promising modalities of clinical researches and can be implemented for medical physics studies.

References

1. Gottfried KLD, Penn G, editors. Radiation in Medicine: A Need for Regulatory Reform. Washington (DC): National

Academies Press (US); 1996. Clinical Applications of Ionizing Radiation.

2. Caccia B, Andenna C, Cirrone GA. MedLinac2: a GEANT4 based software package for radiotherapy. *Ann Ist Super Sanita*. 2010;46(2):173-177.

3. Stewart BW, Wild CP, editors. World cancer report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.

4. Xu XG, Bednarz B, Paganetti H. A review of dosimetry studies on external-beam radiation treatment with respect to second cancer induction. *Phys Med Biol*. 2008;53(13):R193-R241.

5. Agostinelli S, Allison J, Amako K, Apostolaki J, Araujo H, Arce P, et al. Geant4 – a simulation toolkit. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*. 2003;56(3):250-303.

6. El Bakkali J, El Bardouni T. Validation of Monte Carlo Geant4 code for a 6 MV varian linac. *J. King Saud Univ Sci*. 2017;29:106–13.

7. Carrier JF, Archambault L, Beaulieu L. Validation of GEANT4 (an object-oriented Monte Carlo toolkit) for simulations in medical physics. *Med Phys*. 2004;31:484-92.

8. Kienböck R. Über Dosimeter und das quantimetrische Verfahren. *Fortschritte auf dem Geb Röntgenstrahlen*. 1905;9:276–95.

9. Tekin HO, Singh VP, Altunsoy EE, Manici T, Sayyed M. Mass attenuation coefficients of human body organs using MCNPX Monte Carlo code. *Iran J Med Phys*. 2017;14:229-40.

10. Jones AK, Hintenlang DE and Bolch WE. Tissue-equivalent materials for construction of tomographic dosimetry phantoms in pediatric radiology. *Med Phys*. 2003;30:2072-81.

11. International Commission on Radiation Units and Measurements. Tissue substitutes in radiation dosimetry and measurement, ICRU Report 44. Bethesda, MD, USA:ICRU;1989.

12. Valentin J. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values: ICRP Publication 89. *Annals of the ICRP*. 2002;32:1–277.

13. Hubbell JH. Review and history of photon cross section calculations. *Phys Med Biol*. 2006;51:245-62.

14. Foppiano F, Mascialino B, Pia MG, Piergentili M. A Geant4 based simulation of an accelerator head for intensity modulated radiation therapy. *IEEE Symposium Conference Record Nuclear Science 2004*; 2004 Oct 16-22; Rome, pp. 2128-32 Vol. 4.

15. Chauvie S, Depaola G, Ivanchenko V, Longo F, Nieminen P, Pia MG. Geant4 low energy electromagnetic physics. In: *Proceedings of Computing in High Energy and Nuclear Physics*; 2001; Beijing, China, pp. 337–40.

16. Cirrone GAP, Cuttone G, Guatelli S, Lo Nigro S, Mascialino B, Pia MG, et al. Implementation of a new Monte Carlo - GEANT4 simulation tool for the development of a proton therapy beam line and verification of the related

- dose distributions. *IEEE Transactions on Nuclear Science*. 2005;52(1):1756-8.
17. Menzel HG, Clement C, & DeLuca P. ICRP Publication 110. Realistic reference phantoms: an ICRP/ICRU joint effort. A report of adult reference computational phantoms. *Annals of the ICRP*. 2009;39(2):1–164.
18. Ding GX. Dose discrepancies between Monte Carlo calculations and measurements in the buildup region for a high-energy photon beam. *Med Phys*. 2002;29:2459-63.
19. Sardari D, Maleki R, Samavat H, Esmaeeli A. Measurement of depth-dose of linear accelerator and simulation by use of Geant4 computer code. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. 2010;15:64-8.
20. Mesbahi A, Fix M, Allahverdi M, Grein E, Garaati H. Monte Carlo calculation of Varian 2300C/D linac photon beam characteristics: a comparison between MCNP4C, GEANT3 and measurements. *Appl Radiat Isot*. 2005;62:469–77.
21. Akar A, Baltas H, Cevik U, Korkmaz F, Okumusoglu NT. Measurement of attenuation coefficients for bone, muscle, fat and water at 140, 364 and 662keV γ -ray energies. *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*. 2006;102:203-11.
22. Hubbell JH, Seltzer SM. Tables of X-ray mass attenuation coefficients and mass energy-absorption coefficients from 1 keV to 20MeV for elements Z $\frac{1}{4}$ 1 to 92 and 48 additional substances of dosimetric interest. National Institute of Standards and Technology, Physical Reference Data. 1995; p. 5632.



Geri Yansıma Spektroskopisi ile Hücre Kültürü Çalışmalarında Hücre Sayısının Belirlenmesi İçin Yeni Bir Metot

A New Method For Estimating The Number Of Cells By Back Reflection Spectroscopy In Cell Culture Studies

Aslınur Sırcan Küçüksayan¹, Ertan Küçüksayan²

¹Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Ana Bilim Dalı, Antalya, Türkiye.

²Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Antalya, Türkiye.

Özet

Amaç: Hücre kültürü, hastalıkların teşhisine ve tedavisine yönelik çalışmalarda ve ilaç araştırmalarında en sık kullanılan yöntemdir. Hücre sayımı ise bu araştırmalarda sıklıkla tekrarlanan deneylerin standardizasyonu ve / veya optimizasyonu için önemli bir süreç olarak kabul edilmektedir. Hücre sayımı otomatik hücre sayım cihazları ile yapılabilmektedir. Ancak bu cihazlar yüksek maliyet ve hücre kayıpları gibi dezavantajlara sahiptir. Hücre sayısını belirlemenin en ideal yolu hücrelerin ortamlarını değiştirmeden, önemli ölçüde pH veya sıcaklık değişimi yaratmadan hızlı ve doğru ölçüm yapabilmektir. Bu çalışmanın amacı hücre kültürü deneylerinde hücre sayısını belirlemek için geri yansıma spektroskopisi kullanarak yeni bir yöntem geliştirmektir.

Materyal-Metot: Bu çalışmada, A375 malin melanoma hücreleri standart hücre kültürü tekniği ile çoğaltıldı. Hücre sayım cihazı ile sayılan farklı sayıdaki hücreler son hacim 1 ml olacak şekilde ayarlandı. Daha sonra spektrometre, tungsten-halojen ışık kaynağı ve fiber optik probtan oluşan bir deney düzeneği kullanıldı. Numuneye etkileştikten sonra geri yansıyan ışık fiber optik probun dedektör fiberleri ile toplandı geri yansıyan spektrumlar Igor Pro ile analiz edilerek hücre sayısı belirlendi.

Bulgular: Farklı hücre sayılarındaki numunelerin spektrumların hücre sayısına bağlı olarak değiştiği belirlendi. Bu spektrumlardan elde edilen K (450-700 nm) parametresine karşı hücre sayısını veren bir kalibrasyon grafiği bulundu. Bu yöntem ile numunelerin hücre sayılarının %1,9-6,5 arasındaki hata oranları ile belirlendi.

Sonuç: Bu çalışmada fiber optik prob ile dalga boyuna bağlı geri yansıma ölçümleri yapılarak hücre kültürü koşullarına minimum müdahale ederek hücre sayısını gerçek zamanlı belirleyebilen yeni bir yöntem geliştirildi. Bu yöntem hücre sayısının zamana bağlı izlenmesine olanak veren invazif olmayan, objektif, tekrarlanabilir ve tecrübe gerektirmeyen bir teknik olarak geliştirilme potansiyeli vardır.

Anahtar kelimeler: Hücre Kültürü, Hücre Sayımı, Fiber Optik Prob, Geri Yansıma Spektroskopisi.

Abstract

Objective: Cell culture is the most commonly used method for drug research, the diagnosis and treatment of diseases. Cell counting is considered as an important process for the standardization and / or optimization of frequently repeated experiments in research based on cell culture. Cell counting can be done with automatic cell counting devices. However, these devices have disadvantages such as high costs and cell losses. The ideal way to determine the number of cells is to be able to measure quickly and accurately, without changing the environment of the cells, without allowing significant pH or temperature changes. The aim of this study is to develop a new method using back reflection spectroscopy to estimate the number of cells in cell culture experiments.

Material-Method: In study, we grew A375 malignant melanoma cells by standard cell culture technique. We adjusted the final volume of 1 ml the different number of cells counted by the cell counting device. Then, we used an experiment set consisting of a spectrometer, tungsten-halogen light source and fiber optic probe. After the light interacted with the sample, the reflected light was collected with the detector fibers of the probe. The reflected spectra were analysed with Igor Pro and the number of cells was determined.

Results: We determined that the spectra of samples with different cell numbers vary depending on the number of cells. We drew a calibration graph that gives the number of cells with the K (450-700 nm) parameter obtained from these spectra. Using this graph, we calculated the cell numbers of samples with error rates between 1.9-6.5%.

Conclusions: In this study, we developed a new method that can determine the number of cells in real time by minimum interference to cell culture conditions with fiber optic probe. This method is noninvasive, objective, reproducible, allowing time-dependent monitoring of the number of cells. This may have the potential to be developed as an experience-free technique.

Keywords: Cell Culture, Cell Count, Fiber Optic Probe, Back Reflection Spectroscopy.

Giriş

Hücre kültürü, canlılara ait hücrelerin kontrollü koşullar altında büyütülmesi, çoğaltılması ve in vitro olarak yetiştirilmesi sürecidir. Hücre kültürü çalışmaları ile farklı hücre tiplerinin normal fonksiyonlarını gerçekleştirme süreçlerinin anlaşılması ya da oluşturulan hastalık modellerinde teşhis ve tedavi için gerekli moleküler mekanizmaların aydınlatılması, gibi birçok deneysel çalışmaların yapılması mümkün olabilmektedir (1-6). Bu nedenle, hücre kültürü çalışmaları, başta sağlık bilimleri olmak üzere tüm uygulamalı bilimlerde kullanılan başlıca in vitro deney modellerinden biri haline gelmiştir. Hücre kültürü deney modelinin en büyük avantajı oksijen ve karbondioksit yoğunluğu, sıcaklık, pH ve osmotik basınç gibi hücre kültürü ortamının tüm koşullarının kontrol edilerek sabit tutulabilmesidir (7). Hücre kültürü deney protokollerinde hücre sayımı, deneylerin standardizasyonu ve optimizasyonu için önemli bir aşamadır. Hücre sayısını belirlemek için hemositometre ve otomatik kamera entegreli hücre sayım cihazları kullanılmaktadır. Ancak bu sistemlerde, tripan mavisi gibi özel belirtece ihtiyaç duyulmaktadır. Hemositometre, üzerinde sayım alanı olan özel bir cam lamdır. Belirli ölçülerde düz çizgilere sahip olan bu lamdan mikroskop ile hücre sayısı belirlenebilir. Ancak hemositometre ile yapılan ölçümler manuel olarak yapıldığından hata payı bulunmakta ve araştırmacılar için zaman alıcı olmaktadır (8). Hücre sayım cihazları ve sayım için kullanılan slaytları (lamları) yüksek maliyet oluşturması dezavantaj olmaktadır. Hücre sayısını belirlemenin en ideal yolu hücrelerin ortamlarını değiştirmeden, önemli ölçüde pH veya sıcaklık değişimi yaratmadan, ekzojen ajan ilave etmeden, hızlı ve doğru ölçüm yapabilmektir.

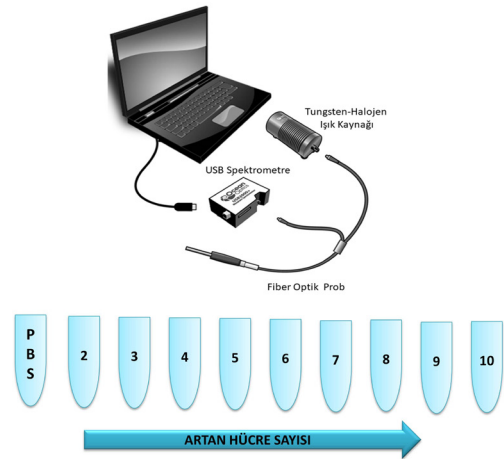
Geri yansıma spektroskopisi ölçüm yapılan ortamın optik özelliklerini belirleyebilen bir yöntemdir. Bu yöntemde gönderilen ışık numuneyle etkileşir, geri yansıyan ışık toplanır ve spektrometreye gönderilerek analiz edilir. Sonuçta araştırılan ortam hakkında bilgi içeren 'spektrum' elde edilir. Bu spektrum, ışığın saçılımı ve absorpsiyonuna bağlı bir sinyaldir (9). Işığın yayıldığı ortamda, ortamın kırılma indisinden farklı bir kırılma indisine sahip bir parçacık var ise, ışık bu parçacığa çarptığında kırınıma uğrar (10). Yayılan ışık, parçacık ile etkileştikten sonra parçacığın boyutuna, şekline, ışığı kırma indisine bağlı olarak belirli açılar ile saçılırlar. Hücreler arası sıvının ışığı kırma indisi yaklaşık olarak 1,36 iken hücre zarının ışığı kırma indisi 1,42 civarındadır (11). Bu farktan dolayı ışık hücre kültürü ortamında, hücre zarından saçılmaya uğrar.

Geri Yansıma Spektroskopisi, araştırılan ortama (hücre, doku vb.) gönderilen ışığın ortamla etkileştikten sonra geri yansıyan ışığın özelliklerindeki değişiklikleri izlemek için kullanılır. Bu yöntem, hücrelerdeki kırılma indisi değişiminden dolayı elastik olarak saçılan fotonların oluşturduğu geri yansıma sinyaline dayanır (12). Böylece hücre kültürü ortamından dalga boyuna bağlı geri yansıma ölçümleri yapılarak numunelerdeki hücre sayısına bağlı sinyal elde edilebilir. Bu çalışmanın amacı hücre kültürü deneylerinde hücre sayısını belirlemek için geri yansıma spektroskopisi kullanarak ile yeni bir yöntem geliştirmek.

Materyal-Metot

Spektroskopik Donanım

Hücre kültürü numunelerinden spektroskopik ölçümler almak için kullanılan deney düzeneği; Şekil 1'de görüldüğü gibi spektrometre, fiber optik prob, ışık kaynağı ve bir dizüstü bilgisayardan oluşmaktadır. Deney düzeneğinde ışık kaynağı olarak tungsten lamba (Ocean Optics, Inc. Florida, ABD) kullanıldı. Spektroskopik verileri almak için kullanılan spektrometrenin (Ocean Optics, Inc. Florida, ABD) modeli USB2000'dir. Deneylerde kullanılan spektrometre 400 ile 850 nm arasındaki dalga boyuna duyarlı, 2048 elemanlı CCD (Charge Coupled Device) detektör dizisine sahiptir. Geri yansıyan ışığın spektroskopik analizi, bilgisayardaki yazılım (OOIBase32 Platinum, Ocean Optics, Inc, Florida, USA) ile yapıldı. Kullanılan optik prob dairesel geometriye sahiptir. Proben bir tane kaynak fiberinin çevresine altı tane dedektör fiber simetrik olarak konumlandırılmıştır. Tüm fiberler birbirlerine bitişik olarak yerleştirilmiştir. Fiberlerin sayısal açıklığı $0,22 \pm 0,02$ olup, çapları $400 \mu\text{m}$ ve yaklaşık uzunlukları 100cm 'dir.



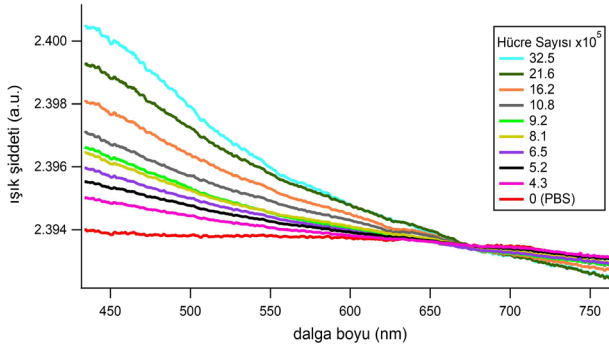
Şekil 1. Deney düzeneği; farklı sayıda hücre içeren ependorf tüpleri ve fiber optik sistem

Hücre Kültürü

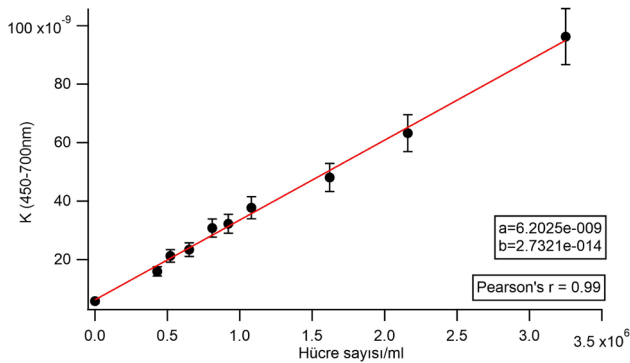
A375 malin melanoma hücreleri Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) %10 fetal bovine serum (FBS), 100 units/mL penicillin, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ streptomycin ve 1 mM glutamin içeren medyumla, 37°C , %5 CO_2 ve %95 nemlendirilmiş hava içeren karbondioksit inkübatöründe standart hücre kültürü tekniği ile çoğaltıldı. Hücreler çok yoğunlaştıkları zaman Tripsin-EDTA ile kaldırılıp santrifüj edilerek süpernatanı atıldı ve kalan pelette olan hücreler, BioRad TC20 otomatik hücre sayım cihazı ile sayıldı. Aynı zamanda hemositometre ile de gözle sayıldı. Son hacim 1 ml olacak şekilde farklı $(0-32,5 \times 10^5)$ hücre sayısı aralığında toplam 10 numune ependorf tüpünde hazırlandı. Bu 10 numuneden ışık şiddeti ile hücre sayısı arasındaki ilişkiyi belirlemek için ölçümler yapıldı. Aynı yöntemle son hacim 1ml olacak şekilde $5-30 \times 10^5$ hücre sayısı aralığında toplam altı numune daha ependorf tüpünde hazırlandı. Bu altı numuneden, ışık şiddeti ile hücre sayısı arasında belirlenen ilişkiyi test etmek için ölçümler yapıldı.

Kalibrasyon ve Ölçümler

Hazırlanan hücre kültürü numunelerinden spektroskopik ölçümler alınmadan önce, optik fiberlerin bağlantıları ile ara yüzeyde oluşan yansımaları ve ışık kaynağının spektral dağılımını elimine etmek için kalibrasyon ölçümleri yapıldı (13). Kalibrasyon yapılırken ilk olarak background sinyali ölçüldü. Bu ölçüm ışık kaynağı kapalıyken ve prob numunenin içindeyken alındı. Daha sonra, ışığı bütün dalga boylarında %98 oranında yansıtan beyaz bir madde (spectralon, Lab-sphere, Inc., North Sutton, N.H.) üzerinde geri yansıyan ışığın spektrumu ölçüldü. Böylece lambanın spektral dağılımını içeren spektrum kaydedildi. Kalibrasyon işleminden sonra hazırlanan hücre kültürü numunelerinden, prob numune tüpüne yaklaşık 0,5mm derinliğe daldırılarak ve siyah bir zemin üzerinde yapıldı. Her bir numuneden 8 kez dalga boyuna bağlı geri yansıma spektrumları ölçümü yapıldı ve alınan ölçümler kaydedildi. Kalibre edilmiş spektrum daha önceki çalışmalarda belirtildiği gibi hesaplandı (13-15). Elde edilen veriler, Igor Pro 8.04 teknik grafik ve veri analizi programı ile işlendi. Geri yansıma spektrumlarının, 450-750nm aralığında altında kalan alan 1000'e normalize edildi. Numuneler iki ayrı sete ayrılarak ölçüm yapıldı. Birinci sette hazırlanan ilk 10 numuneden ışık şiddeti ile hücre sayısı arasındaki ilişkiyi belirlemek için ölçümler yapıldı. İkinci sette hazırlanan altı numuneden ışık şiddeti ile hücre sayısı arasında belirlenen ilişkiyi test etmek için ölçümler yapıldı.



Şekil 2. Farklı hücre sayılarında ölçülen dalga boyuna bağlı geri yansıma spektrumları



Şekil 3. Polinomal fit parametresine K (450-700 nm) karşı hücre sayısı grafiği

Bulgular

Hücreler flastktan kaldırılıp santrifüj edildikten sonra, hücre sayım cihazı ile hemositometre ile sayıldı. Son hacim 1 ml olacak şekilde $0-32,5 \times 10^5$ hücre sayısı aralığında olan ependorf tüpündeki toplam 10 numuneden spektroskopik ölçümler alındı. Farklı hücre sayılarındaki numuneler için dalga boyuna karşı ışık şiddeti spektrumları elde edildi. Bu spektrumlar hücre sayısına bağlı olarak değişmektedir (Şekil 2). Spektrumlarda dalga boyu arttıkça ışık şiddetinin polinomal olarak azaldığı görülmektedir. Polinomal azalmanın hücre sayısı azaldıkça azaldığı, kontrol ölçümünde değişimin monotonik hale geldiği belirlendi. Dolayısıyla spektrumların hücre sayısına bağlı bu değişimleri ile analiz yapıldı.

Numunelerden elde edilen her bir spektrum, 450-700 nm aralığında, üç parametrelili polinom denklemine ($y=K_0+K_1x+K_2x^2$) fit edildi. Bu fit işleminden her bir hücre sayısına karşı K (450-700 nm) değeri belirlendi. Polinomal denkleme fit ile elde edilen K (450-700 nm) değerine karşı hücre sayısı/ml standart grafiği bulundu (Şekil 3). Şekil 3'de, K (450-700 nm)-hücre sayısı/ml grafiği görülmektedir. Grafik hücre sayısı ve K parametresi arasında doğrusal bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu grafikten Pearson Korelasyon Katsayısı 0,99 bulundu. Böylece hücre sayısı ve hücre sayısına bağlı olarak değişen ışık şiddetini gösteren K değeri arasındaki ilişki belirlendi. Belirlenen ilişkinin doğruluğunu test etmek için daha sonra hazırlanan altı numuneden ölçülen spektrumlardan elde edilen K (450-700 nm) değerleri bu ilişkide yerine konularak hücre sayıları hesaplandı (Tablo 1). Numunelerin hücre sayıları ile spektroskopik olarak bulunan K (450-700 nm) değerinden hesaplanan hücre sayıları arasındaki fark karşılaştırılarak bağıl hata belirlendi.

Tablo 1'de numunelerin hücre sayıları ve dalga boyuna bağlı geri yansıma ölçümleri ile hesaplanan hücre sayıları gösterilmektedir. Spektroskopik ölçümler ile hücre sayısına bağlı olarak değişen ışık şiddetini gösteren K değeri kullanılarak hücre sayıları $4,6 \pm 1,9$ hata ile bulundu. Tablo 1 de, numunelerin hücre sayısı ve spektroskopik yöntemle hesaplanan hücre sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulundu (Mann-Whitney U Testi $p=0,94$).

Tablo 1. Her bir numunenin hücre sayısı, spektroskopik yöntemle hesaplanan hücre sayısı ve % hatası

Numune No	Hücre Sayısı/ml	Spektroskopik yöntemle hesaplanan hücre sayısı/ml*	Bağıl Hata (%)
1	$25,3 \times 10^5$	$24,8 \times 10^5$	%1,9
2	$20,8 \times 10^5$	$20,3 \times 10^5$	%2,4
3	$15,7 \times 10^5$	$14,9 \times 10^5$	%5,1
4	$10,5 \times 10^5$	$11,1 \times 10^5$	%5,7
5	$8,4 \times 10^5$	$8,9 \times 10^5$	%5,9
6	$4,6 \times 10^5$	$4,3 \times 10^5$	%6,5

*Mann-Whitney U Testi $p>0,5$ hücre sayılarına göre

Tartışma

Hücre kültürü molekül, ilaç veya hastalıkların tüm etkenlerden bağımsız olarak araştırılabilmesi, ekonomik ve pratik olması, çevre şartlarının kontrol edilebilmesi dolayısıyla oldukça avantajlı bir deneysel modeldir (16-18). Hücrelerin kültür ortamında canlılıklarını sürdürebilmeleri, çoğalabilmeleri ve işlevlerini devam ettirebilmeleri ortamın koşullarına bağlıdır. Hücre kültüründe uygulanan araştırma protokollerinde hücre sayımı, periyodik olarak tekrarlanan, deneylerin standardizasyonu ve optimizasyonu için en önemli aşamalardan biridir. Hücrelerin ortamlarını değiştirmeden, önemli pH veya sıcaklık değişimine neden olmadan, dışarıdan bir kimyasal eklemeyen, hızlı ve doğru olarak yapılabilmesi hücre sayımının en ideal yoludur.

Hücre kültüründe hücre sayısını belirlemek için hemositometre ve otomatik hücre sayım cihazları kullanılmaktadır. Her iki yöntemde de tripan mavisi gibi eksojen bir ajan ilavesi gerekmektedir. Hemositometre ile yapılan ölçümler araştırmacılar için oldukça zaman alıcı olmaktadır. Bu yöntemde hücre sayım işlemi manuel olarak yapıldığından uzun süreli çalışmalarda, sayımın doğruluğu araştırmacının dikkatine bağlı olması dolayısıyla, hata oranı artabilmektedir (19). Hemositometre ile yapılan hücre sayımında insan kaynaklı oluşabilecek hataları en aza indirmek amaçlı yardımcı algoritmalar geliştirilmeye çalışılan çalışmalar yapılmaktadır (20, 21). Bu çalışmalarda laboratuvarlarda yapılan hücre sayma işlemi, kullanılan mevcut donanım değiştirilmeden bir bilgisayar yazılımı ile otomatik hale getirilmesine yönelik çeşitli algoritmalar önerilmektedir.

Otomatik hücre sayım cihazları hücre kültürü laboratuvarları için tasarlanmıştır. Tripan mavi boya ile kullanılan ve ticari olarak temin edilebilen otomatik hücre sayım cihazları, hücre kültürü çalışmalarında, hemositometrelerle ilişkili subjektif yorumlamayı ortadan kaldırmak için kullanılmaktadır. Coulter tekniği kullanan, empedans tabanlı hücre sayım cihazlarında bulunmaktadır (22). Teknik elektrik alan uygulanan mikro kanallardan (aperture) hücreler geçtiğinde bir direnç (empedans) oluşması prensibine dayanmaktadır. Oluşan empedans sinyali ölçülerek, matematiksel kalibrasyon katsayıları ile hesaplamalar sonucunda hücre sayıları elde edilir. Bu cihazlarda elektronik algılama bölgesi içeren mikro kanallardan oluşan tek kullanımlık sensörler kullanılır. Dolayısıyla ciddi bir sarf bütçesi gerektirmektedir. Ayrıca birden fazla sayıda hücrenin mikro kanallardan geçmesi veya boyut olarak çok küçük hücrelerin sensörde algılanmaması gibi hata kaynakları da içermektedir. Hücre kültürü çalışmalarında iş yükünü azaltmak ve hücre sayımını standartlaştırmak için hızlı sonuç verebilmektedir (23). Bu cihazların yüksek maliyetleri ve cihazlarda sayım için, slayt ve kimyasallardan oluşan kitlelere ihtiyaç duyulmasının ilave maliyetleri önemli bir dezavantaj olmaktadır. Ayrıca hücre sayım cihazları kullanırken, test ölçüm aralığı içinde kalmak için genellikle örnek dilüsyonu gereklidir; ancak zaman ve dilüent çözeltilerin hücre kültürü üzerindeki etkisi tam olarak anlaşılabilmiştir. Hücre sayımında dilüent çözelti olarak kullanılan fosfat tamponlu salinin, hücre canlılığı üzerindeki olumsuz etkilerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (24).

Çalışmamızda farklı hücre sayılarındaki numunelerden fiber optik prob ile dalga boyuna karşı ışık şiddeti spektrumları elde edildi (Şekil 2). Şekil 2 incelendiğinde, dalga boyu arttıkça ışık şiddetinin polinomal olarak azaldığı görülmektedir. Spektrumlardaki bu polinomal ilişkinin hücre sayısına bağlı olarak da değişmektedir. Polinomal azalmanın hücre sayısı azaldıkça azaldığı, kontrol ölçümünde değişimin monotonik hale geldiği belirlendi. Spektrumlardaki bu değişim hücre sayısına bağlı olarak analiz edildi. Bu analiz sonucunda belirlenen K (450-700 nm) parametresi ve hücre sayısı arasında tam pozitif doğrusal bir ilişki olduğu belirlendi (Pearson Korelasyon katsayısı:0,99). Şekil 3'de K (450-700 nm) parametresine karşı hücre sayısını veren bir kalibrasyon grafiği görülmektedir. Böylece hücre kültürü numunelerinden fiber optik proba ölçeceğimiz spektrumlardan hesapladığımız K (450-700 nm) parametresi ile kalibrasyon grafiğinden numunenin hücre sayısını bulabileceğimiz bir yöntem geliştirildi. Yöntemin doğruluğunu test etmek için farklı hücre sayılarında hazırlanan altı numuneden fiber optik prob ile spektrumlar ölçüldü. Spektrumlardan elde edilen K (450-700 nm) değerleri ile kalibrasyon grafiğinden hücre sayıları bulundu (Tablo 1). Numunelerin hücre sayım cihazı ile belirlenen hücre sayıları ile spektroskopik olarak bulunan K (450-700 nm) değerinden hesaplanan hücre sayıları arasındaki fark karşılaştırılarak bağıl hata değerleri belirlendi. Tablo 1'de geliştirdiğimiz yöntem ile numunelerin hücre sayılarının %1,9-6,5 arasındaki hata oranları ile bulunabildiği ve istatistiksel olarak iki teknik arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir.

Sonuç

Bu çalışmada fiber optik prob ile dalga boyuna bağlı geri yansıma ölçümleri yapılarak hücre kültürü koşullarına minimum müdahale ederek hücre sayısını gerçek zamanlı belirleyebilen yeni bir yöntem geliştirildi. Bu yöntem hücre sayısının zamana bağlı izlenmesine olanak veren invazif olmayan, objektif, tekrarlanabilir ve tecrübe gerektirmeyen bir teknik olarak geliştirilme potansiyeli vardır.

Bu çalışma Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (ALKÜ-BAP) Koordinatörlüğü tarafından 2019-04-01-MAP01 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir. ALKÜ-BAP Koordinatörlüğü'ne vermiş olduğu destek için teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Antoni D, Burckel H, Josset E, Noel G. Three-Dimensional Cell Culture: A Breakthrough in Vivo. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(3):5517-27.
2. Hudu SA, Alshrari AS, Syahida A, Sekawi Z. Cell Culture, Technology: Enhancing the Culture of Diagnosing Human Diseases. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(3):DE01-5.
3. Kucuksayan E, Cort A, Timur M, Ozdemir E, Yucel SG, Ozben T. N-acetyl-L-cysteine inhibits bleomycin induced apoptosis in malignant testicular germ cell tumors. *Journal of cellular biochemistry*. 2013;114(7):1685-94.

4. Kucuksayan E, Konuk EK, Demir N, Mutus B, Aslan M. Neutral sphingomyelinase inhibition decreases ER stress-mediated apoptosis and inducible nitric oxide synthase in retinal pigment epithelial cells. *Free Radic Biol Med*. 2014;72:113-23.
5. Hanikoglu A, Kucuksayan E, Hanikoglu F, Ozben T, Menounou G, Sansone A, et al. Effects of Somatostatin and Vitamin C on the Fatty Acid Profile of Breast Cancer Cell Membranes. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*. 2019;19(15):1899-909.
6. Hanikoglu A, Kucuksayan E, Hanikoglu F, Ozben T, Menounou G, Sansone A, et al. Effects of somatostatin, curcumin, and quercetin on the fatty acid profile of breast cancer cell membranes. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2020;98(3):131-8.
7. Hudu SA, Alshrari AS, Syahida A, Sekawi Z. Cell Culture, Technology: Enhancing the Culture of Diagnosing Human Diseases. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016;10(3):De1-De5.
8. Davis JM. *Basic Cell Culture*: Oxford University Press; 2002.
9. Sircan-Kucuksayan A, Uyuklu M, Canpolat M. Diffuse reflectance spectroscopy for the measurement of tissue oxygen saturation. *Physiol Meas*. 2015;36(12):2461-9.
10. Bohren CF, Huffman DR. *Absorption and Scattering of Light by Small Particles*: WILEY-VCH; 1998.
11. Bolin FP, Preuss LE, Taylor RC, Ference RJ. Refractive-Index of Some Mammalian-Tissues Using a Fiber Optic Cladding Method. *Applied Optics*. 1989;28(12):2297-303.
12. Mourant JR, Freyer JP, Hielscher AH, Eick AA, Shen D, Johnson TM. Mechanisms of light scattering from biological cells relevant to noninvasive optical-tissue diagnostics. *Applied Optics*. 1998;37(16):3586-93.
13. Sircan-Kucuksayan A, Canpolat M. Retrieval of Chromophore Concentration in a Tissue Phantom by Diffuse Reflectance Spectroscopy. *Optics and Spectroscopy*. 2014;117(4).
14. Karakas BR, Sircan-Kucuksayan A, Elpek OG, Canpolat M. Investigating viability of intestine using spectroscopy: a pilot study. *Journal of Surgical Research*. 2014;191(1):91-8.
15. Turhan M, Yaprak N, Sircan-Kucuksayan A, Ozbudak I, Bostanci A, Derin A, et al. Intraoperative assessment of laryngeal malignancy using elastic light single-scattering spectroscopy: A pilot study. *Laryngoscope*. 2017;127(3):611-5.
16. Duval K, Grover H, Han LH, Mou Y, Pegoraro AF, Fredberg J, et al. Modeling Physiological Events in 2D vs. 3D Cell Culture. *Physiology (Bethesda)*. 2017;32(4):266-77.
17. Gurbuz N, Asoglu MR, Ashour AA, Salama S, Kilic GS, Ozpolat B. A selective serotonin 5-HT1B receptor inhibition suppresses cells proliferation and induces apoptosis in human uterine leiomyoma cells. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2016;206:114-9.
18. Erdoğan MA, Taşkıran D. Rotenon ile İndüklenen İn Vitro Parkinson Hastalığı Modelinde Glukagon Benzeri Peptid-1 Analogu Ekzenatidin Nöron Sağkalımına Etkisi. *SdÜ Sağlık Bilimleri Dergisi*. 13.10.2019;10(4):362-268.
19. Huang DC, Hung KD, Chan YK. A computer assisted method for leukocyte nucleus segmentation and recognition in blood smear images. *Journal of Systems and Software*. 2012;85(9):2104-18.
20. Ozkan A, Isgor SB, Tora H, Uyar P, Iscan M, editors. An alternative method for cell counting. *Signal Processing and Communications Applications Conference*; 2011; Turkey: IEEE
21. Özkan A, İşgör BS, Şengül G, editors. Method proposal for distinction of microscope objectives on hemocytometer images. *Signal Processing and Communication Application Conference*; 2016; Turkey: IEEE.
22. Johnston G. Automated handheld instrument improves counting precision across multiple cell lines. *BioTechniques*. 2010;48(4):325-7.
23. Szabo SE, Monroe SL, Fiorino S, Bitzan J, Loper K. Evaluation of an automated instrument for viability and concentration measurements of cryopreserved hematopoietic cells. *Lab Hematol*. 2004;10(2):109-11.
24. Chen A, Leith M, Tu R, Tahim G, Sudra A, Bhargava S. Effects of diluents on cell culture viability measured by automated cell counter. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173375.



Covid-19'un Türkiye'deki İlk Üç Haftası

The First Three Weeks Of The Covid-19 In Turkey

Fuat İnce¹, Fatma Yağmur Evcil²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Ana Bilim Dalı, Isparta, Türkiye.

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

Özet

Amaç: Covid-19'un Türkiye'deki ilk üç haftasını ve bu salgınla mücadele kapsamında alınan tedbirleri araştırmak ve bunlarla ilgili bilgileri sunmaktır.

Materyal-Metot: Çalışma kapsamında konuyla ilgili resmî yayınlar, duyurular ve açıklamalar ile basın-yayın aracılığıyla ilan edilen gelişmeler takip edilmiştir. Cumhurbaşkanlığı ve diğer devlet organlarının yayımlanmış Kararlar ve Genelgeler bulunmuş, kronolojik metodolojiye uygun olarak inceleme ve değerlendirmeleri yapılmıştır.

Bulgular: Covid-19'un Çin'de Aralık 2019'da görülmesiyle birlikte, Türkiye'nin bu salgının memlekete yayılmaması için aldığı önlemler sonucu ilk vaka 11 Mart 2020 günü görülmüştür. 17 Mart 2020'de ise Covid-19 kaynaklı ilk can kaybı meydana gelmiştir. Hastalığın Türkiye'de görülmesiyle birlikte alınan tedbirler de artırılmıştır. Bunlar sınır geçişlerinin kısıtlanması, yüz yüze eğitim yerine uzaktan eğitime geçilmesi, spor müsabakalarının önce seyircisiz oynanması sonra tümüyle ertelenmesi, kamu görevlilerinin yurt dışına çıkışlarına kısıtlama getirilmesi, uçuşların durdurulması, toplu olarak bulunulabilecek tüm mekânların kapatılması, pandemi sistemine geçilmesi, camilerde cemaatle namaza ara verilmesi, risk grubundakilere evden çıkma yasağı getirilmesi, tecrit ve karantina uygulamaları, ulaşımda sınırlamaya gidilmesi, ekonomik önlemler ve diğer tedbirler olarak sıralanabilirler.

Sonuç: Tüm dünyayla birlikte Türkiye'yi de etkisi altına alan Covid-19'a karşı ilk aşamada alınan tedbirlerin sosyal mesafeyi koruma ve izolasyon olduğu anlaşılmaktadır. Hastalığın seyrine göre tedbirler kademeli olarak artırılmış ve sıklaştırılmıştır. Bununla birlikte ilk baştan itibaren üzerinde durulan konuların yanı sıra hijyen de hep ön planda tutulmuştur. Bu sayede yayılımın azaltılması ve sağlık kuruluşlarına olası yığılmanın önüne geçilmesi düşünülmüştür. Önceki tüm salgınlardan çok farklı olarak adeta hayatın durmasına neden olan Covid-19'un üstesinden gelinmesi ile birlikte bu mücadeleden öğrenilen bilgiler ve yaşanan tecrübeler gelecek yıllar için çok önemli birikimler olacaktır.

Anahtar kelimeler: Covid-19, Türkiye, Tedbirler, Salgın.

Abstract

Objective: To investigate Covid-19 pandemic's first three weeks in Turkey and measures for struggle with this and to provide information obtained.

Material-Method: In this study, official publications, announcements and statements related to the subject and the developments announced through press were followed. Decisions and Circulars published by Presidency and other state organs have been found and these were examined and evaluated in accordance with chronological methodology.

Results: With detection of Covid-19 in China, Turkey has taken necessary measures for no spread of disease on their own soil. Measures's result first Covid-19 case was seen in Turkey on 11 March 2020. On March 17, first death occurred due to this disease. Turkey has increased its measures with appearance of disease in its territory. These can be listed as follows; restriction of border crossings, transition to distance education instead of face to face model, firstly playing sports competitions without audience and after that completely postponing the games, limiting public officials' go abroad, stopping flights, closing all places that can be together collectively, switching to pandemic system, interrupting pray with the congregation in mosques, prohibition of leaving the home for the risk groups, isolation and quarantine practices, restrictions on transportation, economic measures and other measures.

Conclusions: Just as whole world, Turkey came under impact of Covid-19 pandemic. It is understood that Turkey had taken the measures social distance and isolation in the first stage. The measures were gradually increased and tightened according to course of disease. In addition to this, hygiene has always been at the forefront besides issues that have been addressed from very beginning. In this way, it is considered that to reduce the spread of pandemic and prevent possible agglomeration to health institutions. With overcoming of Covid-19, which is very different from all previous pandemics and has caused life to stop, the knowledge and experiences learned from this struggle will be very important acquisitions for next years.

Keywords: Covid-19, Turkey, Measures, Pandemic.

Giriş

2019 yılının son gününde Çin Halk Cumhuriyeti’nin Hubai Eyaletinin Wuhan kentinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları rapor edilmiştir. Yeni yılla birlikte, 7 Ocak 2020’de bu pnömonilerin daha önce insanda görülmeyen yeni tip bir coronavirus (koronavirüs) nedeniyle oluştuğu anlaşılmıştır. Bu yeni etken 2003 yılındaki şiddetli akut solunum sendromuna yani severe acute respiratory syndrome (SARS) hastalığına sebep olan virüse benzetilmiştir. Bu nedenle SARS CoV2 olarak adlandırılmıştır. Yeni tip koronavirüs hastalığı da 2019-nCoV veya bugün daha yaygın kullanım şekliyle Covid-19 olarak tanımlanmıştır (1).

Solunum enfeksiyonuna yol açan yeni tip koronavirüs, ilk bilgiler doğrultusunda hastaların hışırmalarıyla ve öksürmeleriyle yayılmaktadır. Ortalığa saçılan damlacıklar diğer kişilerin ağız, burun ve gözlerinden girebilmektedir. Ayrıca damlacıkların yapıştığı yüzeylere dokunduktan sonra ellerin ağız, burun veya gözle temasıyla hastalık bulaşabilmektedir. Hastalığın kuluçka süresi 2 ila 14 gün arasındadır. Ana semptomları ateş, öksürük ve solunum sıkıntısıdır. Hastalığın seyri zatürre, ağır solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği ve ölüm şeklinde ilerleyebilmektedir. İleri yaşta kişilerde ve kronik rahatsızlığı olanlarda tablo ağırlaşabilmektedir (2). Türkiye’de Sağlık Bakanlığı’nın koordinasyonu ile kurulan Bilim Kurulu Ocak ayından itibaren düzenli toplantılar yaparak alınacak tedbirleri belirlemiş, tanı ve tedavi protokollerini tanımlamıştır. İlk etapta en geçerli tedbirlerin; hijyen, sosyal mesafeyi koruma ve izolasyon olacağı ilan edilmiştir.

Aşı, etkili ilaç ve başka tedavi yöntemlerini bulma veya geliştirme çabaları ise devam etmektedir.

Koronavirüslerin yani taçlı virüslerin sonucusu olan SARS CoV2’nin sebep olduğu Covid-19 dünya genelinde hızlı bir yayılma göstermiştir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edilmiştir. Türkiye’de ise ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde duyurulmuştur (1, 2).

Covid-19 tıbbi etkilerinin yanı sıra sosyal yaşamdan ekonomiye, tarımdan eğitime kadar, kısacası normal günlük yaşantıya etkileri ve bunun tüm dünyaya yayılması bakımından belki de tıp tarihinde en farklı hastalık ve salgın olarak karşımıza çıkmaktadır. Öyle ki alınan tedbirler neticesinde tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de adeta hayatın durmasına neden olmuştur. Bu çalışmanın amacı Covid-19’un Türkiye’de görüldüğü 11 Mart 2020’den itibaren 3 Nisan 2020 tarihine kadar olan süreçte yaşanan gelişmeleri ortaya koymak ve salgına karşı alınan tedbirleri araştırmaktır.

Materyal-Metot

Çalışma kapsamında konuyla ilgili resmî yayınlar, duyurular ve açıklamalar ile basın-yayın aracılığıyla ilan edilen gelişmeler takip edilmiştir. Türkiye Cumhuriyeti Cumhurbaşkanlığı, Sağlık Bakanlığı ve İçişleri Bakanlığı başta olmak üzere idari organlarca yayımlanmış Kararlar ve Genelgeler bulunmuş, inceleme ve değerlendirmeleri yapılmıştır. 2019 yılının Mart ayı ile Nisan’ın ilk haftası arasında tamamlanan bu çalışma ile Covid-19 karşısında Türkiye’nin ne gibi tedbirler aldığı konusu ele alınmıştır.

Bulgular

Covid-19’un Çin’de ortaya çıkmasıyla birlikte Türkiye’nin bu hastalığın memleketeye bulaşmaması için çeşitli tedbirler aldığı bilinmektedir. Türkiye’deki ilk vakanın görülmesiyle ilave tedbirler alınmış ve bunlar zaman içerisinde daha da sıkılaştırılmıştır. Tedbirlerde ve uygulamalarda kademeli geçişlere dikkat edilmiştir. Ancak icap ettiğinde radikal tedbirler de anında devreye sokulmuştur. Tıp tarihi metodolojisine uygun bibliyografya oluşturulması gayesiyle çalışmada tedbirlerin incelenmesi ve değerlendirilmesi kronolojik olarak verilmiştir.

Birinci Hafta (11 Mart-18 Mart 2020)

11 Mart’ta Türkiye’de ilk vakanın görülmesini takiben ilerleyen günlerde birtakım tedbirler uygulamaya koyulmuştur. 12 Mart’ta toplam vaka sayısı 2’ye yükselmiştir. Alınan kararla ilköğretim, ortaokul ve liseler için normal programda 6 Nisan’da başlaması planlanan ara tatilin öne çekildiği ve 16 Mart’tan itibaren başlatılacağı duyurulmuştur. Tatilden sonraki hafta için de uzaktan eğitim kararı alınmıştır. Ayrıca üniversitelerde üç hafta süreyle eğitim ve öğretime ara verilmiştir. Spor müsabakalarının da Nisan ayı sonuna kadar seyircisiz oynanmasına karar verilmiştir. Kamu görevlilerinin yurtdışına çıkışları için izin alma zorunluluğu getirilmiştir (3, 4).

13 Mart’ta toplam vaka sayısı 5’e yükselmiştir. İlk vakaların tespit edilen birinci hasta ile ve birbirleriyle temaslı kişiler olduğu açıklanmıştır. 13 Mart’ta alınan yeni tedbirlerle açık ve kapalı tüm cezaevlerindeki görüşlerin iki hafta süreyle ertelendiği duyurulmuştur. Ayrıca Almanya, Fransa, İspanya, Norveç, Danimarka, Belçika, Avusturya, İsveç ve Hollanda olmak üzere 9 Avrupa ülkesi ile uçuşlar 17 Nisan tarihine kadar durdurulmuştur (5). Bu ülkeler DSÖ’nün 14 Mart tarihli Durum Raporunda Avrupa bölgesinde en çok doğrulanmış vaka sayısına sahip ülkeler arasında gösterilmişlerdir (6).

Sağlık Bakanı Dr. Fahrettin Koca, 14 Mart tarihinde tweeterden yaptığı açıklama ile vaka sayısının 6’ya çıktığını açıklamıştır. Ayrıca son bir hafta içinde umreden dönen bir vatandaşın test sonucunun pozitif çıkması nedeniyle 14 günlük izolasyon kuralının önemine dikkat çekmiş, yurtdışından dönenlerin ziyaretçi kabul etmemelerini istemiş, yurda girerken yapılan sağlık kontrolünün tek başına riski ortadan kaldırmadığını ifade etmiştir.

15 Mart’ta vaka sayısı 18’e yükselmiştir (7). Bu tarihten itibaren umre ziyaretinden dönen vatandaşlar Ankara ve Konya’daki devlet yurtlarına yerleştirilerek karantina altına alınmışlardır (8). Alınan tedbirler kapsamında karantina uygulaması sadece umre ziyaretinden dönenlere değil yurtdışından dönen herkes için uygulanmıştır. Nitekim Gençlik ve Spor Bakanı Mehmet Muharrem Kasapoğlu’nun 23 Mart’ta Anadolu Ajansında (AA) yayımlanan açıklamasında; Kredi ve Yurtlar Kurumu Genel Müdürlüğüne bağlı 36 yurttan umre ziyaretinden dönenlerin yanısıra Katar, İran, Azerbaycan, Kolombiya, Gürcistan, Cezayir, Özbekistan, Kazakistan, Tunus, Lübnan, Kanada, Ukrayna, Lüksemburg, Yunanistan ve Portekiz ile ülke belirtilmeden Avrupa’dan geldiği belirtilenler ve Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti’nden (KKTC) gelenler ile asker olmak üzere toplam 11.269 kişinin karantina kurallarına uygun bir şekilde misafir edildiklerini açıklamıştır.

16 Mart’ta toplam vaka sayısı 47 olarak açıklanmıştır (9). Umuma açık istirahat ve eğlence yerlerinin faaliyetleri geçici olarak durdurulmuştur. 16 Mart gece yarısından (24:00) itibaren faaliyetleri geçici olarak durdurulan yerlere tiyatro, sinema, kafe gibi insanların toplu bulunduğu çok sayıda alan eklenmiş ve salgınla mücadeleye yönelik tedbirlerin kapsamı genişletilmiştir (10). Diyanet İşleri Başkanı Prof. Dr. Ali Erbaş’ın 16 Mart 2020 tarihli tweeti ile de Cuma namazı dâhil olmak üzere cami ve mescitlerde cemaatle namaz kılmaya ara verildiği açıklanmıştır.

17 Mart tarihine gelindiğinde toplam vaka sayısı 98 olarak bildirilmiştir. Ayrıca bu tarihte Türkiye’de Covid-19 nedeniyle ilk can kaybı kaydedilmiştir (11).

18 Mart’ta toplam vaka sayısı 191’e çıkarken, Covid-19 kaynaklı ikinci can kaybı meydana gelmiştir (12). Bu tarihte “Koronavirüsle Mücadele Eşgüdüm Toplantısı” gerçekleştirilmiş ve toplantıda ekonomiye dair kararlar alınmıştır (13).

İkinci Hafta (19 Mart-26 Mart 2020)

19 Mart 2020 tarihine gelindiğinde Covid-19’un Türkiye’de görüldüğü ikinci haftaya girilmiş, toplam vaka sayısı 359’a yükselmiştir. Hayatını kaybedenlerin sayısı ise 4’e ulaşmıştır (14). Aynı tarihte futbol, voleybol, basketbol, hentbol müsabakalarının durdurulduğu ve liglerin ertelendiği açıklanmıştır (15). Ölçme, Seçme, Yerleştirme Merkezi (ÖSYM) tarafından sınav takvimi güncellenerek Mart ayı ile Eylül ayında yapması planlanan 9 sınav ileri tarihlere ertelenmiştir (16).

20 Mart’ta Sağlık Bakanlığı tarafından yeterli uzman ve üçüncü seviye erişkin yoğun bakım yatağı bulunan tüm hastanelerin pandemi hastanesi olarak kabul edildiğini bildiren bir genelge yayımlanmıştır (17). Aynı gün Sağlık Bakanı Dr. Fahrettin Koca tweeterden yaptığı açıklamada vaka sayısının 670’e ulaştığını açıklamıştır.

21 Mart tarihinde berber ve kuaförlerin faaliyetleri durdurulmuştur. Gece yarısından itibaren lokanta, pastane gibi işyerlerinin yalnızca gel-al ve paket servis şeklinde hizmet verebileceği açıklanmıştır (18, 19). Ayrıca 65 yaş ve üzeri ile kronik hastalığı olan kişilerin 21 Mart itibarıyla ikametlerinden dışarı çıkmaları yasaklanmıştır (20). Aynı gün alınan yeni bir kararla uçuş yasağı olan ülke sayısı artırılarak 68’e çıkartılmıştır (21). Sağlık Bakanının tweetinde toplam vaka sayısının 947’ye, can kaybının ise 21’e ulaştığı açıklanmıştır.

22 Mart’ta toplam vaka sayısı bir önceki güne göre 289 artışla 1.236 olarak duyurulmuştur. Sağlık Bakanının tweetinde hepsi yaşlı 30 hastanın da kaybedildiği açıklanmıştır. Ayrıca Resmî Gazetede yayımlanan bir genelgeyle kamu çalışanlarının hizmetleri aksatmayacak şekilde, esnek mesai saatleri ile çalışabilmesi mümkün hale getirilmiştir (22).

21 Mart’ta 65 yaş ve üzeri ile kronik hastalığı olanların ikametlerinden dışarıya çıkmalarının yasaklandığından bahsedilmişti. Bunun üzerine bazı vatandaşlar genç yaşta kilerin bu hastalıktan etkilenmedikleri gibi yanlış bir kanaate varmışlardı. Bu durum karşısında kaygılanan Sağlık Bakanı Dr. Fahrettin Koca tweeterden yaptığı açıklamasında bu sefer gençleri de uyararak onların salgının dışında

olmadıkları ve hayatlarını yavaşlatmaları, evde kalmaları konusunda bir uyarıda bulunmuş, toplam vaka sayısını da 1.529 olarak açıklamıştır. Bakan bir diğer açıklamasında da Çin’den getirilen bir ilacın yoğun bakım hastalarında kullanılmaya başlandığını duyurmuştur (23).

24 Mart’ta toplam vaka sayısı 1.872’ye yükselmiştir. Bakan Koca, tweetinde kayıplar verilse de Türkiye için geç olmadığını, tedbirle artışın önünü kesilebileceğini söylemişti. Bu tarihte yayımlanan bir Genelgeyle alınan tedbirlere yenileri eklenmiştir. Marketlerin çalışma saatlerinde düzenlemeye gidilmiş, toplu taşıma araçlarının yolcu taşıma kapasitesinin %50’si oranında yolcu kabul edeceği açıklanmıştır (24).

25 Mart tarihine gelindiğinde toplam vaka sayısı 2.433’e yükselmiştir (25). Aynı gün Millî Eğitim Bakanlığı (MEB), okulların 30 Nisan’a kadar tatil olacağını ve uzaktan eğitime devam edileceğini duyurmuştur (26).

26 Mart’ta toplam vaka sayısı 3.629, Covid-19 nedeniyle toplam ölüm sayısı 75 olarak açıklanmıştır (27). Yüksek Öğretim Kurumu (YÖK), Bahar dönemi eğitim öğretim sürecinin sadece uzaktan eğitim, açık öğretim ve dijital öğretim imkânları ile sürdürüleceğini, yüz yüze eğitim yapılmayacağını duyurmuştur (28).

Üçüncü Hafta (27 Mart-3 Nisan 2020)

27 Mart’ta yani Türkiye’de ilk vakanın duyurulmasından sonraki üçüncü haftaya girilirken, toplam vaka sayısı 5.698’e yükselmiş, 92 kişi hastalık nedeniyle yaşamını yitirmiştir (29). Bu tarihten itibaren şehirlerarası seyahatlere kısıtlama getirilmiş ve Valilik iznine bağlanmıştır. Yurt dışı uçuşlar tamamen durdurulmuştur. Toplu taşıma araçlarında ise daha önceki %50’lik doluluk oranına ilave olarak sosyal mesafeye uygun seyrek oturma düzenine geçilmiştir (30).

Sağlık Bakanı Dr. Fahrettin Koca tweeterden yaptığı açıklamayla 28 Mart’ta toplam vaka sayısını 7.402 olarak açıklamıştır. Ayrıca Türkiye’nin günlük Covid-19 tablosunun tweeterin yanısıra covid19.saglik.gov.tr web adresinden de açıklanacağını bildirmiştir.

29 Mart’ta ise toplam vaka sayısının 9.217’e ulaştığı duyurulmuştur (29).

30 Mart’ta Millî Dayanışma Kampanyası için Aile ve Sosyal Hizmetler Bakanlığınca yardım hesabı açıldığı duyurulmuştur. Ülke genelinde köy ve mahalle statüsündeki 41 yerleşim biriminin karantina altında olduğu açıklanmıştır (31).

Sağlık Bakanı Dr. Fahrettin Koca 31 Mart’ta tweeterden yaptığı açıklama ile toplam vaka sayısını 13.531 olarak açıklamıştır. Ayrıca test merkezi sayısının 75’e ulaştığını, pozitif vakaların tespitinde artık daha hızlı olduğunu ve avantajlı duruma geçildiğini belirterek sosyal izolasyondan taviz verilmemesini istemiştir.

1 Nisan’da toplam vaka sayısı 15.679 olmuştur. (29). Aynı gün yapılan açıklamada tüm illerde vaka görüldüğü ve 8.852 vaka ile İstanbul’un en fazla vaka görülen olduğu, 601 sağlık personelinin de virüsten etkilendiği belirtilmiştir (32).

2 Nisan’da toplam vaka sayısı 18.135’e yükselmiştir (29). Dr. Fahrettin Koca tweetinde son 24 saat içinde hayatını kaybeden hastaların %82’sinin 60 yaş üzeri kişiler olduğunu açıklamıştır.

3 Nisan’da saat 24.00 itibarıyla yeni önlemler alınmıştır.

Büyükşehir Belediyesi olan 30 şehre ve Zonguldak’a, belirli istisnalar haricinde araç giriş-çıkışı yasaklanmıştır. Daha önce 65 yaş üzerine uygulanan sokağa çıkma kısıtlamasının 20 yaş altı için de uygulanacağı açıklanmıştır. Pazar yerleri ve marketler gibi alanlarda herkesin maske takması zorunlu hale getirilmiştir (33).

3 Nisan’da yapılan toplam test sayısı 141.716, toplam vaka sayısı 20.921, toplam vefat sayısı 425, toplam iyileşen hasta sayısı 484 olarak açıklanmıştır (29).

Tartışma

Covid-19 tüm dünyayı etkisi altına alması ve ülkelerin sağlık sistemlerine olan baskısı nedeniyle hem önceki salgınlardan hem de mensubu olduğu koronavirüsler ailesinin diğer üyelerinden çok farklıdır. İnsanlığın teknolojinin ulaştığı noktayı daha nerelere yükselteceği tartışılırken çok agresif bir şekilde gündeme girmiştir. En ileri teknolojilerden bahsedilirken birdenbire koruyucu maske, eldiven, kıyafet ve diğer ekipmanlar dünyanın en aranan ürünleri olmuşlardır.

Günümüzde Covid-19’dan sonra dünyanın nasıl olacağı konuşulmaktadır. Yeni tip koronavirüsün dünya genelinde bir salgına dönüşmesinin ardından ekonomik olarak en güçlüsünden en zayıfına tüm ülkeler çeşitli tedbirler almışlardır. Bu nedenle globalleşme ve tek dünya gibi söylemlerle girilen yeni yüzyılda insanlık yeniden geniş çaplı izolasyonlarla tanışmıştır. Türkiye hastalık henüz ülkesine girmeden önce ocak ve şubat aylarında çeşitli tedbirler almıştır. Resmî duyurulara ve basında çıkan haberlere göre bu tedbirler, Bilim Kurulu’nun oluşturulması, Çin ve Uzakdoğu ülkeleri başta olmak üzere yurt dışından gelen yolcuların termal kameralar ile kontrol edilmesi, Çin uçuşlarının tamamen durdurulması, İran sınırının kapatılması, İtalya, Irak ve Güney Kore uçuşlarının durdurulması olarak sıralanabilirler. Türkiye aldığı tedbirlerle hastalığın girişini Avrupa ülkeleri ve komşusu İran’a göre daha geç tarih olan 11 Mart 2020’e kadar erteleyebilmiştir.

Hastalığın duyulduğu andan itibaren hijyen, sosyal mesafe ve izolasyon gibi kelimeler hızla hayatın birer parçası haline gelmişlerdir. Türkiye’de 11 Mart’ta 1 vaka ile başlayan süreç 3 Nisan 2020’de yani üçüncü haftanın sonunda 20.921 vakaya ulaşmıştır. 17 Mart’ta tek can kaybı ile başlayan sayı ise 425’e yükselmiştir. Türkiye’de durum böyleyken 3 Nisan’da dünya genelinde vaka sayısı 972.303, can kaybı sayısı ise 50.321 olmuştur (34).

11 Mart’tan itibaren çalışmanın yapıldığı süre içerisinde hastalıkla ilgili bilgiler, alınan tedbirler ve uyulması istenen önlemler gibi tüm hususlar hızlı bir şekilde, genellikle twitter üzerinden duyurulmuştur. Bu nedenle resmî twitter duyuruları çalışmada ağırlıklı olarak yer almıştır. Burada Türkiye’nin hastalığa ve sonuçlarına yaklaşımının Sağlık Bakanlığının her gün düzenli yaptığı ayrıntılı açıklamalar ile şeffaf olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır. Ancak vakaların yaş, cinsiyet, meslek gibi temel sosyodemografik özellikleri, tıbbi öyküleri, bölgesel dağılımları gibi özelliklerinin paylaşılmasıyla bu yönlerde yapılacak bilimsel çalışmaların sayısının artacağı muhakkaktır. Ayrıca yoğun bakımda, serviste, ev izolasyonunda veya karantinada takip ve/veya tedavi edilen hastaların sayılarının ve her kategori için sekel kalan hastaların sayısı, tam şifa ile iyileşenlerin sayısı ve ölüm ile sonuçlanan vakaların

sayılarının paylaşılması hastalığın prognozunu tahmin etmeye yönelik çalışmalara büyük katkı sağlayacaktır.

Sonuç

Sağlık personelinin, tıbbi donanım gücünün, sağlık malzemesi üretiminin, test analizlerinin, yatak kapasitesinin ve yoğun bakım imkânlarının aslında ne kadar önemli olduğunun bir kez daha anlaşıldığı bu zorlu süreçte, elde edilen bilgilerin ve kazanılan deneyimlerin gelecek yıllarda benzer durumlar için birer öğretici olacağı kaçınılmazdır. Pandemi ile mücadelede en önde yer alan sağlık çalışanları hastalığa yakalanmak pahasına üstün vazife anlayışlarını ortaya koymuşlardır. Bu özverili çalışma toplumun her kesiminden büyük takdir görmüştür. Sağlık Bakanı Fahrettin Koca 19 Mart’ta Türkiye Büyük Millet Meclisinde (TBMM) yaptığı konuşma sonrasında milletvekillerini ve tüm vatandaşları sağlık çalışanlarını alkışlamaya davet etmiştir (35). Bu çağrıya uyan vatandaşlar her gün 21:00’de evlerinin balkonlarına çıkarak ve pencerelerinden alkış tutarak sağlık çalışanlarına olan şükranlarını göstermeye başlamışlardır. Tarihe not olarak düşülebilecek bu davranış sağlık çalışanlarının moral ve motivasyonlarının artırılmasında son derece önemli bir rol oynamıştır.

Kaynaklar

1. T.C. Sağlık Bakanlığı. Covid-19 (Sars-Cov-2 Enfeksiyonu) Rehberi (Bilim Kurulu Çalışması). Ankara. 2 Nisan 2020.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı. Yeni Koronavirüs (Covid-19). (Bilgilendirme dokümanı). Ankara. Mart-Nisan 2020.
3. Koca F. DÜN AKŞAM sonuçlanan test, üzücü bir öngörüü doğruladı. Bir hastamız daha var. İlk hastamızın, tanı konur konmaz takibe alınan çevresindedir. Virüsün olası yayılımını bu sınırlar içinde tutabilmek için gerekli tedbirlere başvurduk. Sorunun üstesinden birlikte geleceğiz. [İnternet]. 2020 Mart 13 [Erişim tarihi: 2020 Nisan 6]; Erişim adresi: <https://twitter.com/drfahttinkoca/status/12>.
4. Türkiye Cumhuriyeti Cumhurbaşkanlığı. Cumhurbaşkanlığı Sözcüsü Kalın: “Korona Virüs’le mücadele sürecini, el birliğiyle rehavete ve paniğe kapılmadan atlatma kabiliyetine sahibiz” [İnternet]. Ankara: Türkiye Cumhuriyeti Cumhurbaşkanlığı; Mart 2020 [Erişim Tarihi: 6 Nisan 2020]. Erişim adresi: <https://www.tccb.gov.tr/haberler/410/117021/cumhurbaskanligi-sozcusu-kalin-korona-virus-le-mucadele-surecini-el-birligiyle-rehavete-ve-panige-kapilmadan-atlatma-kabiliyetine-sahibiz->
5. Koca F. Bilim Kurulu Toplantımızın ardından Koronavirüs ile ilgili son gelişmeleri ve aldığımız ortak tedbirleri Sayın Bakanlarımızla değerlendiriyoruz. [İnternet]. 2020 Mart 13 [Erişim Tarihi 2020 Nisan 5]; Erişim adresi: <https://twitter.com/drfahttinkoca/status/1238484199079804931>.
6. Dünya Sağlık Örgütü. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 54. Rapor Numarası: 54, 2020.[İnternet]. İsviçre: Dünya Sağlık Örgütü; 2020 [Erişim tarihi: 6 Nisan 2020]. Erişim adresi: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200314-sitrep-54-covid-19.pdf?sfvrsn=dcd46351_8.
7. Koca F. Az önce açıklanan ve yeni olan vaka sayısı, toplam 12’dir. Bunlardan 2’si ilk vakamızın temas çevresindedir. Şu ana kadar toplam vaka sayımızsa 18’dir. Vaka sayısı bilgisi

açık, tam olarak bu şekildedir. [İnternet]. 2020 Mart 16 [Erişim tarihi: 2020 Nisan 6]; Erişim adresi: <https://twitter.com/drfaqhrettinkoca/status/1239302574030958593>.

8. T.C. Gençlik ve Spor Bakanlığı. Kamuoyuna Duyuru [İnternet]. Ankara: Gençlik ve Spor Bakanlığı; Mart 2020 [Erişim Tarihi: 6 Nisan 2020]. Erişim adresi: <https://www.gsb.gov.tr/HaberDetaylari/3/184694/kamuoyuna-duyuru.aspx>.

9. Koca F. Bugün 29 yeni tanı kondu. Yeni tanı konanlarla birlikte toplam hasta sayımız 47 oldu. Son 29 vakanın tamamı doğrudan veya dolaylı olarak ABD, Ortadoğu ve Avrupa temasıdır, 3’ü Umreden döndü. Yurt dışı teması risk olmaya devam edecek. Tedbirleri sıkı uygulayalım. [İnternet]. 2020 Mart 16 [Erişim tarihi: 2020 Nisan 6]; Erişim adresi: <https://twitter.com/drfaqhrettinkoca/status/1239654954475884550>.

10. T.C. İçişleri Bakanlığı. 81 İl Valiliğine Koronavirüs Tedbirleri Konulu Ek Genelge Gönderildi [İnternet]. Ankara: İçişleri Bakanlığı; Mart 2020 [Erişim Tarihi: 6 Nisan 2020]. Erişim adresi: <https://www.icisleri.gov.tr/81-il-valiligine-coronavirus-tedbirleri-konulu-ek-genelge-gonderdi>.

11. Koca F. Koronavirüs vakası ile ilgili son gelişmeleri paylaşıyoruz. [İnternet]. 2020 Mart 17 [Erişim tarihi: 2020 Nisan 6]; Erişim adresi: <https://twitter.com/drfaqhrettinkoca/status/1240019772651311105?s=20>.

12. Koca F. 61 YAŞINDA erkek bir hastamızı kaybettik. Kendisine Allah’tan rahmet diliyorum. Bugün sonuçlanan testler, tedbirlerin çok zorunlu olduğunu gösteriyor. Tanı konup tedavilerine başlanan 93 YENİ VAKAMIZ var. Hasta sayımız 191’e ulaştı. Riskin önünü birlikte keselim. [İnternet]. 2020 Mart 18 [Erişim tarihi: 2020 Nisan 6]; Erişim adresi: <https://twitter.com/drfaqhrettinkoca/status/1240369082916057089?s=19>.

13. T.C. Cumhurbaşkanlığı. “Ülkemizin maruz kaldığı virüs tehditinin en kısa sürede bertaraf edilmesi için devlet olarak tüm imkânlarımızı seferber ettik” [İnternet]. Ankara: Türkiye Cumhuriyeti Cumhurbaşkanlığı; Mart 2020 [Erişim Tarihi: 6 Nisan 2020]. Erişim adresi: <https://www.tccb.gov.tr/haberler/410/117037/-ulkemizin-maruz-kaldigi-virus-tehdidinin-en-kisa-surede-bertaraf-edilmesi-icin-devlet-olarak-tum-imk-nlarimizi-seferber-ettik>

14. Koca F. Son 24 saatte yapılan 1.981 TESTTEN 168’İ POZİTİF ÇIKTI. 191 olan hasta sayımız 359’a ulaştı. Hastalarımızdan 85 yaşındaki bir hanımefendiyi kaybettik. Daha önce vefat eden bir hasta COVID-19 olarak değerlendirildi. Toplam kaybımız maalesef 4 oldu. Acımız arttı ama başaracağız. [İnternet]. 2020 Mart 19 [Erişim tarihi: 2020 Nisan 6]; Erişim adresi: <https://twitter.com/drfaqhrettinkoca/status/12407435104>.

15. T.C. Gençlik ve Spor Bakanlığı. Futbol, voleybol, basketbol ve hentbolda ligler ertelendi [İnternet]. Ankara: Gençlik ve Spor Bakanlığı; Mart 2020 [Erişim Tarihi: 6 Nisan 2020]. Erişim adresi: <https://www.gsb.gov.tr/HaberDetaylari/3/186770/futbol-basketbol-voleybol-ve-hentbolda-ligler-ertelendi.aspx>.

16. T.C. Ölçme, Seçme ve Yerleştime Merkezi Başkanlığı (ÖSYM). ÖSYM 2020 Sınav Takviminde Güncelleme [İnternet]. Ankara: ÖSYM; Mart 2020 [Erişim Tarihi: 6 Nisan 2020]. Erişim adresi: <https://www.>

[osym.gov.tr/TR,19304/2020-osym-sinav-takviminde-guncelleme-19032020.html](https://www.osym.gov.tr/TR,19304/2020-osym-sinav-takviminde-guncelleme-19032020.html).

17. T.C. Sağlık Bakanlığı. Pandemi Hastaneleri [İnternet]. Ankara: Sağlık Bakanlığı; Mart 2020 [Erişim Tarihi: 6 Nisan 2020]. Erişim adresi: <https://hasta.saglik.gov.tr/TR,64565/pandemi-hastaneleri.html>.

18. T.C. İçişleri Bakanlığı. Bakanlığımız 81 İl Valiliğine Koronavirüs Tedbirleri Konulu Ek Bir Genelge Daha Gönderdi [İnternet]. Ankara: İçişleri Bakanlığı; Mart 2020 [Erişim Tarihi: 6 Nisan 2020]. Erişim adresi: <https://www.icisleri.gov.tr/bakanligimiz-81-il-valiligine-koronavirus-tedbirleri-konulu-ek-bir-genelge-daha-gonderdi>.

19. T.C. İçişleri Bakanlığı. Koronavirüs Salgını ile Mücadele Kapsamında Lokantalarla İlgili Ek Genelge [İnternet]. Ankara: İçişleri Bakanlığı; Mart 2020 [Erişim Tarihi: 6 Nisan 2020]. Erişim adresi: <https://www.icisleri.gov.tr/koronavirus-salginii-ile-mucadele-kapsaminda-lokantalarla-iligili-ek-genelge>.

20. T.C. İçişleri Bakanlığı. 65 Yaş ve Üstü ile Kronik Rahatsızlığı Olanlara Sokağa Çıkma Yasağı Genelgesi [İnternet]. Ankara: İçişleri Bakanlığı; Mart 2020 [Erişim Tarihi: 6 Nisan 2020]. Erişim adresi: <https://www.icisleri.gov.tr/65-yas-ve-ustu-ile-kronik-rahatsizligi-olanlara-sokaga-cikma-yasagi-genelgesi>.

21. T.C. Ulaştırma ve Altyapı Bakanlığı. Uçuş Yasağı Olan Ülke Sayısı 68’e Yükseldi [İnternet]. Ankara: Ulaştırma ve Altyapı Bakanlığı; Mart 2020 [Erişim Tarihi: 6 Nisan 2020]. Erişim adresi: <https://www.uab.gov.tr/basin-aciklamalari/ucus-yasagi-olan-ulke-sayisi-68-e-yukseldi>.

22. T.C. Cumhurbaşkanlığı. 22 Mart Tarihli ve 31076 Sayılı Resmî Gazete 1. Mükerrer [İnternet]. T.C. Cumhurbaşkanlığı Resmî Gazete; Mart 2020 [Erişim Tarihi: 7 Nisan 2020]. Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/fihrist?tarikh=2020-03-22&mukerrer=1>.

23. Koca F. Bilim Kurulu Toplantımızın ardından Koronavirüs ile ilgili son gelişmeler ve aldığımız yeni tedbirlere ilişkin basın açıklamamız. [İnternet]. 2020 Mart 23 [Erişim tarihi: 7 Nisan 2020]; Erişim adresi: <https://twitter.com/drfaqhrettinkoca/status/1242124881908678667>.

24. T.C. İçişleri Bakanlığı. Koronavirüs Salgını ile Mücadele Kapsamında Marketlerle İlgili Ek Genelge [İnternet]. Ankara: İçişleri Bakanlığı; Mart 2020 [Erişim Tarihi: 7 Nisan 2020]. Erişim adresi: <https://www.icisleri.gov.tr/koronavirus-salginii-ile-mucadele-kapsaminda-marketlerle-iligili-ek-genelge>.

25. Koca F. SON 24 SAATTE 5.035 test sonuçlandı. 561 tanı kondu. 15 hastamız hayata veda etti. Bugüne dek kaybettiğimiz hasta sayısı 59. Toplam hasta sayımız 2.433. SAYILAR, KAYIP ACISINI, ENDİŞEYİ İFADE EDEMEZ. Sıfır riskle yaşamaya çalışalım. Bizi hayata tedbir bağlar. [İnternet]. 2020 Mart 25 [Erişim tarihi: 2020 Nisan 7]; Erişim adresi: <https://twitter.com/drfaqhrettinkoca/status/1242914433325817859>.

26. T.C. Millî Eğitim Bakanlığı. Uzaktan eğitim 30 Nisan’a kadar devam edecek [İnternet]. Ankara: Millî Eğitim Bakanlığı; Mart 2020 [Erişim Tarihi: 7 Nisan 2020]. Erişim adresi: <https://www.meb.gov.tr/uzaktan-egitim-30-nisana-kadar-devam-edecek/haber/20585/tr>.

27. Koca F. Test sayımız dün 5.035’ti. BUGÜN 7.286 olarak gerçekleşti. 1.196 yeni tanı kondu. Hastalar ve temas

çevreleri izole edildi. 16 hastamızı kaybettik. Bu sonuçlarla can kaybımız 75’e, hasta sayımız 3.629’a ulaştı. Sizi ısrarla tedbirleri uygulamaya davet ediyorum. [İnternet]. 2020 Mart 26 [Erişim tarihi: 2020 Nisan 7]; Erişim adresi: <https://twitter.com/drfehrettinkoca/status/1243260712899825664>.

28. Yüksek Öğretim Kurumu (YÖK). Basın açıklaması [İnternet]. Ankara: YÖK; Mart 2020 [Erişim Tarihi: 7 Nisan 2020]. Erişim adresi: <https://www.yok.gov.tr/Sayfalar/Haberler/2020/YKS%20Ertelenmesi%20Bas%C4%B1n%20A%C3%A7%C4%B1klamas%C4%B1.aspx>.

29. T.C. Sağlık Bakanlığı. Günlük Vaka Sayıları [İnternet]. Ankara: Sağlık Bakanlığı; Mart 2020 [Erişim Tarihi: 7 Nisan 2020]. Erişim adresi: <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/gunluk-vaka.html>.

30. T.C. Cumhurbaşkanlığı. Cumhurbaşkanı @RTErdogan: “Koronavirüs’le mücadelede Bilim Kurulu’nun tavsiyeleri doğrultusunda, 7 yeni tedbirin hayata geçirilmesi kararlaştırılmıştır.” [İnternet]. 2020 Mart 27 [Erişim tarihi: 2020 Nisan 7]; Erişim adresi: <https://twitter.com/tcbestepe/status/1243622412236750848>.

31. T.C. Cumhurbaşkanlığı. “Türkiye, Avrupa ve Amerika’ya kıyasla bu hastalığın yayılmasının üstesinden gelmeye en yakın ülkelerden biridir” [İnternet]. Ankara: Türkiye Cumhuriyeti Cumhurbaşkanlığı; Mart 2020 [Erişim Tarihi: 7 Nisan 2020]. Erişim adresi: <https://www.tccb.gov.tr/haberler/410/118079/-turkiye-avrupa-ve-amerika-ya-kiyasla-bu-hastaligin-yayilmasinin-ustesinden-gelmeye-en-yakin->

ulkelerden-biridir-

32. T.C. Sağlık Bakanlığı. Bakan Koca: Dışarı Çıkmayalım, Virüse Fırsat Tanımayalım [İnternet]. Ankara: Sağlık Bakanlığı; Mart 2020 [Erişim Tarihi: 7 Nisan 2020]. Erişim adresi: <https://www.saglik.gov.tr/TR,64846/bakan-koca-disari-cikmayalim-viruse-firsat-tanimayalim.html>.

33. T.C. Cumhurbaşkanlığı. “Ülkemizde hayatı ne zaman normale döndürebileceğimiz 83 milyon olarak bizim elimizdedir.” [İnternet]. Ankara: Türkiye Cumhuriyeti Cumhurbaşkanlığı; Mart 2020 [Erişim Tarihi: 7 Nisan 2020]. Erişim adresi: <https://www.tccb.gov.tr/haberler/410/118096/-ulkemizde-hayati-ne-zaman-normale-dondurebilecegimiz-83-milyon-olarak-bizlerin-elindedir->

34. Dünya Sağlık Örgütü. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 74. Rapor Numarası: 74,2020. [İnternet]. İsviçre: Dünya Sağlık Örgütü; 2020 [Erişim tarihi: 6 Nisan 2020]. Erişim adresi: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200403-sitrep-74-covid-19-mp.pdf?sfvrsn=4e043d03_2.

35. Koca F. ALKIŞLAYALIM! NE KADAR ALKIŞLASAK AZDIR! Bugün saat 14’te Meclis’teki konuşmamda milletimin temsilcilerini özverili Sağlık Çalışanlarımızı alkışlamaya davet ettim. Şimdi tam 21.00’da milletimizi, bu alkış sesini Türkiye çapında, balkonlardan yükseltmeye davet ediyorum. [İnternet]. 2020 Mart 19 [Erişim tarihi: 2020 Nisan 5]; Erişim adresi: <https://twitter.com/drfehrettinkoca/status/1240699520691757056>.



Can Smaller Needle Size In Prostate Biopsy Reduce Complications Without Affecting Sample Quality and Cancer Detection Rates?

Prostat Biyopsisinde İğne Kalınlığını Küçültmek, Örnek Kalitesini ve Kanser Tespit Oranlarını Etkilemeden, Komplikasyonları Azaltabilir Mi?

Ercan Baş¹

¹Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Urology, Isparta, Turkey.

Abstract

Objective: The aim of this study is to compare the 18G and 20G biopsy needle in transrectal ultrasound guided prostate biopsy (TRUS-PBx) for diagnosis of prostate cancer in terms of sample quality, cancer detection rates, pain and other complications.

Material-Method: 120 patients with PSA (prostate specific antigen) levels of 2.5-10 ng/ml, prostate volumes of 30-80 cc and 50-70 years of age were randomly divided into two groups as those who underwent biopsy with 18G (Group 1) and 20G (Group 2) needles. However, the arm of the study performed with 20G needle biopsy was stopped due to the very low cancer detection rate when the number of patients reached 32. All patients in Group 2 were performed re-biopsy with an 18G needle 3 months later. In all patients, complications and cancer detection rates were evaluated in during and after the procedure.

Results: The cancer detection rates in Group 2 were significantly lower compared to Group 1. The VAS (Visual Analog Scale) 2 score was lower in Group 2 ($p=0.008$), but there was no statistically significant difference in other VAS scores. In both groups, the rate of side effects and complications related to biopsy were similar. All patients in Group 2 were re-biopsied with an 18G needle. The rate of cancer detection was significantly higher in patients who underwent TRUS-PBx with 18G needle ($p=0.0055$).

Conclusions: We found that the rate of obtaining sufficient sample for TRUS-PBx and detection of cancer was very low in 20G compared to 18G needle. 20G needle had no superiority to 18G needle in all complications, including pain. We concluded that 20-gauge needle prostate biopsy was not an accurate approach in our study.

Keywords: Biopsy, Histopathology, Prostate Cancer, Visual Analog Pain Scale, Complications.

Özet

Amaç: Çalışmanın amacı; prostat kanseri tanısı için yapılan transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisinde (TRUS-PBx) standart olarak kullanılan 18G (gauge) biyopsi iğnesi ile 20G biyopsi iğnesini alınan örnek kalitesi, kanser tespit oranları, ağrı ve diğer komplikasyonlar açısından karşılaştırmaktır.

Materyal-Metot: PSA (Prostat Spesifik Antijen) değerleri 2,5-10 ng/ml, prostat hacimleri 30-80 cc, yaşları 50-70 arasında olan 120 hasta, sayıları eşit olacak şekilde rastgele iki gruba ayrıldı. Grup 1'i 18G, grup 2'yi 20G iğne ile prostat biyopsisi yapılanlar oluşturmaktaydı. Fakat 20G iğne biyopsisi ile yapılan çalışmanın kolu, hasta sayısı 32'ye ulaştığında çok düşük kanser tespit oranı nedeniyle durduruldu. Grup 2'deki tüm hastalara 3 ay sonra 18G iğnesi ile yeniden biyopsi yapıldı. Tüm hastalarda, işlemi sırasında ve sonrasında ki komplikasyonlar ile kanser tespit oranları değerlendirildi.

Bulgular: Grup 2'dekilerde kanser tespit oranları grup 1'e kıyasla anlamlı derecede düşüktü. VAS (Visual Analog Scale: Görsel Analog Skalası) 2 ağrı skoru Grup 2'de daha düşüktü ($p=0,008$) fakat diğer VAS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Her iki grupta biyopsiye bağlı yan etki ve komplikasyon görülme oranı benzerdi. Grup 2'deki tüm hastalara 18G iğne ile tekrar biyopsi yapıldı. Kanser tespit oranı 18G iğne ile TRUS-PBx yapılanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0055$).

Sonuç: TRUS-PBx için yeterli numune elde etme ve kanser saptama oranını, 18G iğneye kıyasla 20G iğnede çok düşük olduğu bulundu. Ağrı dahil tüm komplikasyonlarda ise her iki iğnenin klinik olarak birbirlerine karşı hiçbir üstünlüğü bulunamadı. Çalışmamıza göre 20G iğne ile prostat biyopsisi almanın doğru bir yaklaşım olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Biyopsi, Histopatoloji, Prostat Kanseri, Görsel Analog Ağrı Skalası, Komplikasyonlar.

Introduction

Currently prostate biopsy is accepted as gold standard for diagnosis of prostate cancer, risk classification and planning of treatment. This procedure is performed annually more than 2 million cases in Europe and the USA (1). While some

of the patients can easily tolerate this procedure, some had severe pain and discomfort (2). Approximately 7-8 years ago, European and American Urology Association guidelines recommended 10-12 core systematic TRUS-PBx as the gold standard for primary diagnosis at high PSA levels, including

a targeted biopsy from suspected areas detected in the rectal region by DRE (Digital Rectal Examination) or TRUS (3, 4). With the introduction of multiparametric MRI in the diagnosis of prostate cancer, the use of systematic biopsy alone is gradually decreasing. NICE and EAU guidelines recommend systematic biopsy in addition to MRI targeted biopsy for the diagnosis of prostate cancer (5, 6). The technique of TRUS-PBx has been become a gold standard in recent years and 18G needle has been frequently used for this procedure (7). Studies have suggested that the use of a larger caliber needle may improve histologic sampling and increase the accuracy of prostate cancer diagnosis (8). In another study, it was suggested that the use of a smaller calibrated needle can reduce complication rates and pain scores without affecting histological sampling (9). The effects of patient's age, number and localization of biopsy obtained, biopsy volume, and prostate volume and patient position during the procedure on pain severity during TRUS-PBx were evaluated in studies (10).

The aim of this study is to compare 18-Gauge (18G) and 20-Gauge (20G) biopsy needles used in TRUS-PBx for the diagnosis of prostate cancer in terms of sample quality, cancer detection rates, pain and other complications. A prospective, single-blind, and randomized controlled trial was performed to compare the results of patients undergoing prostate biopsy using 18G and/or 20G needles to detect prostate cancer.

Material and Methods

Our study was conducted in a university hospital in the Mediterranean region of Turkey between October 2014 and October 2018. Study was planned as a randomized, prospective and single blind study. Patients with high PSA levels (≥ 2.5 ng/ml), and patients with suspicious lesion detected in DRE were included in the study. Many of our patients were not examined with prostate MRI before biopsy. However, patients who underwent MRI examination were randomly performed 12 quadrant PBx as in other patients. Ethics committee approval of the study was obtained from University Faculty of Medicine with the decision dated 23.07.2014 and numbered 121. Informed consent forms were obtained from all patients. All of the patients participating in the study were told that the biopsy sample was inadequate, the pathologist was not able to make a full diagnosis, and in cases where the biopsy result was Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP) or High Grade Intraepithelial Neoplasia (HGPIN) and a re-biopsy would be performed.

Study Population

A 585 patients underwent prostate biopsy by the same surgeon between October 2014 and October 2018. Patients with exclusion criteria (Table 1) were excluded from the study. Initially, 120 patients with PSA values of 2.5-10 ng/ml, prostate volumes of 30-80 cc, age 50-70 years were planned. The patients were selected as closed envelope method. It was divided into two groups, Group 1 (biopsied with 18G needle) and Group 2 (biopsied with 20G needle), by the physician (n:60 for both groups). The arm of the study conducted with 20G needle biopsy was stopped after the sampling of 32nd

patient due to the poor quality of the cores (sample) of the prostate biopsy, high ASAP rate and low cancer detection rate. All patients in Group 2 were performed re-biopsy with an 18G needle 3 months later. Study design is shown in Figure 1.

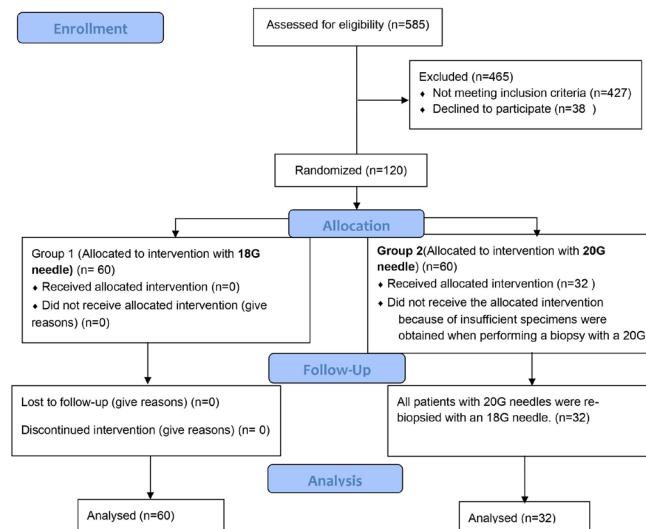


Figure 1. Study design

Table 1. Criteria for exclusion of the patients

- Family history of prostate cancer
- Patients with a history of lower urinary tract infection
- Patients with a history of acute urinary retention
- Patients with any history of prostate surgery and biopsy
- Patients with Anal and rectal disease
- Patients with chronic pain (fibromyalgia, chronic pelvic pain syndrome)
- Diabetic patients
- Patients with bleeding diathesis
- Patients with sensory neuropathy such as sensory neurological deficit
- Oral and parenteral antiaggregant and anticoagulant users
- Chronic analgesic use
- Patients exposed to antimicrobial agents in the last 6 months

Biopsy Technique

All patients were given antibiotic prophylaxis with TMP-SMX (sulfamethoxazole and trimethoprim) 400 mg twice daily dose for the day before the procedure and continued for 5 days after the procedure and single dose ceftriaxone 1gr was administered intravenously one hour before the procedure. No rectal swab samples were taken before the biopsy.

Transrectal Ultrasonography was performed by using General Electric, Logiq C2 brand ultrasound with a 7.5-MHz frequency rectal probe. Prostate volume was calculated by measuring the three dimensions of the prostate with the formula $X*Y*Z* 0.52$. Biopsy was performed as standard

with 12 core automatic biopsy guns. Of the biopsy needles, the 18G needle had a diameter of 1.3 mm, a length of 25 cm and a sampling groove of 1.9 cm, while a 20G biopsy needle had a diameter of 1.1 mm, a length of 25 cm, and a sampling groove of 1.9 cm. Each patient was instructed to perform rectal enema before the biopsy. Before biopsy, the patient was placed in the left lateral decubitus position abdomen at a 90-degree angle to the lower extremity, and also positioned femur at a 90-degree angle to the tibia. A DRE was performed and the perianal skin and anorectal area of all patients were disinfected with povidon iodine before the biopsy. Then, cotton ball dipped in povidone iodine together with a gel of 15 ml lidocaine 2% was administered intrarectally and kept for 20 minutes. For each biopsy core, the biopsy site from which the sample was taken was specified, the prostate lobe was numbered and identified. Biopsy specimens were sent to pathologist in 10% buffered formalin filled containers.

The samples were evaluated by a single pathologist. Only one urologist performed all prostate biopsy procedures to prevent mismatch between the processors and to standardize the biopsy technique. The VAS scores were used to measure the severity of pain due to PBx. The VAS score is scored as 0 painless (or no discomfort), while 10 is considered unbearable pain (or unbearable discomfort). For analysis, verbal categories were assigned numbers; the total pain score was evaluated 1-3 as "no pain or mild pain", 4-6 as "moderate pain" and any score greater than 6 as "severe pain". The VAS1 measurement was obtained after the placement of the probe in the rectum, VAS2, during the movement of the needle and biopsy, VAS3; fifteen minutes after biopsy, VAS4; three hours after biopsy, VAS5; twenty-four hours after biopsy, and VAS6; measurements were obtained three days after biopsy. Only one clinical nurse with the previously designed questionnaire interviewed the patients face-to-face and/or by telephone obtained information about other complications such as pain, and blood in the semen, urine or feces after biopsy. The clinical results of prostate biopsy were evaluated as primary (biopsy core quality and prostate cancer detection) and secondary (biopsy related complications, and patient discomfort like pain). Besides histopathologic examination, pathologist also examined the core quality of the specimen as soon as sample arrived.

Presence of the number of cores without prostatic tissue sample more than three or divided into more than three parts, the length of biopsy core smaller than 10 mm, the number of core fragments more than three, the thin or short biopsy material to make the diagnosis difficult, and loss of tissue during paraffin block procedures such as embedding and sectioning were accepted as insufficient sample (i.e. poor

quality core). The cases diagnosed as HGPIN or ASAP were reported. Biopsy procedure was repeated in patients with HGPIN or ASAP diagnosis and cases with poor core quality.

Before the procedure, patients performed complete blood counts and their bleeding times were evaluated. Complete blood counts were planned only for patients with severe bleeding after biopsy.

The severity of rectal bleeding of complications were classified to standardize as below; Grade 0; little or no bleeding, Grade 1; bleeding that can be treated by compression to the rectal mucosa (no requirement of endoscopic intervention, electrolyte infusion or hemostatic medication, Grade 2; bleeding require endoscopic intervention or pharmacologic support (11).

The infection was defined as fever that occurred within 48 hours after prostate biopsy and exceeded 38°C.

Statistical Analysis

SPSS (Statistical Package for Social Sciences Inc., Chicago, IL, USA) 22.0 package program was used for statistical analysis. Descriptive statistics were used for the analysis of data, mean and standard deviation for continuous variables and number and percentage were used for categorical data. Data presented a non-parametric distribution and Mann Whitney and Chi-Square tests were used for statistical analysis. P value was accepted as <0.05 for statistical significance.

Results

Age, prostate volume and PSA values of the patients are given in Table 2.

Cancer was diagnosed in 2 (6.25%) of the Group 2 patients and 17 (28.3%) of the Group1 patients. In both PSA ranges of 2.5-4 ng/ml and 4-10 ng/ml, insufficient biopsy specimen and cancer detection rates were found very low in Group 2 and this was statistically significant (PSA: 2.5-4.0 ng/ml, $p=0.049$ and PSA 4.0-10.0 ng/ml, $p=0.0001$, respectively) (Table 3). According to re-biopsy results, there was no any insufficient sample and cancer detection rate was found statistically increased ($p=0.005$). Biopsy and re-biopsy results were shown in Table 4.

Table 2. Patients' baseline clinical characteristics

	Group 1 18G (n=60)	Group 2 20G (n=32)	P value
Age, years Mean (SD)	62 (5)	63 (6)	0.728
Prostate volume, ml, Mean (SD)	48 (15)	50 (19)	0.625
PSA, ng/ml Mean (SD)	6.38 (1.32)	6.85 (1.93)	0.221

Table 3. Prostate cancer detection rates according to needle thickness in varying PSA ranges

PSA	Needle Size	Insufficient Specimen	BPH	Prostate Cancer	ASAP	P value
2.5-4.00 ng/ml	18G (n=7)	0	5 (71.4%)	2 (28.6%)	0	0.049
	20G (n=3)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	0	
4.00-10.00 ng/ml	18G (n=53)	0	34 (64.2%)	15 (28.3%)	4 (7.5%)	<0.001
	20G (n=29)	15 (51.7%)	4 (13.8%)	2 (6.9%)	8 (27.6%)	

BPH: Benign Prostatic Hyperplasia, ASAP: Atypical Small Acinar Proliferation

Table 4. Prostate cancer detection with 18G needle in group 20G

	Group 20G	Group 20G (ReBxwith 18G)	P value
Insufficient Specimen	17 (53.1%)	0	<0.0001
BPH	5 (15.6%)	16 (50%)	0.0037
Prostate Cancer	2 (6.3%)	11 (34.4%)	0.0055
ASAP	8 (25%)	5 (15.6%)	0.0163

ReBx: Rebiyopsy, BPH: Benign Prostatic Hyperplasia, ASAP: Atypical Small Acinar Proliferation

Table 5. VAS (Visual Analog Scale) scores during and after PBx

	Group 18G (n=60)	Group 20G (n=32)	P value
	VAS, mean (SD)		
VAS1	2.73 (1.339)	2.97 (1.470)	0.440
VAS2	3.68 (1.432)	2.87 (1.238)	0.008
VAS3	2.10 (0.969)	1.97 (1.121)	0.560
VAS4	1.30 (0.696)	1.09 (1.027)	0.257
VAS5	0.77 (0.722)	0.59 (0.837)	0.304
VAS6	0.00	0.00	> 0.9

PBx: Prostate Biopsy, SD: Standard Deviation, VAS1: Measurement was obtained after the placement of the probe in the rectum, VAS2: During the movement of the needle and biopsy, VAS3: Fifteen minutes after biopsy, VAS4: Three hours after biopsy, VAS5: Twentyfour hour after biopsy, VAS6: Measurements were obtained three days after biopsy.

The number of patients reporting hemospermia was 6 (10%) in Group1 and 2 (6.3%) in Group 2. In both groups, none of the cases had severe hematuria, and hemoglobin and hematocrit values were not decreased in Group 2. There was no significant difference between the groups ($p=0.251$).

Grade 1 and 2 rectal bleeding or rectal bleeding disturbing the patient was not observed in both groups. In both groups, there was no infection and acute urinary retention due to prostate biopsy. Visual pain score (VAS) was used to evaluate pain during and after biopsy. The mean VAS2 (VAS during biopsy) score was 3.68 in Group 2 and 2.87 in Group 1. There was no significant difference in VAS scores between the groups at all times except VAS2 ($p=0.008$). Although the values were considered statistically significant, they were not clinically significant because the mean VAS2 score in both groups was below 4. VAS scores of both groups are shown in Table 5.

Biopsy procedure was repeated with 18G needle in all Group 2 patients. Sub-group analysis was performed in patients who underwent re-biopsy with 18 G. The effects of 18 G and 20 G needle prostate biopsies on complications were compared in Group 2 patients who underwent both needle size biopsies. All complication rates were similar except for pain. Of all VAS scores, only VAS2 score was found significantly low compared with re-biopsy procedures. Pain score of the first biopsy (20 G) was found as 2.87, whereas pain score of re-biopsy (18G) was found as 3.81 ($p=0.007$). Although the values were considered statistically significant, they were not clinically significant (in both needle size mean VAS2 score<4). There was no statistically significant difference in other VAS scores ($P>0.05$).

Discussion

The procedure of TRUS-PBx is a safe procedure that is generally well tolerated by patients used in the diagnosis of prostate cancer. However, it may rarely cause mild complications such as hematuria, hemospermia, pain, and severe complications such as acute prostatitis and sepsis requiring hospitalization (1).

In addition to the high diagnostic value of TRUS-PBx, false negative results are also encountered and re-biopsy may be necessary due to insufficient or poor quality of the tissue sample and the presence of ASAP and multifocal high grade PIN in the samples. In our study, the quality of tissue samples was very low and the frequency of ASAP was higher in the group that was biopsied with 20G needle. The diagnosis of ASAP can be decreased by increasing the quality of the samples (8).

Since 10-12 core tissue sampling has been standardized by previous studies and authors have suggested that the number of cores cannot be decreased but the amount of tissue may be reduced by using a thinner needle such as 20G (12). However, some studies reported that it may be possible to avoid complications such as unnecessary injury by performing fewer biopsies and sampling less tissue during biopsy procedures (8, 9).

Currently, despite the beginning use of MRI fusion biopsy technique, TRUS-PBx procedure continues to be used especially in clinics with insufficient technological infrastructure. MRI-targeted prostate biopsy cannot be performed yet because the technological infrastructure of our clinic is insufficient. Moreover, even in the MRI fusion biopsy, a random 12-core biopsy must be performed required as standard in addition to the lesions defined in MRI (13). Needles of 18G thickness are commonly used and 12 core tissue samples are frequently obtained from peripheral zone (12). However, MRI-targeted prostate biopsy cannot be performed in our clinic due to technical impossibilities.

However, it has been shown that the targeted number of biopsy cores can be reduced by using MR fusion biopsy which has become popular in recent years. Baco et al. (14) have not found any difference in cancer detection rates when they compared 2 core biopsies with MR/TRUS guided biopsy and 12 core biopsies randomized. In this way, it has been shown that complications can be reduced by reducing the number of cores without decreasing cancer detection rates.

Cicione et al. (15) found that needle thickness did not alter biopsy specimen quality and consistency between gleason scores detected in prostate biopsies and gleason scores obtained from radical prostatectomy specimens. İnal et al. (16) reported that cancer detection rates of 16G and 18G needles for PBx were similar, but sample quality was better when using 16G needles. It has been also shown that in two different studies, cancer detection rates and non-malignant pathology rates do not increase in prostate biopsies taken with a 16G thick needle (8, 17). Similarly, other studies have concluded that more tissue can be obtained by using longer or thicker biopsy needles, thus improving the quality of the

samples and the detection rates of cancer (18-20). Wan et al. (9) showed that there was no difference in cancer detection rates between the 18G and 20G groups, and in addition, there was no difference between Gleason scores in the prostatectomy specimen. There was slightly difference in diameter [1.02mm (18G) vs 0.81mm (20G)] between 18G and 20 G biopsy needles. However, in our study there were awful significant difference in cancer detection rate between the needles. Biopsy specimen quality was very poor and cancer detection rate was significantly lower in 20G Group. The pathologist was blinded in this study, who said that the tissue samples taken in almost all biopsies taken with 20G needles were quite thin, short and very fragmented. Therefore, all patients in the 20G Group underwent re-biopsy procedure.

The principal cause of pain in prostate biopsy is the entry of the TRUS probe into the rectum and stimulation of the prostate nerve by penetration of the rectal mucosa and prostate capsule by the biopsy needle (21). In a study of comparing 18G and 20G needles in prostate biopsy, Wan et al. (9) found that complications such as pain, hematuria and hematochezia were less frequently observed in the 20G Group, but there was no significant difference in terms of other complications. In other studies, the effect of 16G and 18G needles on all hemorrhagic complications and VAS scores in prostate biopsies was compared, but no significant difference was found (8, 17). In our study, there was no significant difference between VAS scores except VAS2 score during biopsy. VAS2 scores were significantly lower than the 20G Group. Although the values were considered statistically significant, they were not clinically significant because the mean VAS2 score in both groups was below 4.

Postoperative infection related complications of TRUS-PBx include asymptomatic bacteriuria, lower or upper urinary tract infection, and sepsis (22). We have no complication due to infection in both group patients of our study. Unlike another study (9), reduction of biopsy needle size did not lead to a decrease in any of the side effects and complications, including pain.

The limitation of our study was that the biopsy surgeon could not be blinded while the pathologist was blinded, and the number of patients in this group remained low by having to terminate the Group 2 (20G) arm of the study before reaching the planned number of patients.

Conclusion

We observed that TRUS-PBx sample quality and Prostate Cancer detection rate varied according to needle thickness in our study. It was found that the quality of the specimen deteriorated significantly and the detection rate of Prostate Cancer was quite low when using thinner (20G) needles instead of 18G needle with PBx as standard. Therefore, it was concluded that thinning of needle thickness is not a good option to reduce complication rates and side effects.

References

1. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, et al. Systematic review of complications of prostate

biopsy. *European urology*. 2013;64(6):876-92.

2. Wang J, Wang L, Du Y, He D, Chen X, Li L, et al. Addition of intrarectal local analgesia to periprostatic nerve block improves pain control for transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Urology*. 2015;22(1):62-8.

3. Bjurlin MA, Carter HB, Schellhammer P, Cookson MS, Gomella LG, Troyer D, et al. Optimization of initial prostate biopsy in clinical practice: sampling, labeling and specimen processing. *The Journal of urology*. 2013;189(6):2039-46.

4. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *European urology*. 2014;65(2):467-79.

5. Dasgupta P, Davis J, Hughes S. NICE guidelines on prostate cancer 2019. *BJU international*. 2019;124(1):1-.

6. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *European urology*. 2017;71(4):618-29.

7. Ochiai A, Babaian RJ. Update on prostate biopsy technique. *Current opinion in urology*. 2004;14(3):157-62.

8. Cicione A, Cantiello F, De Nunzio C, Tubaro A, Damiano R. Prostate biopsy quality is independent of needle size: a randomized single-center prospective study. *Urologia internationalis*. 2012;89(1):57-60.

9. Wan B, Li C, Wang J, Zhao W, Fu Q, Zhang K. Diagnostic yield and complications using a 20 gauge prostate biopsy needle versus a standard 18 gauge needle: a randomized controlled study. *Urology journal*. 2015;12(5):2329-33.

10. Kilciler M, Demir E, Bedir S, Erten K, Kilic C, Peker AF. Pain scores and early complications of transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: effect of patient position. *Urologia internationalis*. 2007;79(4):361-3.

11. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery*. 2004;240(2):205.

12. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent—update 2013. *European urology*. 2014;65(1):124-37.

13. Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, Lebastchi AH, Mehravivand S, Gomella PT, et al. MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(10):917-28.

14. Baco E, Rud E, Eri LM, Moen G, Vlatkovic L, Svindland A, et al. A randomized controlled trial to assess and compare the outcomes of two-core prostate biopsy guided by fused magnetic resonance and transrectal ultrasound images and traditional 12-core systematic biopsy. *European urology*. 2016;69(1):149-56.

15. Cicione A, Cantiello F, De Nunzio C, Tubaro A, Damiano R. Needle biopsy size and pathological Gleason Score

diagnosis: No evidence for a link. *Canadian Urological Association Journal*. 2013;7(9-10):E567.

16. Inal G, Öztekin V, Uğurlu Ö, Kosan M, Akdemir Ö, Cetinkaya M. Sixteen gauge needles improve specimen quality but not cancer detection rate in transrectal ultrasound-guided 10-core prostate biopsies. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2008;11(3):270.

17. McCormack M, Duclos A, Latour M, McCormack MH, Liberman D, Djahangirian O, et al. Effect of needle size on cancer detection, pain, bleeding and infection in TRUS-guided prostate biopsies: a prospective trial. *Canadian Urological Association Journal*. 2012;6(2):97.

18. Dogan HS, Eskicorapci SY, Ertoy-Baydar D, Akdogan B, Gunay LM, Ozen H. Can we obtain better specimens with an end-cutting prostatic biopsy device? *European urology*. 2005;47(3):297-301.

19. Ficarra V, Martignoni G, Novella G, Cerruto MA, Galfano

A, Novara G, et al. Needle core length is a quality indicator of systematic transperineal prostate biopsy. *European urology*. 2006;50(2):266-71.

20. Ubhayakar G, Li W, Corbishley C, Patel U. Improving glandular coverage during prostate biopsy using a long-core needle: technical performance of an end-cutting needle. *BJU international*. 2002;89(1):40-3.

21. Hizli F, Argun G, Ozkul F, Guven O, Arik AI, Basay S, et al. Novel Approach for Pain Control in Patients Undergoing Prostate Biopsy: Iliohypogastric Nerve Block with or without Topical Application of Prilocaine-Lidocaine: A Randomized Controlled Trial. *Urology journal*. 2015;12(1):2014-9.

22. Shakil J, Piracha N, Prasad N, Kopacz J, Tarasuk A, Farrell R, et al. Use of outpatient parenteral antimicrobial therapy for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy prophylaxis in the setting of community-associated multidrug-resistant *Escherichia coli* rectal colonization. *Urology*. 2014;83(4):710-3.



Yüksek Tibial Osteotomide Fizyoterapi Rehabilitasyon Physiotherapy and Rehabilitation After High Tibial Osteotomy

Merve Karapınar¹, Zeliha Başkurt¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Isparta, Türkiye.

Özet

Yüksek tibial osteotomi özellikle genç ve aktif hastaların alt ekstremité dizilim bozukluğuyla birlikte seyreden medial kompartman tutulumlu diz osteoartritinin tedavisinde kabul edilen ve yaygın olarak kullanılan cerrahi bir yöntemdir. Bu yöntem ile alt ekstremité mekanik ekseninin düzeltilmesi ile dizin medial kompartmanına binen yükün ve buna bağlı olarak ağrının da azaltılması sağlanır. Yüksek tibial osteotomide kullanılan cerrahi teknikler yıllar içinde değişse de temel prensipler hep aynı kalmıştır. Bununla birlikte son yıllarda fiksasyon cihazları ve tekniklerinin geliştirilmesi ile daha erken yük verme ve daha agresif rehabilitasyon programları denenmektedir. Cerrahide kullanılan fiksasyon araçlarının gelişmesi ile birlikte aktiviteye dönüşün daha erken ve daha agresif izin verilmesi açısından rehabilitasyon ve egzersiz programlarının güncellenmesini gerektirmektedir. Bu derlemenin amacı gelişen cerrahi yöntemlere uygun olarak yüksek tibial osteotomide en güncel fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamalarına genel bir bakış açısı sunmaktır.

Yüksek tibial osteotomi ile birlikte uygulanan fizyoterapi ve rehabilitasyon programı cerrahinin başarısı ve iyileşme açısından oldukça önemlidir. Rehabilitasyon süreci cerrahiden hemen sonra hastane ortamında başlamalı günlük yaşam aktivitelerine bağımsız ve ağrısız dönüşe kadar devam etmelidir. Cerrahi tekniğe ve fiksasyon tipine bağlı olarak ağırlık verme eğitiminin osteotomi sonrası iki ay içinde hiç yük vermeden kısmi ağırlık vermeye doğru ilerlemesi önerilmektedir. Cerrahi sonrası rehabilitasyon ve egzersiz uygulamalarında hedef günlük yaşam aktivitelerinde optimal düzeyde fonksiyonel bağımsızlığı kazandırmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Ek olarak rehabilitasyon programının her fazı hastanın fonksiyonel değerlendirmelerini içermelidir. Hastalara uygulanan fizyoterapi ve rehabilitasyon programı her hastaya özgü olmalı ve egzersiz uygulamaları basamak basamak ilerlemelidir. Ayrıca hastanın özellikle ekstremité üzerine ağırlık verme ve fiziksel aktiviteye dönüş zamanı açısından uygun bir şekilde bilgilendirilmesi ve yönlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Osteotomi, Rehabilitasyon, Egzersiz, Ağırlık Verme.

Abstract

High tibial osteotomy is an accepted and widely used surgical method in the treatment of knee osteoarthritis with medial compartment involvement especially in young and active patients with lower extremity malalignment. With this method, the load on the medial compartment of the knee is reduced by correcting the mechanical axis of the lower limbs, and therefore the pain is reduced. Although the surgical techniques used in high tibial osteotomy have changed over the years, the basic principles have always remained the same. In addition, with the development of fixation devices and techniques, earlier loading and more aggressive rehabilitation programs have been tried in recent years. By the advanced fixation tools used in surgery, it requires updating of rehabilitation and exercise programs in order to allow return to activity earlier and more aggressively. The goal of this review is provide an overview of current physiotherapy and rehabilitation program options for high tibial osteotomy in accordance with the developing surgical methods.

The physiotherapy and rehabilitation program implemented with high tibial osteotomy is very important for the success of the surgery and recovery. The rehabilitation process should start immediately after surgery in the hospital room and continues until the independent and painless return to the activities in daily living. Depending on the surgical technique and type of fixation, it is recommended that non-weight bearing training should proceed to partial weight-bearing training within two months after osteotomy. In post-surgical rehabilitation and exercise applications, the goal is to provide optimal functional independence in daily life activities and increase the quality of life. In addition, each phase of the rehabilitation program should include functional assessment of the patient. The physiotherapy and rehabilitation program applied to patients should be specific to each patient and exercise practices should progress step by step. Besides, the patient should be informed and directed appropriately especially in terms of weighting on the limb and returning to physical activity.

Keywords: Osteotomy, Rehabilitation, Exercise, Weight-Bearing.

Giriş

Diz osteoartiti etiolojisinde mekanik etkenlerin büyük rolü olduğu bilinmektedir. Birçok hastada alt ekstremitte dizilim bozukluğuna rastlanması ve bu bozukluğun da büyük oranda varus diziliminde olması, dejenerasyonun medial kompartmandan başlama nedenini açıklamaktadır (1). Patolojik mekanizmanın kıkırdağın normal yüklere verdiği cevabın bozulması mı, yoksa kıkırdağa aşırı yük binmesi mi olduğu tartışmalıdır. Ancak tartışılmayan nokta, başlamış olan dejenerasyonun dizilim bozukluğuna paralel olarak hızla ilerlemesidir. Bu açıdan düzeltici osteotomilerin özellikle orta yaşlı hastalarda önemi büyüktür.

Yüksek tibial osteotomi (YTO); medial artrozu olan özellikle genç ve aktif hastaların tedavisinde çok yaygın olarak kullanılan cerrahi bir yöntemdir. Amaç sürekli yüklenmeye maruz kalan eklem bölgesinden geçen yükün aksının yönünü değiştirerek stres dağılımını yeniden düzenlemektir (2). Cerrahi yöntemlerde her ne kadar teknikler gelişse de temel prensipler yıllardır kullanılmaktadır (3). Geliştirilmiş fiksasyon cihazları ile daha erken ve daha agresif bir şekilde aktiviteye dönüşe izin verilmektedir. Bu durum ise hastanın mevcut patolojisine, beklentilerine ve yeteneklerine göre kişiselleştirilmiş yeni rehabilitasyon rehberlerine ihtiyaç duyulmasına neden olmuştur (4).

Tablo 1. Yüksek tibial osteotomi için klinik endikasyonlar ve kontrendikasyonlar

Endikasyonlar
1- Medial kompartman tutulumlu diz osteoartriti (klasik endikasyon)
2- Medial kompartman artrozu ile birlikte bağ hasarı ve instabilitesi (örneğin, ön çapraz bağ, arka çapraz bağ, posterolateral köşe veya kombine bağ hasarları)
3- Varus açısal deformitesi
4- Medial kompartman artrozu ile birlikte medial menisküs hasarı, artiküler kıkırdağ defektleri veya osteokondrit dissekans
5- Varus veya valgus deformitesine uyan kompartmanda yük altında çekilen röntgen ile görülen tek kompartman tutulumu
Kontrendikasyonlar
1- Tibianın laterale 1 cm den fazla sublukse olması
2- Medial kompartmanda 2-3mm den fazla tibial kemik kaybı
3- 15°den fazla fleksiyon kontraktürü olması
4- Romatoid artrit ve inflamatuvar kökenli artritler
5- İleri derecede patellofemoral osteoartrit
6- Önceden geçirilmiş cerrahiye ve travmaya bağlı gelişmiş instabilite
7- Ekstremitede ciddi dolaşım bozuklukları
8- Relatif kontrendikasyon olarak 65 yaş üzerindeki hastalarda total veya unikondiler diz artroplastisi düşünülebilir

Yaşlı nüfustaki artan uzun ömür ve yüksek aktivite seviyesi nedeniyle total diz protezi uygulamasından kaçınmak ve uygulama yaşımı geciktirmek için düzeltici osteotomi teknikleri giderek cazip hale gelmektedir. YTO'da uygun hasta seçimi ve doğru cerrahi teknik ve rehabilitasyon uygulamaları uzun dönem başarılı sonuçları etkilemektedir. Tablo 1'de belirtilen klinikler ile aşamalı veya kombine olarak karşılaşıldığı zaman çoğunlukla YTO gereklidir. Genellikle bu yaklaşım 65 yaşın altındaki hastalara veya yaşlı fakat çok aktif hastalara uygulanır. Ayrıca tibial osteotomi endikasyonları

son birkaç yıl içinde, minör valgus deformiteleri ve sagittal düzlem instabilitelerini içerecek şekilde genişlemiştir (5). Hasta seçimi, başarılı tedavi sonuçları elde edilmesinde kilit bir faktördür. Bir hastanın değerlendirilmesinde yaşı, mesleği, aktivite düzeyi ve diğer medikal durumları mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Hastanın özgeçmişi özenle incelenmelidir ve önceden dizini ve / veya alt ekstremitelerini içeren cerrahi girişimleri gözden geçirilmelidir. Kitlenme, takılma veya diğer mekanik semptomların varlığı durumunda ise osteotomiye gerçekleştirmeden önce artroskopik değerlendirme gerekli olabilir (6).

Fiziksel muayene; hastanın alt ekstremitte diziliminin değerlendirilmesinin, yürüyüşünün, normal eklem hareketi açıklığının, ligament (bağ) stabilitesinin, hassasiyet noktalarının ve etkilenen kompartmana uygulanan varus veya valgus stresine bağlı yanıtının değerlendirmesini içermelidir. Diz ekleminde herhangi bir ekstansiyon açısı kaybının olup olmadığına özellikle dikkat edilmelidir. 10-15° fleksiyon kontraktürünün olması osteotomi için kontrendikasyondur (4).

Diz grafleri preoperatif değerlendirme sürecinin en önemli bileşenlerinden birisidir. Standart değerlendirmede; ağırlık verirken tam ekstansiyonda, bilateral antero-posterior, 45° fleksiyonda bilateral postero-anterior ve kalça ve ayak bileğini içeren tüm alt ekstremitte dizilimini gösteren filmleri içermelidir. Graflerin incelenmesinde genel prensip, postoperatif süreçte istenen ağırlık taşıma hattının yerini belirlemek ve bu dizilimi sağlamak için gereken açısal düzeltmeyi hesaplamaktır. Gerekli düzeltmeler için hem koronal hem de sagittal düzlemlerin dikkate alınmasına özen gösterilmelidir (7).

Cerrahi sürecin sonrasında enfeksiyon, kaynamama, nörovasküler hasar, eklem içi kırılma artrofibroz ve anesteziyen kaynaklanan komplikasyonlar dahil olmak üzere ameliyatın olası komplikasyonları ayrıca ele alınmalıdır. Hastaların nikotine maruz kalması kemik ve yara iyileşmesini önemli ölçüde geciktirebileceği için ameliyattan önce sigara gibi alışkanlıkların tamamen bırakılması önerilmektedir (8, 9).

Postoperatif rehabilitasyon süreci cerrahi prosedürün genel başarısının ayrılmaz bir parçasıdır. Hastalar cerrahinin neden yapıldığını daha da önemlisi rehabilitasyon sürecinin gerekliliğini iyi anlamalıdır. Preoperatif konsültasyonların bir parçası olarak hasta, bir fizyoterapistle görüşür ve bu görüşmede postoperatif dönemde baston ve koltuk değneği gibi yardımcı araçların doğru kullanımını ve rehabilitasyon programı hasta ile birlikte gözden geçirilir (10, 11).

Cerrahi Süreç

Yüksek tibial osteotomi; dizin varus hizasını valgus yönünde değiştirerek ve medial yükün daha az dejeneratif değişime sahip lateral kompartmana geçirilmesi ile semptom ve ağrıyı hafifleten bir tekniktir (4). Yüksek tibial osteotomide en popüler teknik açık kama osteotomisi ve kapalı kama osteotomisidir. Her tekniğin kendine özgü avantaj ve dezavantajları vardır ve hiçbirisi diğerinden üstün değildir (12-14). Tarihsel olarak, kapalı kama YTO daha önce geliştirilmiştir. Bununla birlikte; günümüzde açık kama tibial osteotomi, çok hassas bir düzeltmeye izin vermesi ve fibular osteotomiye ihtiyaç

duyulmaması sebebiyle daha popülerdir. Böylece peroneal sinir problemlerinden de önemli ölçüde kaçınılmış olur. Küçük insizyonla yapıldığı için kozmetik olarak daha az skar bırakır (15). Medial açık kama osteotomisinde proksimal tibiada üç boyutlu düzeltme sağlanabilir. Tespit için kullanılan yöntemler yeterli stabilizasyona sahip olduğu için erken dönemde diz hareket açıklığını koruyacak egzersizlerin yapılmasına olanak tanır. Osteotomi esnasında menteşe özelliğinden yararlanmak için lateral korteks sağlam bırakılır. Kapalı kama osteotomisinde, proksimal tibiadan yapılan kemik rezeksiyonu sonucu, proksimal tibia anatomisinde oluşan basamaklanma ve kemik kaybı, medial açık kama osteotomisinde olmaz. Böylece gelecekte yapılması muhtemel total diz artroplastisi de riske atılmamış olur (16).

Postoperatif Rehabilitasyon Protokolü

Postoperatif rehabilitasyon süreci cerrahiden hemen sonra hastane ortamında başlayarak aktivitelere tam ve ağrısız dönüşe kadar devam eder. Yazarlar bu sürenin 6 aydan daha uzun bir süre olduğunu bildirmiştir (17, 18). Bununla birlikte son yıllarda fiksasyon cihazları ve tekniklerinin geliştirilmesi ile daha erken yük verme ve daha agresif rehabilitasyon programları denlenmektedir (19, 20). Ancak erken yük vermenin bazı çalışmalarda, YTO sonrası mekanik eksen sapmalarına neden olduğu da bildirilmektedir (21, 22). Genel olarak YTO sonrası postoperatif rehabilitasyon süreci dört fazdan oluşmaktadır. Faz I; akut hastanede başlayan ve evde iyileşme evresi (0-2 hafta), Faz II; osteotomi bölgesi iyileşirken alt akut evre (2-6 hafta), Faz III; ilerleyici yük verme ve güçlendirme evresi (6-12 hafta), Faz IV; ise aktivitelere tam dönüş (3-9 ay) evresidir.

Faz I: Post-Operatif Başlangıç Dönemi (0-2 Hafta)

Hastadan dren çıkarılır çıkarılmaz rehabilitasyon süreci başlamaktadır. Cerrahiden hemen sonra diz eklemi tam ekstansiyonda kilitli atel ile sabitlenir. Diz ateli uyku sırasında da dahil olmak üzere her zaman giyilmelidir, ancak sürekli pasif hareket (SPH) cihazının kullanımını için kilidi açılır. SPH kullanımında ana amaç diz hareketini korumak ve postoperatif ödemin gelişmesini azaltmaktır. Standart yaklaşımlar (kompresyon, elevasyon, soğuk), ağrı kontrolü ve ayak bileği pompalama egzersizleri bu dönemdeki yaklaşımlardandır (23). Hastaneden taburculuktan sonra ise çoğu hasta, düzenli olarak yapılan topuk kaydırma egzersizleri ile normal eklem hareketlerini yeniden kazanabilir (Şekil 1).



Şekil 1. Sırt üstü yatarak topuk kaydırma egzersizleri

Hastaların ameliyat sonrası ikinci haftanın sonuna kadar 90° diz fleksiyonunu ve tam diz ekstansiyonunu elde etmesi sağlanmalıdır. Diz fleksiyonunu arttırmaya yönelik egzersizler yapılmadan önce patella mobilizasyonu yapılmalıdır. Diz fleksiyonu ile birlikte patella troklear oluktan distale doğru kaymaz ise diz fleksiyonunun kısıtlı kalacağı akılda tutulmalıdır. İkinci haftanın sonuna kadar en fazla 120° diz fleksiyonu istenir. Rehabilitasyon programı tam ekstansiyonda izometrik quadriceps femoris kontraksiyonları ve düz bacak kaldırma egzersizleri ile sürdürülür. Bu sürede diz eklemi tam ekstansiyonda kilitlenir ve etkilenen ekstremitte üzerine hiç ağırlık verilmemesine dikkat edilerek iki koltuk değneği ile transfer eğitimlerine başlanır (24, 25).

Faz II: Ağrılık Vermeden Kuvvetlendirme Dönemi (2-6 Hafta)

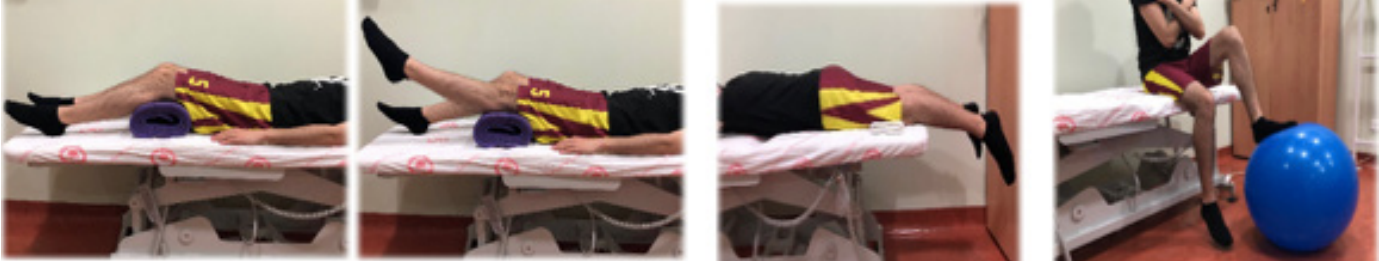
Bu dönemde hastalar ağrının ve ödemin yavaş yavaş azalacağı konusunda bilgilendirilir. Hastalara, uzun süre ayakta durmaktan veya yürümekten kaçınmaları tavsiye edilir. Hastaların osteotomi bölgesindeki ağrısında bir artış olması durumunda, fizyoterapi seanslarının yoğunluğu ve ilerleme hızı azaltılır. Ayrıca yorucu aktivitelerin ardından buz uygulaması yapılabilir (26).

Altıncı haftanın sonuna kadar ise diz eklemine 120° fleksiyon ve tam ekstansiyon sağlanmış olmalıdır. Eklem hareket açıklığını arttırmak için pasif germe ve nöromusküler inhibisyon tekniklerinden yararlanılabilir. YTO sonrası diz eklemi çevresi kasları özellikle quadriceps kasını ağırlık vermeden kuvvetlendirmek için oturmada ve sırtüstü pozisyonda uygulanacak statik ve dinamik birçok egzersiz bulunmaktadır. Yatakta sırt üstü pozisyonda uzanırken düz bacak kaldırma egzersizi primer rektus femoris olmak üzere quadriceps kas grubunun çalıştığı egzersizlerin başında gelir. Eksternal rotasyon veya izometrik kalça adduksiyonu ile birlikte yapılan düz bacak kaldırma egzersizlerinin de vastus medialis kuvvetlendirmede daha iyi olduğu gösterilmiştir (27). Geçmişte kısa arklı quadriceps egzersizlerinin kasın parçalarını izole çalıştırdığı savunulsa da ortak inervasyonu sebebiyle quadriceps kasının parçalarını izole olarak kuvvetlendirmek mümkün değildir. Bu yüzden izole kas kuvvetlendirme eğitimlerinde biofeedback ve elektrik stimulyonları kullanılabilir. Diz stabilitesinin sağlanmasında hamstring ve quadriceps ko-aktivasyonunun sağlanması önemlidir. Bununla birlikte özellikle gastro-soleus ve hamstring kas grubunun kısıtlılıkları değerlendirilmeli, pasif ve aktif germe egzersizleri programa mutlaka dahil edilmelidir (25).

Akut fazdan sonra ekstremitte üzerine ağırlık vermeden dört yönlü bacak egzersizleri ile kalça çevresi kasları kuvvetlendirilir. Postoperatif süreçte ilk iki haftada başlayan izometrik quadriceps ve ekstansiyon askı egzersizlerine kısa arklı quadriceps ve diz stabilizasyon egzersizleri ile devam edilir (Şekil 2). Bu süreçte osteotomi alanındaki iyileşme sürecinden dolayı ekstremitte üzerine ilk altı hafta ağırlık verilmemelidir (28).

Faz III: İleri Kuvvetlendirme Dönemi (6-12 Hafta)

YTO sonrasında diz çevresi kasları kuvvetlendirme eğitiminde diz stabilitesinin de sağlanması gereklidir. Patellofemoral ve ekstansör mekanizmanın düzgünlüğüne dikkat edilmelidir.



Şekil 2. Ekstansiyon askı egzersizleri, kısa arklı quadriceps ve stabilizasyon egzersizleri

İleri kuvvetlendirme dönemindeki rehabilitasyon programına diz çevresi kasların eksentrik ve konsentrik kuvvetlendirme egzersizleri de dahil edilmelidir. Ayakta ekstremitte üzerine yük vererek kuvvetlendirme egzersizlerine onuncu haftaya kadar başlanılmadığı bilinmelidir (19).

Etkilenen ekstremitteye yük vermeye geçiş sırasında dinamik diz kontrolünün ve kassal enduransın artırılmasında düşük yoğunluklu (çok tekrarlı-düşük dirençli) kapalı kinetik zincir egzersizleri açık kinetik zincir egzersizlerden daha etkilidir. Ancak cerrahi sonrasında yük verme kısıtlamasından dolayı basit açık kinetik zincir egzersizlerinden sonra kapalı kinetik zincir egzersizlerine geçilir. Diz ekleminin stabilitesinin sağlanmasında kapalı kinetik kontrol daha önemli olmasına rağmen günlük yaşam aktiviteleri sırasında hem açık kinetik zincir hem de kapalı kinetik zincir hareketleri önem taşımaktadır (24, 29).

Etkilenen ekstremitte üzerine yük verme süreci rehabilitasyonda önemli ve sıklıkla en çok tartışılan basamaklardan birisidir. Hastalar genelde hızlı ve aniden yük vermek isteyen grup veya ağırlık aktarma konusunda oldukça temkinli ve isteksiz olan grup şeklinde ikiye ayrılırlar. Fizyoterapist bu aşamada hastayı yönlendirmede önemli bir rol üstlenir. Cerrahi tekniğe ve fiksasyon tipine bağlı olarak ağırlık verme eğitiminin ameliyat sonrası iki ay içinde hiç yük vermeden kısmi ağırlık vermeye doğru ilerlemesi önerilmektedir. Ağırlık aktarmada farklı rehabilitasyon protokollerinin nedeni fiksasyon sisteminin mekanik stabilitesinden kaynaklanmaktadır. Osteotomi stabilizasyonunda kilitli plakların kullanılmasının kemik grefti olmasa bile kilitlenmeyen plaklara kıyasla daha üstün sonuçları bulunmaktadır. Ayrıca kilitli plaklar ile yapılan osteotomiden sonra iki aydan kısa sürede tam yüke geçildiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (22, 30). Ameliyat sonrası erken dönemde yük verme sürecine ilişkin nitelikli karşılaştırmalı çalışmaların analizinde, etkilenen ekstremitteye erken ağırlık vermenin klinik ve radyolojik sonuçları ile komplikasyon açısından tehlikeli sonuçları olduğu bildirilmemiştir (31, 32). İlginç bir şekilde de, erken yük verme ile takip edilen hastalarda düşük tromboflebit insidansı gösterilmiştir. Bu durum erken yük vermenin yüksek tibial osteotomiden sonraki postoperatif rehabilitasyona ilişkin olarak hem yararlı hem de tehlikesiz yönleri olduğunu gösterebilir (19, 33). Ancak osteotomi çevresinde kemik iyileşmesi sağlanmadan ekstremitte üzerine ağırlık vermek dizde mekanik eksen yer değiştirme riskleri yarattığı için oldukça sakıncalıdır (34). Stabil olmayan osteotomilerde hasta koltuk değneği ile altı hafta ağırlık vermeden takip edilir

ve bu süreç ek olarak ortalama dört hafta uzatılabilir. Birçok hasta topallamadan ve ekstremitte üzerine tam yük vererek normal yürüme düzeyine bu dönemde dönebilir (17).

Alt ekstremitteye yük verme ve transferlerin sürdürülmesinin daha güvenli olması için paralel barda ağırlık aktarma, basamak ve farklı yönlerde adım alma, düzgün olmayan zeminde yürüme egzersizleri gibi proprioseptif ve denge egzersizleri mutlaka rehabilitasyon programına dahil edilmelidir. Yaklaşık sekiz haftadan sonra mini squat, parmak ucunda yükselme gibi postural kontrol bozulmadan her iki ekstremitte üzerine eşit yük verecek şekilde egzersizlere devam ettirilir. Mini squat egzersizlerinde postural kontrolün bozulmaması ve patellafemoral ekleme çok fazla stres binmemesi için 60°ye kadar diz fleksiyonuna izin verilir. Postural stabilitenin ve kontrolün daha fazla artırılması için squat sırasında duvar ile sırt arasına ya da hastada artmış femoral anteverziyon yok ise her iki dizin arasına top koyulabilir (35).

Faz IV: Aktiviteye Dönüş Dönemi (3-9 Ay)

Bu dönemin en önemli noktası hastaların fonksiyonel aktivitelere uyumunun sağlanmasıdır. Fonksiyonel aktivitelere hazır olmak için kassal endurans ve istemli hareketler veya ani pertürbasyonlar sırasında dengenin sağlanması en önemli bileşenlerdendir. Leg pres, izokinetik dinometreler, merdiven-basamak üniteleri, denge tahtaları ve foam roller gibi çeşitli ekipmanlar kuvvetlendirme, kassal endurans ve denge egzersizleri için kullanılabilir. Ayrıca hasta için spora dönüş planlanıyor ise spora özgü egzersizlerin seçilmesi de önerilmektedir (35).

Bisiklet, yavaş / orta tempolu yürüyüş gibi düşük stresli aktivitelere geri dönüş yaklaşık 3-4 ay sürmektedir. Koşu, spor gibi daha yüksek stresli aktivitelere dönüş ise yaklaşık 6 ay sürmektedir. Sadece osteotomi bölgesi etrafındaki ağrı için değil, aynı zamanda bir efüzyonun mevcudiyeti açısından hastaların aktivitelere dönüşü dizlerinin izin verdiği ölçüde ilerlemelidir. Hastaların özellikle, herhangi bir aktiviteden yirmi dört saat sonra ağrıları devam ederse dizleri üzerine fazla yük bindirmelerine izin verilmemelidir (36, 37).

Bireysel hedeflere veya patolojiye bağlı olarak, hastalar rehabilitasyonlarını büyük ölçüde bağımsız olarak tamamlayabilirler. Bununla birlikte başarılı bir rehabilitasyonun anahtar noktalarından biri de sorunları erken belirlemek ve çözmektir. Hastalarda post-operatif ikinci hafta değerlendirmelerinde hareket açıklığı hedeflerine ulaşılmazsa, haftada 2 ila 3 seans gözetimli fizyoterapi seanslarına başlatılır ve ilerleme Tablo 2'de belirtilen programa göre devam eder (4). Son olarak rehabilitasyon programının her fazı hastanın

Tablo 2. Yüksek tibial osteotomiden sonraki postoperatif rehabilitasyon protokolü

	Yük Verme	Breys	Eklem Hareket Açıklığı	Terapötik Egzersizler
Post-Operatif Başlangıç Dönemi (0-2 Hafta)	Koltuk değnekleri yardımı ile ağırlık vermeden mobilizasyon	Otururken 0-90° harekete izin verilir Ayakta iken tam ekstansiyonda kilitlenir	0-90° (2 hafta)	*Topuk kaydırma egzersizleri, *İzometrik egzersizler (Quadriseps ve gluteal kaslar) *Diz ekstansiyonu ile birlikte köprü egzersizleri
Ağırlık Vermeden Kuvvetlendirme Dönemi (2-6 Hafta)	Koltuk değnekleri yardımı ile ağırlık vermeden mobilizasyon	Otururken 0-90° Ayakta iken tam ekstansiyonda kilitlenir	0-120°	*Hamstring, Quadriseps, ve Gastro-soleus kas gruplarına germe egzersizleri *Quadriseps kuvvetlendirme *Dört yönlü düz bacak kaldırma egzersizleri *Ağırlık vermeden dirence karşı dorsi fleksiyon-plantar fleksiyon egzersizleri
İleri Kuvvetlendirme Dönemi (6-12 Hafta)	Kısmi ağırlık aktarmadan tam ağırlık aktarmaya geçiş	6. haftadan sonra breys kullanımı bırakılır	Tam eklem hareketi açıklığı	*Mini squat egzersizleri *Parmak ucunda kalkma *Leg press, hamstring curl *Bisiklet ergometresi egzersizleri *Propriosepsiyon egzersizleri; tek ayak üzerinde durma (yumuşak zemin)
Aktiviteye Dönüş Dönemi (3-9 Ay)	Tam yük verme		Tam eklem hareketi açıklığı	*Bisiklet ergometresi *Koşu programı (düz koşu, 8 şekilli koşu, sprint, drill) *Spora özgü eğitim

fonksiyonel değerlendirmelerini içermelidir. Hastaların çorap giyme, arabadan inme, merdiven çıkma vb. birçok günlük yaşam aktivitelerindeki yaşadığı zorlukları, beklentileri sorgulanmalı ve gözlenmelidir. Problemlerin eklem hareketi kısıtlılığı ve / veya kas kuvveti yetersizliği gibi problemlerden kaynaklanıp kaynaklanmadığı belirlenmeli ve rehabilitasyon programında gerekli değişiklikler yapılmalıdır (23, 38).

Sonuç

Yüksek tibial osteotomi genç ve aktif hastalarda medial kompartman tutulumlu diz osteoartrinin tedavisinde uzun yıllardır tercih edilen cerrahi bir yöntemdir. Alt ekstremite mekanik ekseninin düzeltilmesi ile dizin medial kompartmanına binen yükün ve buna bağlı olarak ağrının da azaltılmasını sağlar. YTO cerrahisi ile birlikte uygulanan fizyoterapi ve rehabilitasyon programı cerrahinin başarısı için oldukça önemlidir. Mevcut literatürde en çok tartışılan konu olan YTO sonrası ekstremite üzerine ağırlık vermeye başlama zamanı ile ilgili net bir fikir birliğine varılamamıştır. Bununla birlikte YTO öncesi ve sonrasında uygulanan rehabilitasyon uygulamaları ile ilgili güncel yaklaşımlar literatürde oldukça az yer almaktadır. YTO sonrası ilk hedef günlük yaşam aktivitelerinde optimal düzeyde fonksiyonel bağımsızlığı kazandırmak ve yaşam kalitesini arttırmak olduğu için her hastanın multidisipliner yaklaşım içinde ve hastaya özel rehabilitasyon programı ile erken ve aktif fiziksel aktivite yönünden bilgilendirilmesi ve yönlendirilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Kyung H-S. High tibial osteotomy for medial knee osteoarthritis. *Knee Surgery & Related Research*. 2016;28(4):253-4.
2. Naudie DD, Amendola A, Fowler PJ. Opening wedge high tibial osteotomy for symptomatic hyperextension-varus thrust.

The American Journal of Sports Medicine. 2004;32(1):60-70.

3. Phisitkul P, Wolf BR, Amendola A. Role of high tibial and distal femoral osteotomies in the treatment of lateral-posterolateral and medial instabilities of the knee. *Sports Medicine and Arthroscopy Review*. 2006;14(2):96-104.
4. Alderink KJ, Shaffer M, Amendola A. Rehabilitation following high tibial osteotomy. *Clinics in sports medicine*. 2010;29(2):291-301.
5. Egmond N, van Grinsven S, van Loon CJ, Gaasbeek R, van Kampen A. Better clinical results after closed-compared to open-wedge high tibial osteotomy in patients with medial knee osteoarthritis and varus leg alignment. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2016;24(1):34-41.
6. Habib MK, Khan ZA. Radiological, functional, and anatomical outcome in patients with osteoarthritic knee undergoing high tibial osteotomy. *Journal of the Société Internationale de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie*. 2016;12(4):34-40.
7. Nelissen E, Van Langelaan E, Nelissen R. Stability of medial opening wedge high tibial osteotomy: a failure analysis. *International Orthopaedics*. 2010;34(2):217-23.
8. Attia ME. Opening wedge high tibial osteotomy in varus osteoarthritis of the knee without bone graft. *The Egyptian Orthopaedic Journal*. 2018;53(1):38.
9. El-Assal MA, Khalifa YE, Abdel-Hamid MM, Said HG, Bakr HM. Opening-wedge high tibial osteotomy without bone graft. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2010;18(7):961-6.
10. Lee DC, Byun SJ. High tibial osteotomy. *Knee Surgery & Related Research*. 2012;24(2):61.
11. Hou Y, Wei J, Jia Z, Wang X. Medium and long term results of high tibial osteotomy for the treatment of knee

- joint osteoarthritis. *China Journal of Orthopaedics and Traumatology*. 2016;29(9):795-9.
12. Brouwer R, Bierma-Zeinstra S, Van Raaij T, Verhaar J. Osteotomy for medial compartment arthritis of the knee using a closing wedge or an opening wedge controlled by a Puddu plate: a one-year randomised, controlled study. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2006;88(11):1454-9.
 13. Floerkemeier S, Staubli AE, Schroeter S, Goldhahn S, Lobenhoffer P. Does obesity and nicotine abuse influence the outcome and complication rate after open-wedge high tibial osteotomy? A retrospective evaluation of five hundred and thirty three patients. *International orthopaedics*. 2014;38(1):55-60.
 14. Gaasbeek RD, Nicolaas L, Rijnberg WJ, van Loon CJ, van Kampen A. Correction accuracy and collateral laxity in open versus closed wedge high tibial osteotomy. A one-year randomised controlled study. *International orthopaedics*. 2010;34(2):201-7.
 15. Fowler PJ, Tan JL, Brown GA. Medial opening wedge high tibial osteotomy: how I do it. *Operative Techniques in Sports Medicine*. 2012;20(1):87-92.
 16. Lobenhoffer P, Agneskirchner JD. Improvements in surgical technique of valgus high tibial osteotomy. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2003;11(3):132-8.
 17. Takeuchi R, Ishikawa H, Aratake M, Bito H, Saito I, Kumagai K, et al. Medial opening wedge high tibial osteotomy with early full weight bearing. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. 2009;25(1):46-53.
 18. Birmingham TB, Giffin JR, Chesworth BM, Bryant DM, Litchfield RB, Willits K, et al. Medial opening wedge high tibial osteotomy: A prospective cohort study of gait, radiographic, and patient-reported outcomes. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009;61(5):648-57.
 19. Schröter S, Ateschrang A, Löwe W, Nakayama H, Stöckle U, Ihle C. Early full weight-bearing versus 6-week partial weight-bearing after open wedge high tibial osteotomy leads to earlier improvement of the clinical results: a prospective, randomised evaluation. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2017;25(1):325-32.
 20. Spahn G, Kirschbaum S, Kahl E. Factors that influence high tibial osteotomy results in patients with medial gonarthrosis: a score to predict the results. *Osteoarthritis And Cartilage*. 2006;14(2):190-5.
 21. Kendoff D, Board TN, Citak M, Gardner MJ, Hankemeier S, Ostermeier S, et al. Navigated lower limb axis measurements: Influence of mechanical weight-bearing simulation. *Journal of Orthopaedic Research*. 2008;26(4):553-61.
 22. Sim JA, Kwak JH, Yang SH, Choi ES, Lee BK. Effect of weight-bearing on the alignment after open wedge high tibial osteotomy. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2010;18(7):874-8.
 23. Brosseau L, Taki J, Desjardins B, Thevenot O, Fransen M, Wells GA, et al. The Ottawa panel clinical practice guidelines for the management of knee osteoarthritis. Part two: strengthening exercise programs. *Clinical rehabilitation*. 2017;31(5):596-611.
 24. Morris J, Grant A, Kulkarni R, Doma K, Harris A, Hazratwala K. Early results of medial opening wedge high tibial osteotomy using an intraosseous implant with accelerated rehabilitation. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*. 2019;29(1):147-56.
 25. Choi M-Y, Kong D-H, Kim J-S, Chung K-S, Lee J-H, Kim S-B, et al. Rehabilitation program after medial open wedge high tibial osteotomy. *Arthroscopy and Orthopedic Sports Medicine*. 2019;6(1):1-8.
 26. Bennell K, Hinman R. Exercise as a treatment for osteoarthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2005;17(5):634-40.
 27. Baker K, McAlindon T. Exercise for knee osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2000;12(5):456-63.
 28. Lorbergs AL, Birmingham TB, Primeau CA, Atkinson HF, Marriott KA, Giffin JR. Improved Methods to Measure Outcomes After High Tibial Osteotomy. *Clinics in Sports Medicine*. 2019;38(3):317-29.
 29. Lee O-S, Ahn S, Lee YS. Effect and safety of early weight-bearing on the outcome after open-wedge high tibial osteotomy: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2017;137(7):903-11.
 30. Lee YS, Lee BK, Kwon JH, Kim JI, Reyes FJV, Suh DW, et al. Serial assessment of weight-bearing lower extremity alignment radiographs after open-wedge high tibial osteotomy. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. 2014;30(3):319-25.
 31. Hernigou P, Lachaniette CF, Delambre J, Guissou I, Dahmani O, Ouali MI, et al. Full weight bearing and dynamisation with Limmed® locked plate fixation accelerates bone regeneration in the volume of opening wedge high tibial osteotomy. *International Orthopaedics*. 2015;39(7):1295-1300.
 32. Brinkman J-M, Luites JW, Wymenga AB, van Heerwaarden RJ. Early full weight bearing is safe in open-wedge high tibial osteotomy: RSA analysis of postoperative stability compared to delayed weight bearing. *Acta Orthopaedica*. 2010;81(2):193-8.
 33. Lansdaal JR, Mouton T, Wascher DC, Demey G, Lustig S, Neyret P, et al. Early weight bearing versus delayed weight bearing in medial opening wedge high tibial osteotomy: a randomized controlled trial. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2017;25(12):3670-8.
 34. Bode G, von Heyden J, Pestka J, Schmal H, Salzmann G, Südkamp N, et al. Prospective 5-year survival rate data following open-wedge valgus high tibial osteotomy. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2015;23(7):1949-55.
 35. Fransen M, McConnell S, Harmer AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;6(2):8-16.

36. Vannini F, Spalding T, Andriolo L, Berruto M, Denti M, Espregueira-Mendes J, et al. Sport and early osteoarthritis: the role of sport in aetiology, progression and treatment of knee osteoarthritis. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2016;24(6):1786-96.
37. Munukka M, Waller B, Häkkinen A, Nieminen MT, Lammentausta E, Kujala U, et al. Physical activity is related with

cartilage quality in women with knee osteoarthritis. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2017;10(49):46-52.

38. Van Rossom S, Smith CR, Thelen DG, Vanwanseele B, Van Assche D, Jonkers I. Knee joint loading in healthy adults during functional exercises: implications for rehabilitation guidelines. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 2018;48(3):162-73.



Skolyoz Odaklı Egzersizler-Yedi Büyük Okulun Kapsamlı İncelemesi

Scoliosis Focused Exercises-Comprehensive Study Of Seven Major Schools

Eylül Pınar Kısa¹, A. Saadet Otman¹

¹Biruni Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye.

Özet

Skolyoz, frontal düzlemde omurganın konveks tarafa lateral deviasyon, transverse düzlemde rotasyon (lateral deviasyonla aynı yönlü), sagittal düzlemde kifoz, lordoz, hiperlordozun eşlik ettiği gövdenin 3 boyutlu deformitesidir. Bu deformite, büyüme sırasında sırt ağrısı, esneklik problemleri, yanlış duruş ve estetik problemlerin yanı sıra yaşam kalitesini de etkileyen, ilerleyen postural deformitelere yol açabilir. Konservatif olmayan tedavide genellikle omurga deformitelerini düzeltmek için ameliyat gerekir, ancak bu yöntemler risksiz yöntemler değildir. Fizyoterapi gibi konservatif tedaviler, skolyoza özgü egzersizler, eş zamanlı korse ile veya korse olmaksızın, 50 dereceden az eğrisi olan hastalar için alternatif yöntemler olarak kullanılır. Büyüme sırasında görülen adolesan idiyopatik skolyoz için gözlem, skolyoza özgü fizyoterapi egzersizleri ve korse kullanımı, 2011'de Uluslararası Skolyoz Ortopedik Tedavi ve Rehabilitasyon Derneği (Society on Scoliosis Orthopaedic and Rehabilitation Treatment-SOSORT) tarafından kabul edilen tedavi yaklaşımlarıdır. Bu yaklaşımlar, Cobb açısının azalmasına, ilerlemenin önüne geçilmesine, kas dengesizliğinin ve ağrının azaltılmasına katkı sağlamaktadır. Skolyoza özel fizyoterapi egzersizleri, skolyoz odaklı eğitim, skolyoza özel fizyoterapi egzersizleri, gözlem veya gözetim, psikolojik destek, korse kullanımı ve cerrahi müdahaleyi de kapsayan geniş bir skolyoz tedavi modelinin parçasıdır. Ayrıca 3 boyutlu olarak kendi kendine düzeltme ve düzeltilmiş postürün uzun süre stabilizasyonuna yardımcı olmaktadır. Skolyoza özel egzersizleri içeren yedi ana skolyoz okulu bulunmaktadır. Bu okulların eğriliğin ilerlemesinin durdurulması, eğriliğin düzeltilmesi, gövde rotasyonunun azaltılması, ağrının azaltılması, cerrahi tedavi ihtiyacının azaltılması, pulmoner ve kardiyak fonksiyonların korunması ve yaşam kalitesinin geliştirilmesi gibi birçok hedefi bulunmaktadır. Çalışmanın amacı, skolyoza özgü egzersizler içeren bu yedi ana skolyoz okulunu detaylıca incelemek ve bunların korse teknikleri hakkında bilgi vermektir. Çalışmamızda bu okulların tedavi yaklaşımlarının birbirine üstünlüğü karşılaştırılmamıştır.

Anahtar kelimeler: Skolyoz, Egzersiz, Fizyoterapi, Korse.

Abstract

Scoliosis is the 3-dimensional deformity of the body, which is accompanied by lateral deviation of the spine in the frontal plane to the convex side, rotation in the transverse plane (in the same direction as the lateral deviation), kyphosis, lordosis or hyperlordosis in the sagittal plane. This deformity can lead to progressive postural deformities that affect the quality of life as well as back pain, flexibility problems, wrong posture and aesthetic problems during growth. In non-conservative treatment, surgery is usually required to correct spinal deformities, but these methods are not risk-free methods. Conservative treatments such as physiotherapy, scoliosis-specific exercises are used as alternative methods for patients with a curve less than 50 degrees, with or without simultaneous braces. Observation for adolescent idiopathic scoliosis, scoliosis-specific physiotherapy exercises and brace use during growth are the treatment approaches adopted by the International Society for Scoliosis Orthopaedic Treatment and Rehabilitation (Society on Scoliosis Orthopaedic and Rehabilitation Treatment-SOSORT). These approaches contribute to reducing the Cobb angle, preventing progression, and reducing muscle imbalance and pain. Scoliosis-specific physiotherapy exercises are part of a wide scoliosis treatment model, including scoliosis-focused training, scoliosis-specific physiotherapy exercises, observation or surveillance, psychological support, brace use, and surgical intervention. In addition, it helps in 3-dimensional self-correction and long-term stabilization of the corrected posture. There are seven major scoliosis schools, which include scoliosis-specific exercises. These schools have many goals such as stopping the progression of curvature, curving curvature, reducing trunk rotation, reducing pain, reducing the need for surgical treatment, maintaining pulmonary and cardiac functions and improving quality of life. The aim of the study is to examine these seven main scoliosis schools with scoliosis-specific exercises in detail and to give information about their brace techniques. In our study, the superiority of the treatment approaches of these schools was not compared.

Keywords: Scoliosis, Exercise, Physiotherapy, Brace.

Giriş

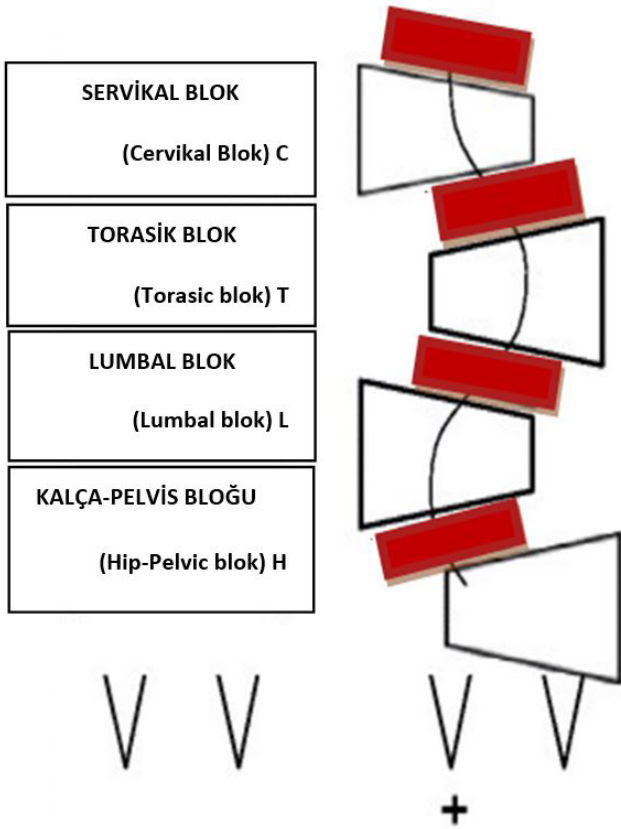
Adolesan idiyopatik skolyoz (AİS), omurganın ve gövdenin 3 boyutlu deformitesidir. Bu deformite büyüme sırasında estetik ve ortopedik başka deformitelere de neden olur (1). Sırt ağrısı, esneklik problemleri, yanlış duruş ve estetik problemlerin yanı sıra yaşam kalitesini de etkileyen, ilerleyen postural deformitelere yol açabilir. Konservatif olmayan tedavide genellikle omurga deformitelerini düzeltmek için ameliyat gerekir, ancak bu yöntemler risksiz değildir. Fizyoterapi gibi konservatif tedaviler, skolyoza özel egzersizler, eşzamanlı korse ile veya korse olmaksızın, 50°den az eğrisi olan hastalar için alternatif olarak kullanılır (2, 3). Son yıllarda, skolyoz yönetiminde yer alan tüm paydaşlar arasında bir tür değişim çağrısı olmuştur. Skolyozlu çocuk sahibi olan pek çok ebeveyn, 10° ila 25° arasındaki skolyoz eğrilerini değerlendirirken doktorların büyük bir çoğunluğunun kullandığı "bekle ve gör" yaklaşımı ile ilgili şikayetlerde bulunmuştur ve çözüm yolları aramaya başlamışlardır. Büyüme sırasında görülen idiyopatik skolyoz için gözlem, skolyoza özgü fizyoterapi egzersizleri ve korse kullanımı, 2011'de Uluslararası Skolyoz Ortopedik Tedavi ve Rehabilitasyon Derneği (Society on Scoliosis Orthopaedic and Rehabilitation Treatment-SOSORT) tarafından kabul edilen tedavi yaklaşımlarıdır. Bu yaklaşımların standart özellikleri şunlardır: 1) Üç boyutlu öz düzeltim; 2) günlük yaşam içerisinde eğitimin sürdürülmesi ve 3) düzeltilmiş postürün stabilize edilmesi. Skolyoza özel fizyoterapi egzersizleri, skolyoz odaklı eğitim, skolyoza özel fizyoterapi egzersizleri, gözlem veya gözetim, psikolojik destek, korse kullanımı ve cerrahi müdahaleyi de kapsayan geniş bir skolyoz tedavi modelinin parçasıdır. Model, hastaların kendisine yöneliktir. Doğru tanı ve hasta değerlendirmesi bu modelde klinik deneyime, bilimsel kanıtlara ve hastanın tercihinine göre, hasta odaklı ve doğru bir karar almak için mutlaka gereklidir. Skolyoza özel fizyoterapi modelinde, fizyoterapist, ortopedi doktoru, ortotist ve psikolog dahil olmak üzere multidisipliner bir ekibin bir parçası olarak çalışması önerilir. Fizyoterapi gibi konservatif tedaviler, skolyoza özgü egzersizler, eşzamanlı korse ile veya korse olmaksızın, 50°den az eğrilik gösteren hastalar için bir alternatif olarak kullanılır. Skolyoza özel egzersizleri içeren yedi ana skolyoz okulu bulunmaktadır. Bu okullar, geliştirildikleri kronolojik sıraya göre incelendiğinde sırasıyla Fransa'dan Lyon yaklaşımı, Almanya 'dan Schroth yaklaşımı, İtalya'dan Skolyoz için Bilimsel Egzersiz Yaklaşımı (SEAS), İspanya 'dan Barselona Skolyoz Fizik Tedavi Okulu yaklaşımı (BSPTS), Polonya'dan Dobomed yaklaşımı, Birleşik Krallıktan Side Shift yaklaşımı ve Polonya'dan Skolyozun Fonksiyonel Bireysel Tedavisi (FITS) yaklaşımlarıdır. Bu çalışma, yedi ana skolyoz okulunu ve bunların korse teknikleri ile bilimsel kanıtları da dahil olmak üzere skolyoza özel fizyoterapi egzersizleri yaklaşımlarını ayrıntılı olarak incelemektedir. Bu okulların tedavi yaklaşımlarının birbirine üstünlüğü karşılaştırılmamıştır. Fizyoterapistler kendi uygulamaları için en uygun olan yöntemi seçebilirler ve bu şekilde idiyopatik skolyozlu hastaların konservatif tedavilerinde gelişim sağlayabilirler.

Lyon Yaklaşımı

Lyon yaklaşımı, ortopedist Dr. Jean Claude de Mauroy tarafından Fransa'da kurulan en eski fizyoterapi okullarından bir tanesidir (4). Bu yaklaşım egzersiz tedavisine ek olarak alçı ve korse uygulamaları ile birlikte skolyoza yönelik tedavi programından oluşmaktadır. Daha çok korse tedavisi üzerine yoğunlaşması Lyon yaklaşımını diğer tedavi yaklaşımlarından ayırmaktadır (5, 6). Lyon yaklaşımının fizyoterapi tedavisi, omurganın 3 boyutlu mobilizasyonu, iliolumbar açının mobilizasyonu ve hasta eğitimi gibi hastanın günlük yaşam aktivitelerini içermektedir. Lyon yaklaşımının, Cobb açısının 25°den az olduğu durumlarda etkili olduğu bilimsel kanıtlarla desteklenirken, Cobb açısının 25°den fazla olduğu durumlarda etkinliği ortez ve korse kullanımına bağlı hale gelmektedir (7). Korse olarak, Lyon prensiplerine uygun tasarlanmış olan ARTbrace olarak adlandırılan asimetric rijit torsiyon korsesi kullanılmaktadır (5). ARTbrace, asimetric, rijit ve 4mm polikarbondan üretilen hafif bir korsedir. Korseyle, 3 boyutlu düzeltme ile vücutta "mayonez tüpü" (spinal ekstansiyondan kaçınarak konkavitenin gerilmesi) etkisi yaratılmak istenmektedir (8). Eğer Cobb açısı 30°nin altında ise korse sadece geceleri kullanılabilir, fakat 30°den fazla ise 1-4 ay boyunca 24 saat korse kullanılmasını önermektedir (9). Korse tedavisinde hedef, korse ile motivasyonu desteklemek, hasta eğitimi, postural konularda farkındalık, hareket aralığını genişletmek, omurganın nöromusküler kontrolü, koordinasyon, gövde stabilizasyonu, kas gücü, solunum ve ergonomi dahil olmak üzere birçok alanda hastanın gelişmesini sağlamaktır (7). Lyonla ilgili henüz standartize bir tedavi programı bulunmamaktadır (9).

Schroth Yöntemi

Schroth yöntemi 1920'de Katherina Schroth tarafından Almanya'nın Doğu Bölgesi'nde bulunan Meissen'de geliştirilmiştir. Asklepios Katherina Schroth Omurga Deformiteleri merkezinde halen faaliyet gösteren, yılda yaklaşık 3.000 skolyoz vakasının tedavisi ile sürekli güncellenmekte olan tedavi yaklaşımlarındandır. Schroth yaklaşımı öncelikle adolesan idiyopatik skolyoz ve daha ileri yaşlarda görülen idiyopatik skolyoz için geliştirilirken, erken başlangıçlı skolyoz ve yetişkinler için modifiye edilmiş hareketlerle bir tedavi programı uygulamaktadır. Ayrıca bu yöntem skolyoza ek olarak scheurmann kifoza ve lordoz gibi sagittal düzlemde meydana gelen omurga problemleri içinde kullanılmaktadır (1). Schroth yaklaşımı, vücudu bloklara bölerek adlandıran bir sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Bu bloklar normalde sakral çizgiye dik olarak hizalanırken, etkilenen bölgelerde kayma yönüne göre bir dörtgenden yamuk şekline dönüşür. Büyük harfler vücut blokları küçük harfler ise sapma yönünü belirlemektedir. Schroth sınıflandırma sistemi, omurgadaki sapma yönünü, rotasyonun yönünü belirlemede ve tedavi şemasını oluşturmada net bir yönlendirme sağlamaktadır (Şekil 1) (4).



Şekil 1. Vücut blokları

Schroth egzersizlerinin temel hedefleri, statik ve dinamik denge kontrolü sağlayarak normal postural düzgünlüğün yeniden sağlanmasına katkıda bulunmak, eğrinin ilerlemesini durdurulması ya da gerilemesine yardımcı olmak, ağrıyı azaltmak, doğru postur alışkanlığı kazandırarak hastalığa bağlı cerrahi uygulamaya gidilmesinin azaltılmasına yardımcı olmaktır (4). Schroth yaklaşımının temel bileşenleri, hastanın aktif olarak yeniden postural düzgünlüğünün sağlanması, kendi kendine germe ve bölgesel egzersizler uygulanıp yanlış duruşun düzeltilerek postural farkındalığın geliştirilmesidir (10). Schroth yaklaşımı kendine özel düzeltici solunum kullanır. Ayrıca günümüzde Schroth yöntemi skolyoz için en çok çalışılan ve yaygın olarak kullanılan egzersiz yaklaşımları arasındadır. Rigo-Cheneau prensiplerine uygun korse tedavisini içeren tedavi modeline dayanır (11). Rigo-Cheneau tipi korse, spinal torsiyona ve skolyozun üç boyutta düzeltilmesi prensibine göre tasarlanmıştır. 3 boyutlu Rigo-Cheneau tipi korse gövde ve omurgayı en iyi hizalanmış pozisyona getirmek için tasarlanmış bir ortezdir. 3D kuvvet kombinasyonu ve düzeltici pedler yardımıyla vücudu orta hata getirmeyi hedeflemektedir. Vücudun düzeltici reaksiyonu, pedlerin seviyesine, şekline ve yönüne bağlıdır. Genellikle elle negatif kalıp çıkarıldıktan sonra, CAD CAM yöntemiyle pozitif modelleme çıkartılarak oluşturulur (11). Son zamanda yapılan çalışmalar, Rigo-Cheneau tipi korsenin, geçmişte sıklıkla kullanılan Boston tipi Torako-lumbo-sakral ortez (TLSO) korselere göre daha etkili olduğunu söylemektedir (12).

Skolyoza Bilimsel Egzersiz Yaklaşımı (Scientific Exercise Approach To Scoliosis-SEAS)

SEAS yaklaşımı 1960'ların başlarında Antonio Negrini ve Nevia Verzini tarafından Vigevano'da (İtalya) geliştirilmiştir (13). "Herhangi bir dış yardım olmadan gerçekleştirilen ve fonksiyonel egzersizlere dahil edilen skolyoza özgü, aktif kendi kendini düzeltme tekniği" olarak tanımlanmıştır (4). SEAS yaklaşımı hastanın deformite konusundaki farkındalığını artırma, otomatik düzeltmenin vurgulanması, denge reaksiyonlarının olduğu egzersizlerin kullanımı gibi bazı temel özellikler nedeniyle Lyon yaklaşımına benzemektedir. Fakat son zamanda yapılan çalışmalarda, aktif üç boyutlu kendini düzeltme, omurgada otomatik uzama, günlük yaşam aktiviteleri ile birleştirilerek bilişsel-davranışçı yaklaşıma odaklanma, tedaviye uyumu artırmak için egzersiz uyarıcılarının değişkenliği ve hareketlerin sık tekrarlanması nedeniyle Lyon'dan ayrılmıştır. Lyon ve Schroth yaklaşımlarının aksine kendine özgü bir korse yaklaşımı bulunmamaktadır. SEAS'da egzersizler diğer tedavi yaklaşımlarının aksine skolyozun tipine göre sınıflandırılmamıştır. Bu durum da egzersizin hastalık tipine göre değil, hastanın kendi kendini düzeltmesine göre verildiği anlamına gelmektedir. Hastayı doğru pozisyona gelmesi için eğitmek, omurga düzgünlüğünü sağlamak, sağlanan düzgünlüğü korumak ve egzersizin yarattığı zorluk seviyesi dikkatle değerlendirilmelidir (4). SEAS yaklaşımında egzersiz boyunca hasta düzelttiğimiz pozisyonda kaç saniye durmalı, ne kadar yük olmalı, hasta ne kadar eğilmeli vb soruların cevapları oluşturulmalı ve egzersizin zorluğu hastanın yeteneğine bağlı olarak artırılmalıdır (9). Ayna, SEAS egzersizleri sırasında hastanın aktif olarak düzgünlüğünü korumaya yardımcı tek araçtır. Modern SEAS yaklaşımı 1,5 saat süren her üç ayda bir (yılıda 4-5 seans) fizyoterapist tarafından uygulanan tedavi seansını uygun görmüştür (12). Evde ise tedavi seansları her biri 40 dakika boyunca haftada en az iki kez yapılır (14, 15). Schroth yönteminin aksine, bu tedaviler genellikle evde yapılmaktadır. Bunlara ek olarak, SEAS, hem klinisyenleri (doktor, fizyoterapist, ortez uzmanı) hem de aileyi kapsayan bir ekip çalışması yaklaşımı kullanmaktadır (15). Adolesan dönemdeki skolyoz hastalarında, 30° Cobb açısına kadar daha hafif bir korse olan Sibilla korsesi, ergenlik dönemindeki şiddetli skolyoz hastalarında ise mümkün olan en rijit korse Sforzesco korsesi önerilmektedir (16).

Barcelona Skolyoz Fizik Tedavi Okulu (Barcelona Scoliosis Physical Therapy School-BSPTS)

BSPTS yaklaşımı, 1968'de İspanya'da, fizyoterapist olan Elena Selva tarafından geliştirilmiştir. BSPTS, temelde Schroth ilkelerine dayanan daha sonra kişisel tecrübelerle geliştirilen bir tedavi yaklaşımıdır. BSPTS öncelikli olarak adolesan idiyopatik skolyoz olmak üzere, bazı konjenital skolyoz formlarını ve scheuermann kifoza gibi sagittal düzlem problemlerini tedavi etmek için kullanılır (4). Bu tedavi yaklaşımı özel eğitim, gözlem, psikolojik destek ve Schroth'a benzer olarak Rigo-Cheneau prensiplerine uygun korse tedavisini içeren tedavi modeline dayanır (11). Sınıflandırma için Rigo'nun sınıflandırma yöntemini kullanmaktadır. BSPTS'nin amacı kişinin duruşunu düzeltmek ve geliştirmek,

omurgayı stabilize etmek, eğrinin ilerlemesini durdurmak, hasta-hasta yakınlarını güncel durum ve tedavi hakkında eğitmek, solunum fonksiyonlarını iyileştirmek, günlük yaşam aktivitelerine katılımı arttırmak, genel benlik imajını ve saygısını arttırmak, ağrıyı azaltmaktır (4).

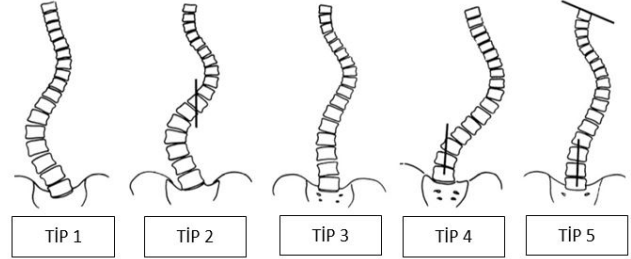
DoboMed Yaklaşımı

Dobosiewicz yaklaşımı veya DoboMed, 1979 yılında Polonyalı fizyoterapist Prof. Dr. Krystyna Dobosiewicz tarafından geliştirilmiştir (1979-2007). Bu yaklaşım “biyodinamik açıdan 3 boyutlu otomatik düzeltme tekniği” olarak tanımlanmıştır. Bu özel teknik aynalarla, fotoğraflamalarla ve tedavi egzersizlerinin doğru uygulanmasını teşvik etmek için çekilen video kayıtlarla uygulanan bir yöntemdir. DoboMed yaklaşımında üç temel amaç vardır. İlk amaç, simetrik olarak konumlandırılmış bir pelvis ve omuz kemeri yaratmaktır. İkinci amaç, torasik omurgadaki kifotik ve lomber omurgadaki lordotik posture odaklanmaktır. Üçüncü amaç ise, düzeltilmiş omurga pozisyonunun stabilizasyonunu sağlayarak, bunu hastanın postural bir alışkanlığı haline getirmektir (15). DoboMed yöntemi skolyoz için kendine has bir sınıflandırma yöntemi kullanır. Hastanın kişiselleştirilmiş egzersiz programı, primer ve sekonder eğrilerin sayısına ve bu eğrilerin seviyelerine göre belirlenir. Omurganın düzeltilmesi ve stabilizasyonuna yardım etmek için “phase-lock” solunum tekniğini kullanır. Bu solunum tekniği, nefes alırken hastanın konkav bölgesinde güçlü lokal bir baskı yaratılarak, nefes verirken de oldukça hafif bir baskı oluşturularak gerçekleştirilir (4). DoboMed, tek başına, korse ile birlikte veya cerrahi düzeltmeden önce kullanılabilir. Multidisipliner bir yaklaşım ve aktif katılım gerekmektedir. Bu nedenle bu egzersizleri anlamak ve uygulamak konusunda çocuklar sıkıntı yaşayabilir (3, 17).

Yana Kaydırma (Side Shift) Yaklaşımı

Yana Kaydırma yaklaşımı ilk olarak 1984 yılında Dr. Min Mehta tarafından Londra’da geliştirilmiştir. Başlangıçta çocuklardaki konjenital skolyoz eğrilerini tedavi etmek için kullanılmıştır. Daha sonra Londra’daki Royal National ortopedi hastanesinde omurgada meydana gelen deformite konusunda uzmanlaşmış bir fizyoterapist olan Tony Betts tarafından idiyopatik skolyoz tedavisi için, esnek eğrilerin yanal hareketlerle düzeltilebileceği üzerine kurulmuştur (4). Mehta’ya göre, bu yöntem, aktif düzeltmeyi içerir (18). Eğrinin konkav tarafına göre sık tekrarlarla laterale kaydırılmasıyla omurgayı orta hatta getirmeye çalışan bir tedavi yaklaşımıdır. Programın birincil amacı AİS olan bireylerde eğrinin konkav tarafına doğru vücudu yavaş yavaş kaydırarak omurgayı orta hata getirip eğriyi etkili bir şekilde azaltmaktır (3). Özellikle egzersizlerin çocuklardaki temel amacı, ameliyat öncesi ve sonrası hastalarda orta hattaki postural sapmanın düzeltilmesi iken, yetişkinlerde ise, omurganın normalden sapsmasının neden olduğu mekanik ağrıların azaltılmasıdır (19). Eğri tiplerinin sınıflandırılması ve eğrinin alanının belirlenmesi için King sınıflandırmasını kullanır (Şekil 2) (20, 21). Vital kapasiteyi arttırmak, konkav tarafın genişlemesi ve konveks taraftaki kostaların derotasyonu için Schroth ve DoboMed yöntemlerine benzer solunum tekniği kullanır (4). Yana

Kaydırma yaklaşımında, egzersizler bağımsız olarak, hasta tarafından tek başına yapılır. Özellikle Cobb açısı 20°-32° arasında olan hastalar için Yana Kaydırma yönteminin sadece ikincil bir tedavi yöntemi olarak düşünülmesi gerektiği önerilmiştir (3, 22). Bu yöntem için özel bir korse bulunmamaktadır (9).



Şekil 2. King sınıflaması

Skolyozun Fonksiyonel Bireysel Tedavisi (Functional Individual Therapy Of Scoliosis-FITS)

FITS yöntemi 2004 yılında Dr. Fzt. Marianna Bialet ve Uzm. Fzt. Andrzej M’hango tarafından ortaya atılmıştır. FITS çeşitli tedavi yaklaşımlarından seçilen egzersizlerin kullanılması ile yeni bir yöntem geliştirilmesi esasına dayanmaktadır. Bu yöntemi bulan kişilerin kendi deneyimlerine dayanarak geliştirilmiştir. FITS, Cobb açısından bağımsız olarak her yaşta çocukta kullanılabilen karmaşık, asimetrik ve bireysel bir tedavidir. Diğer tedavi yöntemlerinden farklı olarak bir sınıflandırma yöntemleri yoktur (23). Üç aşaması vardır. Birinci aşama skolyozlu çocuğun klasik değerlendirilmesidir. İkinci aşama farklı teknikler kullanarak miyofasyal gevşetme sağlamaktır. Üçüncü aşama ise fonksiyonel pozisyonlarda yeni düzeltici pozisyonları kullanarak üç boyutlu düzeltme sağlamaktır (24). FITS tedavisi 1 ya da 2 haftalık olacak şekilde, hastanede yatarak veya ayaktan tedaviye gelecek şekilde uygulanır. Tedavinin bir fizyoterapist, bir ortopedist ve bir psikolog ile birlikte uygulanması tavsiye edilir (9).

Sonuç

SOSORT bayrağı altında faaliyet gösteren yedi büyük okul, AİS tedavisinde önemli roller üstlenmektedir. Yedi okulun her biri birbirini destekleyen bilimsel yaklaşımlarla egzersiz uygulamalarını teşvik edici niteliktedir. Okulların genel hedefleri, skolyozu her yönüyle tedavi etmektir. Fizyoterapistler kendi uygulamaları için en uygun olan yöntemi seçebilirler ve bu şekilde idiyopatik skolyozlu hastaların konservatif tedavilerinde gelişim sağlayabilirler.

Kaynaklar

1. Otman S, Kose N, Yakut Y. The efficacy of Schroth's 3-dimensional exercise therapy in the treatment of adolescent idiopathic scoliosis in Turkey. *Neurosciences (Riyadh)*. 2005;10(4):277-83.
2. Thompson JY, Williamson EM, Williams MA, Heine PJ, Lamb SE. Effectiveness of scoliosis-specific exercises for adolescent idiopathic scoliosis compared with other non-surgical interventions: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*. 2019;105(2):214-34.
3. Day JM, Fletcher J, Coghlan M, and Ravine T. Review of

- scoliosis-specific exercise methods used to correct adolescent idiopathic scoliosis. *Archives of physiotherapy*. 2019;9(1):8.
4. Berdishevsky H, Lebel VA, Bettany-Saltikov J, Rigo M, Lebel A, Hennes A, et al. Physiotherapy scoliosis-specific exercises—a comprehensive review of seven major schools. *Scoliosis and spinal disorders*. 2016;11(1):20.
 5. De Mauroy JC, Journe A, Gagaliano F, Lecante C, Barral F, Pourret S. The new Lyon ARTbrace versus the historical Lyon brace: a prospective case series of 148 consecutive scoliosis with short time results after 1 year compared with a historical retrospective case series of 100 consecutive scoliosis; SOSORT award 2015 winner. *Scoliosis*. 2015;10(1):26.
 6. Karimi MT, Rabczuk T. Scoliosis conservative treatment: A review of literature. *Journal of craniovertebral junction & spine*. 2018;9(1):3.
 7. Bettany-Saltikov J, Parent EC, Romano M, Villagrasa M. Physiotherapeutic scoliosis-specific exercises for adolescents with idiopathic scoliosis. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2014;50(1):111-21.
 8. De Mauroy JC, Lecante C, Barral F. " Brace Technology" Thematic Series-The Lyon approach to the conservative treatment of scoliosis. *Scoliosis*. 2011;6(1):4.
 9. Bettany-Saltikov J, Paz-Lourido B. Physical therapy perspectives in the 21st century: challenges and possibilities. *BoD—Books on Demand*. 2012.
 10. Bagheri A, Liu XC, Tassone C, Thometz J, Chaloupka A, Tarima S, Pappas E, et al. 13th International Conference on Conservative Management of Spinal Deformities and First Joint Meeting of the International Research Society on Spinal Deformities and the Society on Scoliosis Orthopaedic and Rehabilitation Treatment—SOSORT-IRSSD 2016 meeting. *Scoliosis and spinal disorders*. 2017;12(1):17.
 11. Rigo M, Jelačić M. Brace technology thematic series: the 3D Rigo Chêneau-type brace. *Scoliosis and spinal disorders*. 2017;12(1):10.
 12. Minsk MK, Venuti KD, Daumit GL, Sponseller PD. Effectiveness of the Rigo Chêneau versus Boston-style orthoses for adolescent idiopathic scoliosis: a retrospective study. *Scoliosis and spinal disorders*. 2017;12(1):7.
 13. Romano M, Negrini A, Parzini S, Tavernaro M, Zaina F, Donzelli S, et al. SEAS (Scientific Exercises Approach to Scoliosis): a modern and effective evidence based approach to physiotherapeutic specific scoliosis exercises. *Scoliosis*. 2015;10(1):3.
 14. Negrini A, Parzini S, Negrini MG, Romano M, Atanasio S, Zaina F, et al. Adult scoliosis can be reduced through specific SEAS exercises: a case report. *Scoliosis*. 2008;3(1):20.
 15. Fabian K, Rožek-Piechura K. Exercise tolerance and selected motor skills in young females with idiopathic scoliosis treated with different physiotherapeutic methods. *Ortopedia, traumatologia, rehabilitacja*. 2014;16(5):507-522.
 16. Negrini S, Minozzi S, Bettany-Saltikov J, Chockalingam N, Grivas TB, Kotwicki T, et al. Braces for idiopathic scoliosis in adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;18:6.
 17. Monticone M, Ambrosini E, Cazzaniga D, Rocca B, Ferrante S. Active self-correction and task-oriented exercises reduce spinal deformity and improve quality of life in subjects with mild adolescent idiopathic scoliosis. Results of a randomised controlled trial. *European Spine Journal*. 2014;23(6):1204-1214.
 18. Den Boer WA, Anderson PG, Limbeek JV, Kooijman MAP. Treatment of idiopathic scoliosis with side-shift therapy: an initial comparison with a brace treatment historical cohort. *European Spine Journal*. 1999;8(5):406- 410.
 19. Betts T. The development of a classification system for the treatment of scoliosis by the side shift. *Scoliosis*. 2014;9(1):66.
 20. Yaman O, Dalbayrak S. İdiopatik Skolyoz. *Türk Nöroşirürji Dergisi*. 2013;23:37-51.
 21. Richards BS, Sucato DJ, Konigsberg DE, Ouellet JA. Comparison of reliability between the Lenke and King classification systems for adolescent idiopathic scoliosis using radiographs that were not premeasured. *Spine*. 2003;28(11):1148-1156.
 22. Fabian K. Evaluation of the effectiveness of asymmetric breathing exercises according to Dobosiewicz on chosen functional parameters of the respiratory system in girls with scoliosis. *Physiotherapy*. 2010;18(4):21-26.
 23. Białek M. Mild angle early onset idiopathic scoliosis children avoid progression under FITS method (Functional Individual Therapy of Scoliosis). *Medicine*, 2015. 94(20).
 24. Białek M. Conservative treatment of idiopathic scoliosis according to FITS concept: presentation of the method and preliminary, short term radiological and clinical results based on SOSORT and SRS criteria. *Scoliosis*. 2011;6(1):25.



Pankreatik Duktal Adenokarsinomada Ekstrasellüler Matriks Degradasyonu Hedefli Tedavi Yaklaşımları

Extracellular Matrix Degradation Targeted Therapy Approachesin Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

Furkan İlker Özbacı¹, Demet Kaçaroğlu¹, Nilgün Gürbüz¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, Türkiye.

Özet

Pankreatik duktal adenokarsinoma (PDAC) mortalitesi ve morbiditesi en fazla olan kanser türleri arasında yer almaktadır. PDAC'nin kötü prognozunun nedenleri arasında hücre döngüsünü sağlayan moleküler mekanizmaların bozulması, hücrelerin apoptozise ve kemoterapiye direnç geliştirmesi, hücrelerin tümör mikroçevresiyle etkileşimi sonucu yapısının bozulması, hipoksi oluşumu ve stromal yapının değişimi gösterilebilir. Ekstrasellüler matriksteki proteinlerin yapım ve yıkım hızındaki değişikliklerden dolayı oluşan yoğun fibrotik stroma sırasıyla invazyon, migrasyon ve metastaz sürecini hızlandırır. İlk olarak kanser hücreleri tarafından sitokin, peptid, mRNA ve protein inhibitörleri içeren eksozomlar salgılanarak fibroblastların ve kollajenlerin doğal yapısının bozulması sonucu kanser ilişkili fibroblastlar ve düzensiz kollajen örgüsü oluşur. Daha sonra hyaluronan sentaz enzimlerinin aktivitesinin aşırı artmasına bağlı olarak sentezlenen hyaluronan birikimi de stromanın yoğunlaşmasında etkilidir. Matriks morfolojisinin bozulmasıyla gelişen immunsupresif tümör mikroçevresinin oluşumu PDAC tedavisinde kullanılan immunoterapi ve kemoterapi yöntemlerinin başarı oranını azaltmaktadır. Ekstrasellüler matriks yıkımını arttıran gemcitabin ve paklitaksel gibi kemoterapötik ajanların etkinliğinin artırılmasına dayalı tedavi stratejileri geliştirilmelidir. Bu kapsamda stromada biriken hyaluronanın parçalanması veya sentezinin inhibisyonu, matriks metalloproteinaz inhibitörleri kullanılarak migrasyonun engellenmesi, Hedgehog reseptörlerine antagonist monoklonal antikor ve küçük peptidlerin kullanımı ile fibrotik stromanın oluşumunun engellenmesi, tümör mikroçevresine makrofajların filtrasyonunu arttırmak için CD40 agonistlerinin kullanımı gibi terapötik yaklaşımların geliştirilmesi için faz çalışmaları önem kazanarak devam etmektedir. Bu derlemede, pankreatik tümör mikroçevresinin anlaşılması, ekstrasellüler matriks degradasyonunu etkileyen moleküler mekanizmaların açıklanması amaçlanmış olup, çalışmamızın böylelikle ekstrasellüler matriks hedefli yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesi ile ilgili araştırmalara ışık tutacağına inanmaktayız.

Anahtar kelimeler: PDAC, Ekstrasellüler Matriks, ECM, Metastaz, Terapötik Yaklaşım.

Abstract

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is one of the cancers with the highest mortality and morbidity. The causes of poor prognosis of PDAC underline the dysregulation of the molecular mechanisms including cell cycle, resistance of apoptosis and chemotherapy, deterioration of cell structure as a result of interaction with the tumor microenvironment, hypoxia formation and change of the stromal structure. Due to the impairment of balance between production and degradation of extracellular matrix proteins, the fibrotic stroma is concentrated and accelerated the invasion, migration and metastasis mechanisms. Once cancer cells are secreted exosomes containing cytokines, peptides, mRNA and protein inhibitors, cancer associated fibroblasts and irregular collagen weave are formed as a result of the disruption of the natural structure of fibroblasts and collagen. Followed by this, the increase in hyaluronan synthase enzyme activity and also accumulation of hyaluronan in extracellular matrix cause to enhance the concentration of stroma. The generation of immunosuppressive tumor microenvironment resulting in impairment of matrix morphology lead to decrease to treat PDAC patients having immunotherapy and chemotherapy. Therefore, the novel therapeutic approaches targeted extracellular matrix degradation are needed to develop to increase the efficiency of chemotherapeutic drugs gemcitabine and paclitaxel. For this purpose, phase studies are ongoing to develop therapeutic approaches targeted the prevention of migration using matrix metalloproteinase inhibitors, the blocking of fibrotic stroma mediated antagonistic monoclonal antibodies and small peptides to Hedgehog receptors, the usage of CD40 agonists to increase macrophage filtration into the tumor microenvironment. In this review, it was aimed to understand pancreatic tumor microenvironment and explain the molecular mechanisms affecting extracellular matrix degradation. Given the reports in literature, our review will help to light on future investigations related to extracellular matrix degradation targeted novel therapeutic strategies.

Keywords: PDAC, Extracellular Matrix, ECM, Metastasis, Therapeutic Approach.

Giriş

Pankreas kanseri, şu anda gelişmiş ülkeler içerisinde kansere bağlı ölümler arasında dördüncü sırada yer almakta olup bu sıranın 2030'a kadar ikinci sıraya yükselmesi öngörülmektedir (1). Sigara kullanımı, tip 2 diyabet, kronik pankreatitis, kalıtsal polipozis olmayan kolon kanseri, ataksi telanjiektazi ve von Hippel-Lindau sendromu, pankreas kanseri için risk faktörleri olarak kabul edilir (2). Spesifik semptomların ve belirteçlerin eksikliği, anatomik lokalizasyon zorluğu ve erken erken tanı için tarama yöntemlerinin yetersizliği nedenleriyle pankreas kanserinin tanısı ancak geç evrede konulmaktadır (3). Lenf nodlarına ve uzak organlara metastaz potansiyelinin yüksek olması nedeniyle progresyonu oldukça agresif olan pankreas kanseri için, standart olarak uygulanan kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi gibi yaygın tedaviler yeterli olamayıp yüksek sağ kalım yeterince sağlanamamaktadır (4). Son yıllarda moleküler hedefli etkili yeni tedavi yaklaşımları melanoma, akciğer ve kolorektal kanserlerde gözlense de benzer başarı pankreas kanserinde gerçekleşmemiştir (5).

Pankreas kanserinde 10 tip majör neoplazm vardır. Pankreas duktal adenokarsinomu (PDAC) tüm pankreatik kanserlerin yaklaşık %85'ini oluşturur ve duktal epitel hücrelerinden köken alır (6). Ayrıca PDAC, kanserler arasında en yüksek perinöral invazyon insidansına sahiptir. Bunun nedeninin, pankreasın anatomik olarak nöral pleksuslara yakın olması ve kanser hücrelerinden salgılanan nörotrofik faktörlerin nöron büyümesini perinöryuma yönlendirmesi olduğu düşünülmektedir. Perinöral invazyon, ağrı ve kötü prognozun işaretidir (7). Araştırmalar, pankreas kanserinin tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonunu ve onkogenlerin aktivasyonunu içeren bir genetik mutasyon hastalığı olarak kabul edilebileceğini gösterir (8). Pankreas kanserinde; p53, LKB1 ve p16 gibi tümör supresörlerin kaybı, K-Ras, Src, CDKN2A gibi onkogenlerin aşırı ekspresyonu ve ayrıca EGFR, TGF- β gibi proliferatif sinyal yollarının aktivasyonu gibi bazı moleküler mekanizmalarda bozulma gözlenir (9).

Metastaz, PDAC vakalarında primer ölüm nedenlerinin başında gelir. Metastatik lezyonlar organların işlevini bozar, örneğin; pankreas metastazı karaciğeri kolonize ettiği zaman hepatik yetmezliğe yol açar (10). İnvaziv hücrelerin metastaz yapmak için büyük ölçüde tip IV kollajen içeren bazal membran gibi doku engellerini aşmaları gerekir. Bu doku engellerinin yeniden şekillenmesi, tümör hücrelerini çevreleyen kollajen matriksini bozma ve daha sonra göç etme yeteneğine bağlıdır (11). Ekstrasellüler matriks (ECM) proteinlerinin degradasyonu sonucu hücre-hücre bağlantısının ve iletişiminin zayıflamasıyla invazyon ve migrasyon gerçekleşir (12). Bu olay, epitel hücre fenotip belirteçlerinin (β -Katenin, ZO-1, E-Kaderin, Okludin, Klaudin) azalması ve mezenkimal hücre belirteçlerinin (vimentin, ZEB-1, Twist, Slug, Snail) ekspresyonunun artmasıyla ilişkilidir (13, 14). Metastatik kanserlerde matriks metalloproteinazlar (MMP) ve uPAR / uPA ekspresyonlarının artmasına bağlı olarak ECM degradasyonu kolaylaşarak metastaz süreci hızlanır (14). Metastaz, TGF- β ve Wnt / β -Katenin sinyal yolları ile uyarılabilen epitelyal mezenkimal geçiş (EMT) mekanizmasını da içeren çok komplike ve aşamalı bir

biyolojik süreçtir (13). Hücre fenotipi etkileyen bu süreçler klinik progresyon ile yakından ilişkilidir (14).

ECM, yapısal olarak glikozaminoglikanlar (GAG) ve proteinden oluşan proteoglikanları içeren kompleks bir ağ yapısındadır (15). ECM ayrıca, doku fonksiyonu ve mekanik bütünlük için yapısal bir temel sağlar, büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin varlığını düzenler, mikroçevrenin hidrasyonunu ve pH'sını korur (16). ECM bileşenleri hücre sinyal reseptörleri ile doğrudan ilişkide olduğu için invazyon, migrasyon, proliferasyon, anjiyogenez gibi dinamik süreçlerde hücreler olayları etkiler. Kanser hücrelerinde bulunan proteoglikanlar ve glikoproteinler, sıklıkla yapısal ve kantitatif değişikliklerle sonuçlanan anormal glikozilasyonlara maruz kalırlar (17). Önemli bir tümör supresör olan kaderinler, glikoprotein yapısında olup kanserde ortaya çıkan anormal glikozilasyon sonucunda hücre-hücre bağlanmalarının sağlanmasında homofilik kaderin etkileşimlerinde kayıp meydana gelir (6).

İntegrinler, α ve β alt birimlerinden oluşan heterodimer yapıda transmembran glikoproteinlerdir ve bu alt birimlerin kombinasyonu çeşitli ligandlara özgüllüğü belirler. Kollajenler, PDAC hücrelerinin yüzeyindeki integrin reseptörleri için sinyal molekülleri veya ligandlar olarak işlev görmektedirler (18). ECM'de en fazla bulunan protein olan kollajenlerin, şu ana kadar 28 farklı türü tanımlanmıştır. Bazal membranda kollajen IV, nidogen ve laminin bulunurken fibril oluşturan kollajen I, III ve V ise interstisyel boşlukta yer alır (19).

PDAC Tümör Mikroçevresi

PDAC mikroçevresi yoğun fibrotik stroma ile karakterizedir. Bu yoğun fibrotik stroma pankreatik tümör kütesinin yaklaşık %90'ını oluşturmakla beraber içerisinde stromal hücreleri ve ECM'yi bulundurur. PDAC gelişimi esnasında hyaluronan ve GAG konsantrasyonu artar (20). Hyaluronanın kendi reseptörü olan CD44'e bağlanması sonucu kanser hücrelerinin proliferasyonu ve yaşam süreleri artar. Yapılan araştırmalar sonucu PDAC vakalarında CD44 ekspresyonunun arttığı görülmüştür (19). Kanser ilişkili fibroblastlar (CAF), endotelial hücreler, pankreatik yıldız hücreler (PSC) ve immün sistem hücrelerinin hepsi stromal hücreleri oluşturur. CAF'lar, epitel, endotelial, fibroblast ve mezenkimal kök hücre progenitorlarından köken alan pankreatik tümör mikroçevresinin en önemli hücrelerinden biridir. CAF'ları normal fibroblastlardan ayırt etmek için α -SMA belirteç olarak kullanılır (20). TGF- β , Sonic Hedgehog (SHH), TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-10 gibi ligandlar normal fibroblastların CAF'lara dönüşümünü sağlar. TGF- β sinyali ile CAF'larda bulunan filopod sayısı artar, böylelikle CAF'lar migrasyon yeteneği kazanır. Bu nedenle TGF- β , PDAC'de metastazı indükler. C-C motif kemokin ligand 2 (CCL2), hepatosit büyüme faktörü (HGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ile uyarılan CAF'lar salgıladıkları kollajen I, kollajen III, GAG, fibronektin ve proteoglikanlarla ECM yoğunluğunu artırarak migrasyon sürecini hızlandırır (21).

Yoğunlaşan ECM nedeniyle kanser hücreleri içerisine oksijen perfüzyonu ve glikoz geçişi azalır. Bu ortam şartlarına karşı kanser hücrelerinde bulunan transkripsiyon

faktörü olan HIF-1 α aktifleşerek anjiyogenezi indükler ve kanser hücrelerinin metabolizmalarını yeniden düzenler. Metabolizmanın düzenlenmesiyle beraber kanser hücreleri oksidatif fosforilasyon yerine aerobik glikolizi tercih eder. HIF-1 α glikolizi indükleyerek hücrelerin içine glikoz alımını artırır. Aerobik glikoliz ile birlikte laktat miktarı artar ve tümör mikroçevresinin pH'ı düşer (22). Oluşan asidik ortam sistein, aspartat ve treonin proteazları aktifleştirerek ECM degradasyonunu başlatır (23). ECM'nin degradasyonun başlamasıyla birlikte PSC, tümör ilişkili makrofaj (TAM), CAF hücreleri tarafından matriks metalloproteinaz (MMP) ekspresyonu artar. MMP'ler, çinko bağımlı endopeptidazlardır ve ECM'nin yeniden modellenmesinde önemli rol oynarlar (24). MMP-2 ve MMP-9, sahip oldukları Tip II fibronektin benzeri alt birimleriyle kollajenlere bağlanırken Zn⁺², Fe⁺² içeren katalitik alt birimleriyle de kollajenleri parçalarlar. MMP-3 ve MMP-10 ise, laminlerin ve fibronektinlerin proteolitik parçalanmasını gerçekleştirir. Hücre membranında yer alan MT-MMP'ler ise, hücrelerin ECM'ye tutunmasını sağlayan integrin, fibronektin, kollajen III gibi hücre yüzey adezyon reseptörlerini ve bunların ligandlarını parçalayarak migrasyon sürecini hızlandırır (25). Bu süreçte PDAC'de B-lenfositlerin, T-lenfositlerin, makrofajların ve monositlerin ECM'ye birikmesine bağlı olarak inflamasyon oluşur. Monositlerden türetilen myeloid kökenli supresör hücreler (MDSC) salgıladıkları sitokinler ile, B-lenfositlerin, T-lenfositlerin ve makrofajların immünsupresif özellik kazanmasını sağlar. Ayrıca inflamatuvar yanıtı bağlı olarak kanser hücrelerinin hasarlı dokulara migrasyonu artar ve burada salgıladıkları sitokinler ile bazal membranın yapısını bozarlar. T-lenfositlerin üzerinde yer alan IL-2 reseptörlerini parçalayan MMP'ler, T-lenfositlerin kansere karşı etkinliğini yok ederek immünsupresif tümör mikroçevresi oluşumunu da sebeb olur (26).

Proteolitik denge süreci boyunca metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMP) tarafından dengelenen MMP'ler, proteolitik dengenin bozulmasıyla birlikte tümör migrasyonuna ve neovaskularizasyona yol açarlar (27). Bazal membran polaritesinin bozulmaya başlamasıyla beraber de EMT indüklenir. Epitelyal form stabil bir yapıda hücreler için bariyer oluştururken aksine mezenkimal form metastatik etki gösterir. EMT programı kompleks epigenetik modifikasyonlar, protein modifikasyonları, alternatif kırılma ve transkripsiyonel kontrol süreçleriyle yönetilir. TGF- β birincil EMT indükleyicisidir (28). EMT süreci TGF- β başta olmak üzere Notch, Wnt, FGF, PDGF, HGF gibi sinyaller ile regüle edilir. TGF- β aracılı SMAD fosforilasyonu ve Snail, ZEB-1, Twist gibi EMT transkripsiyon faktörleri sitoplazmik protein regülasyonu, hücre polarizasyonu ve epitel hücreler arasındaki sıkı bağlantıları değiştirir. ZEB-1 proteinleri, Smadlarla etkileşebildiği için doğrudan represör olarak transkripsiyona girebilir ve Smadların aktivitesini etkileyerek süreci yönlendirir. ZEB-1 proteinin ifadesinin TGF- β , NF- κ B ve hipoksi indüklü sinyalizasyon ile regüle edildiği gösterilmiştir. ZEB ve Twist proteinleri promotörlerinde HRE (Hipoksi Yanıt Elementi) bölgesi içerdiği için hipoksi sırasında HIF-1 α , bu bölgeye bağlanarak E-kaderin

ekspresyonunun baskılanmasına neden olur (29). Twist1 ve Twist2, transkripsiyonel baskılama için histon deasetilasyonu yapar. Snail proteinleri ise E-kaderin proteinini kodlayan CDH1 geninin promotor bölgesindeki E-box bölgesine bağlanarak polikomb baskılayıcı kompleksler aracılığıyla bu genin ekspresyonunu baskılar (30). Sonuç olarak; Snail, ZEB-1 ve Twist transkripsiyon faktörleri E-kaderin, kludin, okludin gibi epitelyal belirteçlerin ekspresyonlarını baskımlarken, mezenkimal karakter oluşumunu da indüklerler. EMT süreci, post-transkripsiyonel olarak ise ayrıca lncRNA ve miRNA'lar tarafından da kontrol edilir. PDAC'de EMT'yi; belirgin olarak miR-200 ailesi, miR-34a, miR-148a, miR-203a ve miR-655 baskımlarken, miR-10b ve miR-197 ise indükler (12). EMT sonucu metastaz artar, bazal membran degrade olur (31).

ECM Degradasyonunda Ekspresyon Seviyeleri Değişen Proteinler

PDAC oluşum sürecinde sıkı bağlantıları oluşturan ZO-1, okludin, kludin gibi proteinlerin ekspresyonunun azaldığı gözlenmiştir (32). Bunun yanında PDAC stromasında kollajen fibrillerinin çapraz bağlanmasında görevli lizil oksidaz enziminin de hipoksik koşullar altında ekspresyonunun arttığı görülmüştür. Kollajen fibrilleri arasında çapraz bağlar oluşturan bir diğer enzim olan transglutaminaz 2 (TG2)'nin normal pankreas dokularında düşük düzeyde eksprese edilirken PDAC gelişimi sırasında ekspresyonun aşırı seviyede arttığı rapor edilmiştir. TG2'nin glutamin ve lizin rezidüleri arasına açıl eklemenin yanı sıra CAF'ları kollajen I eksprese etmek üzere uyardığı bilinmektedir (33). ECM yapısının yeniden düzenlenmesinde kilit rol oynayan MMP'ler ise plazminojenlerin asidik şartlarda aktif hale gelen katepsin B tarafından plazmine dönüştürülmesiyle beraber etkin hale geçmekte ve fibronektin, laminin, kollajen gibi ECM bileşenleri parçalamaktadırlar (34). MMP regülasyonundan bağımsız olarak TIMP'lerin ise PDAC hücrelerini kemoterapi veredyoterapiye dirençli hale getirmek üzere ekspresyonlarının arttığı düşünülmektedir. ECM yapısını düzenlemekte rol oynayan bir diğer faktör ROCK kinaz proteinlerinin de ekspresyonunun artmasıyla aktomyozin fiberlerinin elastik ve kontraktıl yapısı değişime uğramaktadır (35). PDAC gelişimi sırasında proteoglikan ve glikoproteinlerin yapısı incelendiğinde ECM'nin bu bileşenlerinin aşırı derecede post-translasyonel glikozilasyona uğradığı görülmektedir. Hücre ve ECM arasında bağlantı kurulmasında önemli rol oynayan integrin heterodimerlerinin, fibronektin ve kollajen ligandları bağlanmasıyla FAK proteinini aktif hale getirdiği gözlenmiştir. FAK / Src sinyalinin sürekli aktif olmasıyla hücrelerin sitoplazmik iskelet yapılarında değişimler ve migrasyonun indüklendiği gözlenmiştir (36).

ECM Hedefli Klinik Denemeler

Kanser hücrelerinin ekstrasellüler matriks ile etkileşimi tümör progresyonunda oldukça önemlidir. Son yıllarda pankreatik tümör mikroçevresinin oluşumu sırasında yoğunluğu artan GAG'nın yapısında bulunan hyaluronik asit inhibisyonunu hedef alan terapötik yaklaşımlar geliştirilmektedir. Hyaluronik asit hedefli terapötik yaklaşımlar hyaluronik asit sentezinin

inhibisyonunu, hyaluronik asit sentez sinyalinin bloklanmasını veya PDAC vakalarında kemoterapötik ilaçların etkinliğinin artırılması için stromal hyaluronik asidin parçalanmasını amaçlamaktadır (37). Hyaluronik asit inhibisyonuna dayalı terapötik yaklaşımda kullanılan 4-metilyumbelliferon'un (4-MU), in vivo ve in vitro çalışmalarda PDAC tümör metastazını ve büyümesini inhibe ettiği gözlenmiştir. Glukuronik asit ve N-asetilglukozamin bileşenlerinden oluşan hyaluronik asitte UDP-glukuronil transferaz enzimi glukuronik asidin hidrofobik moleküllere bağlanmalarını katalizler. Hücre membranında yer alan hyaluronan sentaz (HAS) enzimleri hyaluronik asit üretmek için UDP-N-asetil-D-glukozamin ve UDP-D-glukuronatı substrat olarak kullanır. 4-MU'nun HAS2 ve HAS3 enzimlerine bağlanması sonucu UDP-glukuronil transferaz, HAS2 ve HAS3 enzimlerine hyaluronan üretebilmeleri için gerekli olan UDP-D-glukuronatı bağlayamaz (38). Desmoplastik fibrotik stroma ile karakterize olan PDAC'de hyaluronik asit birikiminin stromada bulunan kılcal damarlara üzerinde baskı yapması nedeniyle enjeksiyonla dolaşım sistemine verilen ilaçların hedefe ulaşmasının zorlaştığı düşünülmüştür. Stromal hyaluronik asitin parçalanmasını sağlamak için kullanılan hyaluronidaz temelli PEGPH20 isimli ajan, PDAC modeli geliştirilmiş farelere tek başına intravenöz olarak verilmesinden ziyade doksorubisin ve gempitabin gibi kemoterapötik ilaçlar ile kombine verildiğinde tümör büyümesinin azaldığı ve hayatta kalma süresinin arttığı gözlenmiştir (39).

SHH ligandlarının aşırı derecede eksprese olması, desmoplastik reaksiyona bağlı olarak kanser başlangıcını ve tümör metastazını indükler. SHH ligandlarının PTCH1 reseptörlerine bağlanması sonucu Smo proteinin ekspresyonu artar. Smo reseptörlerinin inhibisyonu için kullanılan Sarigedib isimli ajanın gempitabin ile kombine edildiğinde desmoplaziyi düşürdüğü, kollajen birikmesini azalttığı ve farelerde yaşam süresini arttırdığı gözlenmiştir. Diğer taraftan faz II aşamasında olan 118 hasta üzerinde yapılan bir pilot çalışmada, Smo antagonisti olan vismodegib'in klinik çalışmalarda beklenen terapötik etkiyi oluşturmadığı gösterilmiştir. Fakat Hedgehog sinyal yolağını hedefleyen terapi yöntemleri, hem desmoplastik stromayı hem de tümör kitlesini etkileyebileceği için iyi bir strateji olarak görünmektedir (40).

Bazal membranın yapısının bozulmasıyla ECM'ye infiltre olan periferik kandaki hematopoietik kök hücrelerin oluşturduğu monositler IL-3, IL-4, IL-10, TGF- β ve VEGF gibi sinyalleri aldıktan sonra farklılaşarak TAM'ları oluştururlar. TAM'lar, CCL2 ve IFN- γ sinyallerine cevap olarak MMP salgılayarak fibrotik stromanın yıkımını artırırlar (41). TAM'ların CCL2 ve IFN- γ sinyallerine cevap verdiği CD40 reseptörlerine özgü agonist IgG1 izotipinde Fc gamma reseptörüne çapraz bağlanan monoklonal antikörlerin kullanımıyla TAM indüklenmesini hedefleyen terapötik ilaçlar geliştirilmektedir. Yapılan çalışmalarda TAM indüklenmesine bağlı olarak kemoterapötik ajanların PDAC'de etkinliğinin arttığı gözlenmiştir (42). PDAC oluşturulan fare modellerinde 100 nm çapında hedeflendirilmiş lipozomlar kullanılarak tümör mikroçevresine denatüre olmadan ulaşan kollajenaz enziminin

paklitaksel miçelleri ile kombine edilmesi sonucunda, tümör boyutunun %87 oranında küçüldüğü rapor edilmiştir. Aynı çalışmada kollajenaz enzimiyle ECM'nin degradasyonu sonucu metastaza uğrayan tümör hücrelerinin sayısının artmaması dikkati çekmiştir (43).

Normal pankreatik hücrelerde hücre proliferasyonunu inhibe ederek tümör baskılayıcı rol oynayan TGF- β , özellikle EMT sürecinde onkojenik etki göstermektedir. Faz I ve Faz II klinik çalışmalarında TGF- β sinyal inhibitörü olarak kullanılan bir ajan olan galunisertibin, gempitabin ile kombine edildiğinde ileri evre PDAC hastalarında yaşam süresini arttırdığı saptanmıştır (44). Ekstrasellüler matrisin birçok bileşenini proteolitik kesim yoluyla parçalayan MMP'lerin ekspresyonunun artmasıyla beraber tümöral invazyonun, anjiyogenezin ve metastazın arttığı bilinmektedir. PDAC tedavisi için MMP'lerin farmakolojik hedef olarak alındığı çalışmalarda çinko bağımlı MMP birimini hedef alan peptidomimetik çinko şelat yapısındaki Batimastat'ın, pankreatik tümör mikroçevresinde toksisiteyi arttırdığı için Faz III aşamasında başarısız olduğu bilinmektedir. MMP-9'u hedef alan monoklonal antikör formundaki andekaliksimumabın kullanıldığı Faz II ve Faz III çalışmaları ise devam etmektedir (45).

Bilindiği üzere hyaluronan, N-asetilglukozamin ve β -glukuronattan oluşan bir glikozaminoglikandır. N-asetilglukozaminin oluşması için ise glutamin ve fruktoz-6-fosfat gereklidir. Pankreas kanseri hücrelerinde yapılan bir çalışmada 6-diazo-5-oxo-L-Norlösinin, glutamin sentezini inhibe ettiği ve bunun sonucunda da hyaluronan yoğunluğunu azalttığı gösterilmiştir. Hyaluronan yoğunluğunun azalmasına bağlı olarak CD8+ T-hücrelerinin tümör mikroçevresine infiltrasyonunun arttığı, bununla birlikte glutamin sentezi inhibisyonunun ve immün kontrol noktası inhibitörü PD-1 tedavisinin etkinliğinin arttığı gözlenmiştir. Söz konusu çalışma, Faz II aşamasında olup klinik deneme yolunda umut vermektedir (46). Pankreas kanserinde meydana gelen gempitabin gibi kemoterapötik ajanlara karşı direnç gelişiminde, CAF'lardan salgılanan eksozomal miRNA'lar etkili bir rol oynamaktadırlar. Bu miRNA'lardan miR-106b'ye karşı spesifik miR-106b inhibitörünün kullanılması sonucunda, pankreas kanseri hücrelerinde gempitabin direncinin azaldığı gözlenmiştir. Çünkü miR-106b, ilaç direncini arttırdığı için onkojenik etki göstermektedir (47). Pankreatik stromanın oluşumunda önemli bir etkiye sahip olan CAF'ların köken aldığı pankreatik yıldız hücrelerin farklılaşma yeteneklerini düzenleyen miRNA'lardan miR-199a ve miR-214'ün hedef alındığı bir çalışmada ise, bu iki miRNA'ya hedefli inhibitörlerin kullanımı sonucunda önemli sinyal mediyatörleri olan TP53, SMAD1, mTOR'un etkinliğinin azaldığı gözlenmiştir. Buna bağlı olarak pankreas kanseri hücrelerinin farklılaşma, migrasyon ve invazyon yeteneklerinin de azaldığı rapor edilmiştir (48). Başka bir çalışmada miR-145 inhibe edilmesi sonucunda ise, TGF- β sinyalizasyonu üzerinden EMT'nin baskılandığı saptanmıştır (49). Literatürde bulunan tüm bu çalışmalar ve Faz aşamalarına geçmiş birçok klinik denemeler göz önüne alındığında, onkojenik mRNA'ları inhibe edilmesi veya tümör

supresör miRNA'ların mimik ile uyarılması temelli miRNA bazlı hedefsel terapötiklerin, nanolipozomlar içerisinde organizmaya verilmesinin pankreas kanserinin tedavisi için büyük bir potansiyeli olduğu düşünülmektedir (50).

Sonuç

Pankreas kanserinin tedavisi için belirtilen tüm bu başarılı klinik denemelere ilaveten halen birçok araştırmacı tarafından RNAi ve farmakolojik ajanlar tabanlı çok sayıda hedefe yönelik terapötik yaklaşım hem in vitro hem de in vivo düzeyde denenmekte olup oldukça başarılı sonuçlar alınmaktadır. Bu da pankreas kanserinin tedavisinde kullanılabilecek daha fazla sayıda klinik denemenin geliştirilebileceğini göstererek, ilerleyen süreçlerde mortalitesi böylesine yüksek olan pankreas kanseri hastalarının hayatta kalma oranının artacağı yönünde umut vadetmektedir.

Kaynaklar

- Kim VM, Ahuja N. Early detection of pancreatic cancer. *Chin J Cancer Res.* 2015;27(4):321–31.
- Zhang JQ, Chen S, Gu JN, Zhu Y, Zhan Q, Cheng DF, et al. MicroRNA-300 promotes apoptosis and inhibits proliferation, migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition via the Wnt/ β -catenin signaling pathway by targeting CUL4B in pancreatic cancer cells. *J Cell Biochem.* 2018;119(1):1027-40.
- Provenzano PP, Hingorani SR. Hyaluronan, fluid pressure, and stromal resistance in pancreas cancer. *Br J Cancer.* 2013;108(1):1-8.
- Carr RM, Fernandez-Zapico ME. Pancreatic cancer microenvironment, to target or not to target? *EMBO Mol Med.* 2016;8(2):80-2.
- Feig C, Gopinathan A, Neesse A, Chan DS, Cook N, Tuveson DA. The Pancreas Cancer Microenvironment. *Clin Cancer Res.* 2012;18(16):4266-76.
- Nielsen MFB, Mortensen MB, Detlefsen S. Key players in pancreatic cancer-stroma interaction: Cancer-associated fibroblasts, endothelial and inflammatory cells. *World J Gastroenterol.* 2016;22(9):2678-700.
- Bapat, A. A., Hostetter, G., Von Hoff, D. D., & Han, H. Perineural invasion and associated pain in pancreatic cancer. *Nature Reviews Cancer.* 2011;11(10):695-707.
- Miao F, Zhu J, Chen Y, Tang N, Wang X, Li X. MicroRNA-183-5p promotes the proliferation, invasion and metastasis of human pancreatic adenocarcinoma cells. *Oncol Lett.* 2016;11(1):134-40.
- Gharibi A, Adamian Y, Kelber J. Cellular and molecular aspects of pancreatic cancer. *Acta Histochem.* 2017;118(3):305-16.
- Whatcott CJ, Diep CH, Jiang P, Watanabe A, Lobello J, Sima C, et al. Desmoplasia in primary tumors and metastatic lesions of pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(15):3561-8.
- Binker MG, Binker MJ, Binker AA, Binker LI. Microenvironmental Factors and Extracellular Matrix Degradation in Pancreatic Cancer. *Jop.* 2014;15(4):280-5.
- Dhayat SA, Traeger MM, Rehkaemper J, Stroese AJ, Steinestel K, Wardelmann E, et al. Clinical impact of epithelial-to-mesenchymal transition regulating microRNAs in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancers.* 2018;10(9):1-20.
- Xiong J, Wang D, Wei A, Lu H, Tan C, Li A, et al. Deregulated expression of miR-107 inhibits metastasis of PDAC through inhibition PI3K/Akt signaling via caveolin-1 and PTEN. *Exp Cell Res.* 2017;361(2):316–23.
- Ashour AA, Gurbuz N, Neslihan S, Abdel-aziz AH. Elongation factor-2 kinase regulates TG2 / β 1 integrin / Src / uPAR pathway and epithelial mesenchymal transition mediating pancreatic cancer cells invasion. *J Cell Mol Med.* 2014;18(11):2235–51.
- Venning FA, Wullkopf L, Erler JT. Targeting ECM disrupts cancer progression. *Front Oncol.* 2015;5(OCT):1-15.
- Pickup MW, Mouw JK, Weaver VM. The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer. *EMBO Rep.* 2014;15(12):1243-53.
- Weniger M, Honselmann KC, Liss AS. The extracellular matrix and pancreatic cancer: A complex relationship. *Cancers.* 2018;10(9):1-20.
- Karsdal MA, Nielsen SH, Leeming DJ, Langholm LL, Nielsen MJ, Manon-Jensen T, et al. The good and the bad collagens of fibrosis-Their role in signaling and organ function. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;1(121):43-56.
- Zhao S, Chen C, Chang K, Karnad A, Jagirdar J, Kumar AP, Freeman JW. CD44 expression level and isoform contributes to pancreatic cancer cell plasticity, invasiveness, and response to therapy. *Clin Cancer Res.* 2016;22(22):5592-604.
- Murakami T, Hiroshima Y, Matsuyama R, Homma Y, Hoffman RM, Endo I. Role of the tumor microenvironment in pancreatic cancer. *Ann Gastroenterol Surg.* 2019;3(2):130-7.
- Von Ahrens D, Bhagat TD, Nagrath D, Maitra A, Verma A. The role of stromal cancer-associated fibroblasts in pancreatic cancer. *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):76.
- Hao J. HIF-1 is a critical target of pancreatic cancer. *Oncoimmunology.* 2015;4(9):e1026535.
- Vandooren J, Opendakker G, Loadman PM, Edwards DR. Proteases in cancer drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;1(97):144-155.
- Sternlicht MD, Werb Z. How Matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2001;17:463-516.
- Jabłońska-Trypuć A, Matejczyk M, Rosochacki S. Matrix metalloproteinases, the main extracellularmatrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2016;31(Sup1):177-183.
- Kabacaoglu D, Ciecieski KJ, Ruess DA, Algül H. Immune check point inhibition for pancreatic ductal adenocarcinoma: current limitations and future options. *Front Immunol.* 2018;15(9):1878.
- Tjomsland V, Pomianowska E, Aasrum M, Sandnes

- D, Verbeke CS, Gladhaug IP. Profile of MMP and TIMP expression in human pancreatic stellate cells: regulation by IL-1 α and TGF- β and implications for migration of Pancreatic cancer cells. *Neoplasia*. 2016;18(7):447-56.
28. Díaz-López A, Moreno-Bueno G, Cano A. Role of microRNA in Epithelial to mesenchymal transition and metastasis and clinical perspectives. *Cancer Manag Res*. 2014;6(1):205-16.
29. Zheng, H., & Kang, Y. (2014). Multilayer control of the EMT master regulators. *Oncogene*, 33(14), 1755-1763.
- Zheng, H., & Kang, Y. (2014). Multilayer control of the EMT master regulators. *Oncogene*, 33(14), 1755-1763.
30. Paszek MJ, Zahir N, Johnson KR, Lakins JN, Rozenberg GI, Gefen A, et al. Tensional homeostasis and the malignant phenotype. *Cancer Cell*. 2005;8(3):241-54.
31. Wellner U, Schubert J, Burk UC, Schmalhofer O, Zhu F, Sonntag A, et al. The EMT-activator ZEB1 promotes tumorigenicity by repressing stemness inhibiting microRNAs. *Nature Cell Biol*. 2009;11(12):1487-95.
32. Paszek MJ, Zahir N, Johnson KR, Lakins JN, Rozenberg GI, Gefen A, et al. Tensional homeostasis and the malignant phenotype. *Cancer Cell*. 2005;8(3):241-54.
33. Lee J, Condello S, Yakubov B, Emerson R, Caperell Grant A, Hitomi K, et al. Tissue Transglutaminase Mediated Tumor-Stroma Interaction Promotes Pancreatic Cancer Progression. *Clin Cancer Res*. 2015;21(19):4482-93.
34. Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(12):786-801.
35. Rath N, Olson MF. Rho-associated kinases in tumorigenesis: re-considering ROCK inhibition for cancer therapy. *EMBO Rep*. 2012;13(10):900-8.
36. Begum A, Ewachiw T, Jung C, Huang A, Norberg KJ, Marchionni L, et al. The extracellular matrix and focal adhesion kinase signaling regulate cancer stem cell function in pancreatic ductal adenocarcinoma. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180181.
37. Sato N, Cheng XB, Kohi S, Koga A, Hirata K, Sinica B. Targeting hyaluronan for the treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Acta Pharmaceutica*. 2016;6(2):101-5.
38. Morohashi H, Kon A, Nakai M, Yamaguchi M, Kakizaki I, Yoshihara S, et al. Study of hyaluronan synthase inhibitor, 4-methylumbelliferone derivatives on human pancreatic cancer cell (KP1-NL). *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;345(4):14549.
39. Wong KM, Horton KJ, Coveler AL, Hingorani SR, Harris WP. Targeting the tumor stroma: the biology and clinical development of pegylated recombinant human hyaluronidase (PEGPH20). *Curr Oncol Rep*. 2017;19(7):47.
40. Aslan M, Shahbazi R, Ulubayram K, Ozpolat B. Targeted therapies for pancreatic cancer and hurdles ahead. *Anticancer Res*. 2018;38(12):6591-606.
41. Long KB, Gladney WL, Tooker GM, Graham K, Fraietta JA, Beatty GL. IFN- γ and CCL2 cooperatively direct tumor infiltrating monocytes to degrade fibrosis and enhance chemotherapy efficacy in pancreatic carcinoma. *Cancer Discov*. 2016;6(4):400-13.
42. Vonderheide RH, Martin JG. Agonistic CD40 antibodies and cancer therapy. *Clin Cancer Res*. 2013;19(5):1035-43.
43. Assaf Z, Lilach K, Omer A, Maria P, Mohammed A, Zvi Y, et al. Collagenase nanoparticles enhance the penetration of drugs into pancreatic tumors. *ACS Nano*. 2019;13(10):11008-21.
44. Alvarez MA, Freitas JP, Hussain SM, Glazer ES. TGF- β Inhibitors in Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Gastrointest Cancer*. 2019;50(2):207-13.
45. Winer A, Adams S, Mignatti P. Matrix metalloproteinase inhibitors in Cancer therapy: turning past failures into future successes. *Mol Cancer Ther*. 2018;17(6):1147-55.
46. Sharma, N. S., Gupta, V. K., Garrido, V. T., Hadad, R., Durden, B. et al. Targeting tumor-intrinsic hexosamine biosynthesis sensitizes pancreatic cancer to anti-PD1 therapy. *The Journal of Clinical Investigation*, 2019;130(1).
47. Fang, Y., Zhou, W., Rong, Y., Kuang, T., Xu, X. et al. Exosomal miRNA-106b from cancer-associated fibroblast promotes gemcitabine resistance in pancreatic cancer. *Experimental cell research*. 2019;383(1),111543.
48. Kuninty, P. R., Bojmar, L., Tjomsland, V., Larsson, M., Storm, G. et al. MicroRNA-199a and-214 as potential therapeutic targets in pancreatic stellate cells in pancreatic tumor. *Oncotarget*. 2016;7(13),16396.
49. Chen, S., Xu, J., Su, Y., Hua, L., Feng, C. et al. MicroRNA-145 suppresses epithelial to mesenchymal transition in pancreatic cancer cells by inhibiting TGF- β signaling pathway. *Journal of Cancer*. 2020;11(9),2716.
50. Gurbuz, N., & Ozpolat, B. MicroRNA-based targeted therapeutics in pancreatic cancer. *Anticancer research*. 2019;39(2),529-532.



Romatoid Artritte Pulmoner Fizyoterapi

Pulmonary Physiotherapy In Rheumatoid Arthritis

Nadir Tayfun Özcan¹, Zeliha Başkurt¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Isparta, Türkiye.

Özet

Kronik inflamatuvar eklem hastalıklarından biri olan Romatoid artrit (RA), etiyojisi tam olarak bilinmeyen ve başlıca sinovyal eklemleri tutan, tüm ırk ve etnik gruplarda görülebilen, ciddi deformite ve sakatlıklara yol açabilen sistemik bir hastalıktır. Primer olarak simetrik poliartrit ve eroziv sinovitle karakterize olan, eklem ve eklem dışı bulgularla seyreden RA, nüfusun yaklaşık %0,3-1,5'inde görülmektedir. RA'lı hastalar tarafından en sık yakınılan belirtiler arasında; eklemlerde ağrı ve şişlik, sabah tutukluğu, yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık ve uyku bozuklukları yer almaktadır. RA'da eklem tutulumunun yanı sıra ciddi morbidite ve mortalite artışına neden olabilen birçok eklem dışı organ ve doku tutulumu da görülebilir. Romatoid nodüller, enfeksiyon, malignensi, hematolojik bozukluklar, vaskülit, renal tutulum, kardiyak tutulum ve pulmoner tutulum bunlardan bazılarıdır. Akciğer, RA'da eklem dışı tutulumun görüldüğü başlıca organdır. Morbitide ve mortaliteyi önemli ölçüde etkileyen pulmoner tutulum, farklı şiddette inflamasyon ve fibrozis ile akciğerlerin tüm yapısını etkileyebilir. RA'da, plevral hastalık, pulmoner hipertansiyon, interstisyel fibrozis, nodüler akciğer hastalığı, bronşiolit ve küçük hava yolları hastalıkları gibi çeşitli pulmoner sistem hastalıkları görülebilir. RA'da tedavi hedefleri; semptomların kontrolü, eklem hasarı ve fonksiyonel kaybın azaltılması ve yaşam kalitesinin korunması veya iyileştirilmesi olarak tanımlanmıştır. RA'nın etkin tedavisi çok yönlüdür ve multidisipliner ekip çalışması gerektirir. Temel tedavi prensipleri ise ilaç kullanımı, cerrahi yaklaşımlar ve fizyoterapi ve rehabilitasyondur. RA tanılı bireylerin tedavisine entegre edilebilen, kanıta dayalı, multidisipliner, kapsamlı bir yaklaşım olan pulmoner fizyoterapi uygulamaları ile semptomların azaltılması, fonksiyonel durumun optimize edilmesi, sağlık harcamalarının azaltılması ve fiziksel aktivite ile yaşam kalitesinin artırılması hedeflenmektedir. Bu yazıda, RA tanılı bireylerde uygulanan pulmoner fizyoterapi yöntemleri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Romatoid Artrit, Pulmoner Tutulum, Pulmoner Fizyoterapi.

Abstract

Rheumatoid Arthritis, which is one of the chronic inflammation joint diseases, is a systemic disease leading to serious deformations and disabilities and holding mainly synovial joints, is not well known, and can be seen in all races and ethnic groups. RA, which is primarily characterized by symmetrical polyarthritis and erosive synovitis, progresses with articular and non-articular findings, is seen in approximately 0.3-1.5% of the population. Among the symptoms most frequently complained by patients with RA; pain and swelling in the joints, morning stiffness, fatigue, weakness, anorexia and sleep disturbances. In addition to joint involvement, many extra-articular organs and tissues may also be affected, which can cause serious morbidity and mortality increases in RA. Rheumatoid nodules, infection, malignancy, hematological disorders, vasculitis, renal involvement, cardiac involvement and pulmonary involvement are some of them. Lung is the primary organ where extra-articular involvement is seen in RA. Pulmonary involvement, which has a significant impact on morbidity and mortality, can affect all structure of the lungs with varying degrees of inflammation and fibrosis. There are various pulmonary system diseases including pleural disease, pulmonary hypertension, interstitial lung disease, nodular lung disease, bronchiolitis and small airway diseases in RA. Treatment aims in RA; control of symptoms, reducing joint damage and functional loss, and maintaining or improving quality of life. Effective treatment of RA is a multiple-aspect and requires multidisciplinary teamwork. The main treatment principles are medication, surgical approaches and physiotherapy and rehabilitation. Pulmonary physiotherapy practices, which is an evidence-based, multidisciplinary, comprehensive approach that can be integrated into the treatment of RA patients, aim to reduce symptoms, optimize functional status, decrease health expenditures and increase quality of life with physical activity. This paper aims to revise the knowledge about pulmonary physiotherapy methods in individuals with RA.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Pulmonary Involvement, Pulmonary Physiotherapy.

Giriş

Romatoid artrit (RA), sinovyal eklemlerde şişlik, hassasiyet ve destrüksiyon ile karakterize, ciddi özürüllüğe ve erken ölüme neden olabilen sistemik, inflamatuvar ve kronik bir hastalıktır. RA özellikle hastalık yükü ile ilişkili olarak, bireylerin hem fiziksel hem de psikolojik fonksiyonları üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Fonksiyonelliği ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, kişi ve toplum üzerinde büyük bir ekonomik yükü neden olan RA'nın yönetiminde, kapsamlı ve multidisipliner yaklaşım, kritik bir öneme sahiptir. Bünyesinde romatolog, göğüs hastalıkları uzmanı, radyolog, fizyoterapist, solunum fizyoterapisti, hemşire gibi farklı sağlık profesyonellerini bulunduran bir ekip, RA'lı hastalara, ihtiyaca göre optimal bakımın verilmesine olanak sağlar (1, 2).

Kliniğinde eklemlere ve sistemlere ait bulguları barındıran RA'da, eklem bulguları sinovyal hücre hiperplazisi ve pannus formasyonu ile artiküler inflamasyonunun bir sonucudur. Tipik olarak simetrik eklem tutulumunun görüldüğü RA'da, eklem destrüksiyonu kontrol edilmediği takdirde eklem kartilajında ve kemikte erozyon meydana getirerek, eklem deformitelerinin oluşmasına neden olabilir. RA'da distal eklemlerin tutulumu karakteristik olup, omuz ve diz eklemi gibi diğer sinovyal eklemlerde yaygın olarak etkilenmektedir (3, 4).

RA'da sadece kas-iskelet sistemi tutulumu görülmemekte, hastalık süresince herhangi bir zamanda, hastaların yaklaşık %40'ında eklem dışı tutulumlar da ortaya çıkabilmektedir. Özellikle ciddi seyirli ve romatoid faktör (RF) titresi yüksek olan hastalarda daha sık görülen eklem dışı tutulumlar, RA'lı hastalarda kötü prognoza işaret etmektedir. Cilt altı nodülleri, visseral yapı nodülleri, romatoid vaskülit, amiloidoz, osteoporoz, renal, göz, nörolojik, kalp, akciğer ve karaciğer tutulumları, RA'da ortaya çıkabilecek eklem dışı komplikasyonlardır (5, 6).

Akciğer, RA'la ilişkili eklem dışı tutulumun en sık görüldüğü organlardan biridir. Ciddi morbidite ve mortalite artışına neden olabilen akciğer tutulumuyla ilişkili pulmoner komplikasyonlar, RA hastalarının %60-80'inde görülmektedir. RA'da kronik immün aktivasyona bağlı olarak akciğer parankimi, büyük ve küçük hava yolları, plevra ve pulmoner vasküler yapılar gibi toraksın anatomik yapıları direk olarak etkilenebilmektedir. Ayrıca immünomodülatör ajanların kullanımına bağlı olarak gelişen enfeksiyonlar ile akciğer toksisitesine neden olabilen biyolojik terapiler de akciğerde etkilenime neden olmaktadır (7, 8). RA'la ilişkili akciğer tutulumu romatoid nodüller, Caplan sendromu, romatoid vaskülit, pulmoner hipertansiyon, pnömotoraks, interstisyel akciğer hastalığı, bronşektazi veya malignite şeklinde görülebilir (9).

Nonfarmakolojik, farmakolojik ve cerrahi yöntemleri içeren, hastaya özel planlanmış bir tedavi planı, RA'nın tedavisinde başarı şansını artıran bir faktördür. Tedavide kullanılan nonfarmakolojik yöntemlerden biri olan fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamaları ile hastalığın progresyonu engellenmekte ve kas iskelet sistemi fonksiyonları korunarak, hastaların yaşam kaliteleri artırılmaktadır. Fizik tedavi ve

rehabilitasyon alanında özelleşmiş bir alt birim olan pulmoner fizyoterapi (PF) uygulamaları ile de, hastalarda sistemik semptomların azaltılması, fonksiyonel kapasitenin mümkün olan en yüksek seviyeye çıkartılması ve günlük aktivitelere katılımın maksimize edilmesi hedeflenir (10). PF'nin, akciğer tutulumu ile ilişkili dispne, sekresyon birikimi, ağrı, yorgunluk, egzersiz toleransının azalması, postüral problemler gibi semptomların tedavisine yardımcı olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (11-15).

Romatoid Artrit Akciğer Hastalıkları

RA'da eklem bulguları yaygın olup sıklıkla eklem dışı bulgulardan önce ortaya çıkar. Kronik inflamasyon veya immünomodülatör medikasyona sekonder gelişebilen pulmoner hastalıklar, RA'lı hastalarda ölüm nedenleri arasında ikinci sırada gösterilmektedir. Erkek cinsiyet, yüksek RF titresi, şiddetli artrit gibi faktörler, akciğer tutulumu için predispozisyon yaratan faktörler arasındadır (9, 16). RA'nın seyri sırasında görülebilecek akciğer hastalıkları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Romatoid artrit akciğer hastalıkları (9)

Parankimal Hastalık
• İnterstisyel akciğer hastalıkları (Akut interstisyel pnömoni, Nonspesifik interstisyel pnömoni, Organize pnömoni, Diffüz alveolar hasar vs.)
Plevral Hastalık
• Plevral efüzyon
• Pnömotoraks
• Bronkoplevral fistül
• Tuzak akciğer sendromu
Havayolu Hastalığı
• Bronşektazi
• Folliküler bronşiyolit
• Obliteratif bronşiyolit
• Cricoarytenoid artrit
Nodüller
• Romatoid nodüller
• Caplan sendromu
• Vasküler Hastalık
• Romatoid vaskulit
• Pulmoner hipertansiyon
Sekonder Patolojiler
• İlaç toksisitesi
• İnfeksiyon
• Malignite
• Torasik kafes immobilitesi

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH); kardiyovasküler hastalıklar ve RA ile ilişkili İAH (RA-İAH) RA'lı hastalarda erken ölümün en önemli nedenleri arasındadır. RA-İAH, RA tanılı hastaların yaklaşık %60'ında görülmekte birlikte, hastaların ancak %10'unda klinik olarak anlamlı hastalık

meydana gelmektedir. İnterstiyel pnömoni ve nonspesifik interstiyel pnömoni, RA-İAH'nin en sık görülen formudur (17, 18). Dispne, yorgunluk ve azalmış egzersiz toleransı ile ilişkili yaşam kalitesindeki bozulmalar yaygın belirtiler arasındadır. Bu hastalarda pulmoner hipertansiyon, kas disfonksiyonu, aritmi ve egzersizle ilişkili hipoksi klinik durumun daha da kötüleşmesine neden olur (19).

Plevra hastalıkları; visseral plevra inflamasyonu sonucu gelişen plevradaki fibrin birikiminin neden olduğu fibrotik lezyonlar, plevra hastalıklarının oluşmasına zemin hazırlar. Otopsi çalışmalarında RA'lı hastaların yaklaşık %70'inde pleural tutulum tespit edilmişken, bu hastaların yalnızca %3-5'i semptomatiktir. Plevral tutulum 35 yaş üstü, erkek ve romatoid nodüllü olan hastalarda daha sık görülmektedir (20, 21). Plevral tutulumla bağlı, bu hastalarda en sık plörezi, pleural efüzyon ve pleural nodül görülmektedir. Plevral tutulumda sıvı birikmesine bağlı olarak paryetal plevrada yerleşimli duysal sinirlerin stimüle olması sonucu, öksürük ve soluk alıp verme ile ağrıya olan, iyi lokalize edilebilen göğüs ağrısı ve dispne görülebilir (22).

Hava yolu hastalıkları; RA'lı hastalarda hava yolu tutulumu %39-60 gibi yüksek bir prevalansa sahiptir. RA'yla ilişkili olarak hem büyük hem de distal küçük hava yollarında patolojik değişiklikler görülebilir. Hava yolları etkilenimi en çok bronşektazi, bronşiyolit, hava yolu hiperreaktivitesi ve krikoaritenoid artrit şeklinde görülmektedir (23). Krikoaritenoid artrit ve bronşektazi büyük hava yollarındaki değişimin en sık görülen formudur. Büyük hava yollarında destrüksiyon ve genişleme ile karakterize olan bronşektazi, RA'lı hastaların %16-58'inde görülmektedir. Genellikle semptom görülmemekle birlikte, semptomatik hastalarda öksürük ve sekresyon artışı başlıca şikayetlerdir (9). Krikoaritenoid artrit ise hafif disfaji, boğaz ağrısı ve dispne gibi hafif belirtilere neden olabileceği gibi acil cerrahi gerektiren ani glottik darlık, stridor ve akut solunum yetmezliği gibi ciddi belirtilere de neden olabilir (22).

Nodüller; pleural ve subpleural yerleşimli olabilen nodüller lenfositler, plazma hücreleri, mononükleer hücreler ve fibroblastlar tarafından çevrelenmiş, histolojik olarak fibrinoid nekrotik alanlardır. Nodüller, anti-CCP (Anti-Cyclic Citrullinated Peptide) ve RF pozitifliği ile ilişkilidir (20). Sigara kullanan hastalarda, pulmoner nodüllerin, maligniteden ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Nodüller tipik olarak asemptomatiktir. Ancak kaviteye veya rüptür durumunda enfeksiyon, pleural efüzyon veya bronkoplevral fistül oluşmasına neden olabilirler. Bu grup hastaların, anti TNF tedavi almaları durumunda tüberküloz açısından dikkatli bir şekilde sorgulanması da önerilmektedir (21).

Vasküler hastalık; RA'lı hastalarda, pulmoner arteriyel hipertansiyon oldukça nadir görülür. Vasküler tutulumun en yaygın formu ise küçük ve orta boy vasküler yapılarla destrüktif infiltrasyon ile karakterize romatoid vaskülitir (23). Ayrıca kronik inflamasyonun protrombotik etkileri nedeniyle artan venöz tromboembolizm riski sonucu bu hastalarda pulmoner tromboembolizm de görülebilir (21).

Sekonder patolojiler; plörezi, myopati ve torasik rijidite, RA'lı

hastalarda torasik kafes mobilitesinde anormalliklere neden olabilir. RA'nın tedavisinde kullanılan kortikosteroidler, hastalık modifiye edici ajanlar, TNF antagonistleri ve yeni nesil biyoterapilere bağlı olarak, RA'lı hastalarda genel popülasyona kıyasla artmış enfeksiyon riski bulunmaktadır. Bu hastalarda pnömoni, ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda olup belki de pulmoner tutulumla bağlı ölümlerin en sık nedenidir (24). Tedavide dikkat edilmesi gereken bir nokta da ilaç toksisitesidir. Metotrexat gibi ajanların yaygın kullanımı sonucunda, pulmoner toksite görülebilir. İlaça bağlı pulmoner toksitenin ayırıcı tanısının zor olması ve klinik, radyolojik, histolojik bulguların spesifik olmayışı ilaca bağlı pulmoner toksite tanısını koymayı zorlaştırmaktadır (25). Bu yüzden pulmoner toksitenin tanısı ve ayırıcı tanısının göğüs hastalıkları uzmanı ile birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.

Romatoid Artrit Pulmoner Fizyoterapi

PF, akciğer hastalıklarında semptomlarda, egzersiz toleransında ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlayarak, günlük yaşam aktivitelerine fiziksel ve emosyonel katılımı artırmayı amaçlayan, kanıta dayalı, multidisipliner bir yaklaşımdır (26). RA'la ilişkili akciğer hastalıklarının tedavisinde farmakolojik tedavi yanında uygulanacak PF uygulamalarının dispne, yorgunluk, fonksiyonel egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesi üzerine olan olumlu etkileri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (27, 28). PF uygulamaları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Pulmoner fizyoterapi uygulamaları

Değerlendirme (Tıbbi Anamnez, Tanı Testleri, Egzersiz Kapasitesi, Kullanılan İlaçlar, Sigara Alishkanlığı, Nutrisyonel Durum, Fonksiyonel Durum vs.)
Egzersiz
• Aerobik Egzersiz Eğitimi
• Kuvvet ve Endurans Eğitimi
• Fleksibilite ve Germe Egzersizleri
• İntervalli Eğitim
Farklı Fizyoterapi Uygulamaları
Hasta Eğitimi

Değerlendirme

Hastaya özel, güvenli ve optimal bir rehabilitasyon programının oluşturulması için multidisipliner ekip tarafından detaylı bir değerlendirme yapılmalıdır. Değerlendirme sırasında semptomların, günlük yaşam aktivite performansının, egzersiz kapasitesinin ve yaşam kalitesinin belirlenmesinin yanında, kas-iskelet sistemi, kardiyovasküler vs. komorbiditelerin de öğrenilmesi ve kontrendike durumların saptanması önemlidir. İnhaler medikasyon kullanılıp kullanılmadığı, solunum fonksiyon testlerinin dokümantasyonu incelenmelidir. Değerlendirmede, güvenilirliği ve geçerliliği kanıtlanmış standardize testler ve ölçekler kullanılmalıdır. Örneğin; egzersiz kapasitesini değerlendirmek için 6 dakika (dk) yürüme testi veya mekik yürüme testi kullanılabilir. Hastalarda fonksiyonel değerlendirme dışında, fizyoterapi programına katılımı ve tedavinin başarısını etkileyebilecek vücut kompozisyonu, psikososyal ve nutrisyonel durum

gibi fonksiyonel olmayan değerlendirmeler de yapılmalıdır (10,29). Ayrıca hem RA tedavisinde yarattığı zorluklar hem de akciğerde alveol epitel hasarına yol açması nedeniyle (21) sigara kullanımının da sorgulanması ve aktif sigara içen hastaların bu alışkanlıklarından kurtulabilmeleri için göğüs hastalıkları birimine yönlendirilmelerinde fayda vardır.

Egzersiz

Kronik akciğer hastalığı olan birçok kişide, ventilatuar kısıtlılığa, pulmoner gaz alışverişindeki anormalliklere, periferik ve respiratuar kas ile kardiyak disfonksiyona bağlı gelişen dispne ve yorgunluk, bu hastalarda kardinal semptomlar olarak görülmekte ve egzersiz intolerasyonuna neden olmaktadır. Aynı zamanda zayıf motivasyon, anksiyete ve depresyon gibi emosyonel durum değişiklikleri de, semptom algısını artırarak egzersiz intolerasyonunun oluşmasına katkı sağlar. Pulmoner fizyoterapinin temel taşı olan egzersiz eğitimi egzersiz toleransı azalmış, efor dispnesi veya yorgunluğu olan ve günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmekte zorlanan kişilerde endikedir (29). Ayrıca egzersiz eğitimi, egzersiz motivasyonunu ve kardiyovasküler fonksiyonu artırarak, semptom yükü ve emosyonel bozukluğun azaltılmasını da olumlu etkiler (26).

Hastalarda egzersiz sırasında ortaya çıkabilecek hipoksemi, dispne veya kardiyovasküler komplikasyonların, kardiyopulmoner egzersiz testleri ile önceden belirlenmesi ve egzersiz ünitelerinde güvenlik ekipmanı olarak pulse oksimetre, kan basıncı izleme ile elektrokardiyografi cihazının bulundurulması güvenli bir egzersiz programının uygulanabilmesi için önemli olan faktörlerdir. Ayrıca bazı hastalarda, egzersizin pulmoner komplikasyonları tetiklemesini engellemek için, egzersiz öncesi aşamalı bir ısınma programı da, egzersiz programının güvenli bir şekilde uygulanmasına katkı sağlar (14, 30, 31).

Egzersiz eğitimi için aerobik, kuvvet, fleksibilite ve germe egzersizleri dahil olmak üzere farklı egzersiz çeşitleri tercih edilebilir.

Aerobik Egzersiz Eğitimi

PF programlarında frekansı haftada 3-4 kez, egzersiz süresi 10-15 dk'dan başlayıp 30-40 dk'ya ulaşan yürüyüş, bisiklet ergometresi, merdiven tırmanma gibi aerobik egzersizler önerilmektedir (32). Aerobik egzersiz yoğunluğu ise semptom sınırlı maksimum kapasitenin %60-70'i olarak belirlenmelidir (33). Artmış eklem ağrısı ve limitasyonu olan RA hastalarına, kara egzersizlerine alternatif olarak su içi egzersizleri de önerilebilir (34). 6-8 haftalık aerobik egzersiz eğitimi, amaçlan fizyolojik kazanımlar için minimum süreyi tanımlamakta olup, daha uzun süre uygulanan aerobik egzersiz eğitimleri sonucunda kazanımlar da artacaktır (32).

Aerobik egzersiz eğitimi ile laktik asidoz azalmakta, periferik kasların kapillerizasyonu ile oksidatif kapasitesi artmakta ve kaslardaki lif tipi değişimiyle egzersiz tolerasyonu iyileşmektedir. Ayrıca Tip I kas liflerindeki hacim ve mitokondri sayısı artışı ile ventilasyon ihtiyacının azalması ve solunum paterninin değişmesi sonucunda dispne ve yorgunlukta azalma görülmektedir (35).

Kuvvet Eğitimi

Kas kuvveti optimal sağlık, fonksiyonel performans ve yaşam kalitesi için en önemli faktörlerden biridir (32). Yapılan çalışmalarda RA'lı hastalarda, akciğer tutulumu sonrası sık görülen İAH sonucu, kas kuvvetinin sağlıklı bireylere kıyasla %25-70 oranında azaldığı gösterilmiştir (36,37). Bu hastalarda, düşük kas kuvveti ise, aktivite limitasyonu, artmış yorgunluk seviyesi ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkilidir (30). RA'lı hastalarda hem semptomlarla ilişkili kullanıma atrofisi hem de RA'nın sarkotübüler sistem, mitokondri ve miyofibrilleri etkilemesi sonucu gelişen intrasellüler kontraktıl disfonksiyona bağlı, iskelet ve respiratuar kas kuvveti azalmaktadır (37). Hastalar için 1 maksimal tekrarın %85'ini geçmeyecek şekilde, 2-3 setlik, 10 tekrarlı egzersiz programı, kuvvet eğitimi için önerilmektedir (35, 38). Ağrı, şişlik ve isteksizlik maksimal istemli kas kontraksiyonunu etkileyerek kuvvet ve enduranda azalmalara neden olabileceğinden (39), bu hastalarda egzersiz yoğunluğu ve süresiyle ilgili modifikasyonlar yapılabilir. Hastalara biyomekaniksel olarak güvenli ağırlık kaldırma tekniklerinin de öğretilmesinde fayda vardır. Ayrıca hastalara valsava manevrasından kaçınmalarının ve egzersiz sırasında normal oksihemoglobin seviyelerini ($\geq 90\%$) korumak için diyafragmatik ve bükük dudak solunumu yapmaları da öğretilmesi gerekmektedir (38). Bu grup hastalarda egzersizle ilişkili olarak oksihemoglobin düzeylerinin azalması ve pulmoner hipertansiyon durumunda kullanılması amacıyla egzersiz ünitesinde oksijen kaynağının da bulundurulmasında fayda vardır (31).

İnspiratuar Kas Eğitimi

PF programlarında inspiratuar kas eğitiminin (İKE) genel egzersiz programına eklenmesi önerilmektedir. Dirence karşı inspirasyon ve ekspirasyon egzersizleri, eşik yüklenme, normokapnik hiperventilasyon gibi yöntemlerle yapılan İKE sonucunda inspiratuar kasların kuvvet ve enduransı artmakta, böylece hastaların egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesi iyileşmekte ve dispne algısı azalmaktadır (33). Ayrıca İKE ile birlikte akciğer fonksiyonlarının iyileştirilmesi için acapella, flutter, threshold gibi cihazların kullanımı da tercih edilebilir (12, 26).

Fleksibilite ve Germe Egzersizleri

Hem RA'lı hastalarda hem de kronik akciğer hastalığı olanlarda postür al problemler sık olarak görülmektedir. Akciğer hastalığı olanlarda artmış torasik kifoz, göğüs anteroposterior çap genişlemesi, omuz protraksiyonu ve gövdenin artmış fleksiyonu, sık karşılaşılan postür al problemlerden bazılarıdır. Postür al bozukluklar, pulmoner fonksiyonda azalmaya neden olarak solunum iş yükünün artmasına neden olur. Fleksibilite egzersizleri postürü olumlu etkiler ve toraks ile diyafragma mobilitesini artırarak, vital kapasiteyi geliştirir. Haftada 2-3 kez, gastrokinemius, kuadriseps, hamstring, biceps gibi majör kas gruplarına yönelik fleksibilite egzersizlerinin yapılması önerilmektedir. Germe egzersizi olarak statik germe, balistik germe ve propriyoseptif nöromusküler fasiliteasyon tekniği kullanılabilir. Bu hastalarda fleksibiliteyi artırmak için, diğer germe egzersizlerine göre uygulaması daha kolay, güvenli ve efektif olan, statik germe yöntemi tercih edilebilir. Statik

germe, 30-60 saniye sürecek ve her seansta 2-4 tekrarlı olarak şekilde uygulanmalıdır (10, 40, 41).

Farklı Fizyoterapi Teknikleri

Bronşektazi gibi sekresyonların temizlenmesinde azalmaya yol açan akciğer hastalıklarında postüral drenaj, göğüs perküsyonu, vibrasyon, shaking, etkili öksürme teknikleri veya zorlu ekspirasyon tekniği gibi uygulamaların pulmoner fonksiyon, pulmoner temizlik ve semptomlar üzerine olumlu etkileri vardır (42). Ekspansiyon egzersizleri, hastaların göğüs ekspansiyon kapasitelerinin ve respiratuar fonksiyonlarının iyileşmesine yardımcı olup, büyük dudak ve diyafragma solunumu içeren solunum egzersizleri ile de hastaların günlük yaşam aktivitelerine katılımı artırılmaktadır (43, 44). RA'lı hastalarda sık görülen komorbid durumlardan osteoporoz ve basınca duyarlı, aşırı hassas eklem varlığında bu uygulamalar dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır.

Periferik kas kuvveti düşük olan veya konvansiyonel fizyoterapi programına katılmayan hastalarda, dispneyi provoke etmeden uygulanabilen nöromüsküler elektriksel stimülasyon yöntemi ile hastalarda kas kuvvetinde, fonksiyonel kapasitede, oksijen tüketiminde iyileşme sağlanabilmektedir (45, 46). Bir diğer fizyoterapi yöntemi olan transkutaneal elektriksel sinir stimülasyonu uygulaması ise hastaların egzersiz kapasitelerinin ve akciğer volümlerinin iyileştirilmesinde tercih edilebilir (47). Abdelsattar ve ark. (48) tarafından yapılan çalışmada ise vertebral kolona paralel uygulanan enterfaransiyel akımla kombine edilen egzersiz programının, hastaların pulmoner volümlerinde artış sağladığı gösterilmiştir.

Hastalara, egzersiz sırasında klinik olarak anlamlı desatürasyonun ($SpO_2 < 90\%$) eşlik etmesi durumunda, oksijen desteği verilebilir. Hafif egzersiz sırasında desatürasyon görülen hastalarda, pulmoner fizyoterapi uygulamalarının etkinliğini artırmak için, rutin oksijen kullanımını önerilebilir (49).

Hasta Eğitimi

RA gibi kronik hastalıkların doğasında var olan semptomları, tedaviyi, hastalığın neden olduğu fiziksel ve psikososyal sonuçlar ile yaşam tarzı değişikliklerini yönetme yeteneği olan öz-yönetim stratejileri de hastalara kazandırılmalıdır. RA'lı hastalarda hasta eğitimi, davranışsal ve kognitif yaklaşımlardan oluşan öz-yönetim eğitimi ile semptomlarda ve özürülük düzeyinde iyileşme ile fonksiyonellikte artış meydana gelmektedir (50). Ayrıca bu hastalarda obezite ile ilişkili pulmoner hastalık riskinin ve nutrisyon yetersizliğinin neden olduğu egzersiz kapasitesindeki azalmanın engellenebilmesi için nutrisyonel eğitimin de verilmesi rehabilitasyon başarısını olumlu yönde etkileyecektir (29).

Sonuç

Pulmoner tutulum RA'nın en sık görülen eklem dışı bulgusudur. Temelini egzersiz yöntemlerinin oluşturduğu solunum eğitimi, pulmoner hijyen teknikleri ve hasta eğitimini içeren pulmoner fizyoterapi programı, pulmoner tutulumu olan RA'lı hastalarda tedavi planının önemli bir parçasıdır. Kişiye özgü planlanmış pulmoner fizyoterapi

programı ile solunumsal semptomlar ve solunum iş yükü azalmakta, egzersiz toleransı artmaktadır. Böylelikle hastaların fonksiyonel performansı iyileşmekte ve günlük yaşam aktivitelerine hem fiziksel hem de emosyonel katılımı artmaktadır.

Kaynaklar

1. Ndosi M, Johnson D, Young T, et al. Effects of needs-based patient education on self-efficacy and health outcomes in people with rheumatoid arthritis: a multicentre, single blind, randomised controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(6):1126-1132.
2. Wilczynska MM, Condliffe AM, McKeon DJ. Coexistence of bronchiectasis and rheumatoid arthritis: revisited. *Respiratory care*. 2013;58(4):694-701.
3. Shiozawa S, Tsumiyama K. Pathogenesis of rheumatoid arthritis and c-Fos/AP-1. *Cell Cycle*. 2009;8(10):1539-43.
4. Venables PJW, Maini RN. Clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *UpToDate*, 2016 [Erişim Tarihi 2019 Kasım]. Erişim Adresi: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-rheumatoid-arthritis>.
5. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica (Buchar)*. 2010;5(4):286-91.
6. Kılıç P. Eklem ve Bağ Dokusu Hastalıkları. Ovayolu N, Ovayolu Ö, editörler. *Temel İç Hastalıkları Hemşireliği ve Farklı Boyutlarıyla Kronik Hastalıklar*. Adana, Çukurova Nobel Tıp Kitabevi, 2016. 391-439 s.
7. Abdel-Mageed SAH, Foda EE, Abdel-Azeez EM, Elazab SA. Increased Risk of Rheumatoid Arthritis-Related Pulmonary Disease as a Results of Serum Anticitrullinated Protein Antibody Positivity. *Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2019;76(2):3572-3580.
8. Esposito AJ, Chu SG, Madan R, Doyle TJ, Dellaripa PF. Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Clinics in Chest medicine*. 2019;40(3):545-560.
9. Iftimie G, Bratu OG, Socea B, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis—another face of the coin. *Arch Balk Med Union*. 2018;53(1):89-95.
10. Polat MG. Pulmoner Rehabilitasyon Açılımı: Kavramlar ve Uygulama Modelleri. *Bulletin of Thoracic Surgery/Toraks Cerrahisi Bülteni*. 2015;6(1):1-7.
11. Dowman L, Hill C, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6(10).
12. O'Neill K, O'Donnell AE, Bradley JM. Airway clearance, mucoactive therapies and pulmonary rehabilitation in bronchiectasis. *Respirology*. 2019;24(3):227-237.
13. Jones R, Muyinda H, Nyakoojo G, Kirenga B, Katagira W, Pooler J. Does pulmonary rehabilitation alter patients' experiences of living with chronic respiratory disease? a qualitative study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2018;(13):2375-2385.
14. Talwar A, Sahni S, Verma S, Khan SZ, Dhar S, Kohn N.

Exercise tolerance improves after pulmonary rehabilitation in pulmonary hypertension patients. *Journal of exercise rehabilitation*. 2017;13(2):214-217.

15. Wang JS. Effects of combined therapeutic exercise on improvement of respiratory function and trunk posture in elderly patients with restrictive lung disease. *Journal of Digital Convergence*, 2015;13(9):333-339.

16. Bilgici A, Ulusoy H, Kuru O, Celenk C, Ünsal M, Danacı M. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*. 2005;25(6):429-435.

17. Solomon JJ, Chung J H, Cosgrove GP, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *European Respiratory Journal*, 2016;47(2): 588-596.

18. Hyldgaard C, Hilberg O, Pedersen AB. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2017;76(10):1700-1706.

19. Dowman LM, McDonald CF, Hill CJ, et al. Evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2017;72(7):610-619.

20. Chatzidionisyrou A, Catrina AI. The lung in rheumatoid arthritis, cause or consequence? *Current Opinion in Rheumatology*. 2016;28(1):76-82.

21. Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *European Respiratory Review*. 2015;24(135):1-16.

22. Alunno A, Gerli R, Giacomelli R, Carbbi F. Clinical, epidemiological, and histopathological features of respiratory involvement in rheumatoid arthritis. *BioMed Research International*, 2017.

23. Yunt ZX, Solomon, JJ. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatic Disease Clinics*. 2015;41(2):225-236.

24. Amital A, Shitrit D, Adir Y. The lung in rheumatoid arthritis. *La Presse Médicale*. 2011;40(1):53-70.

25. Akdemir SE, Çelik P, Pırıldar T. Metotreksata Bağlı Gelişen Pulmoner Toksikite. *Respir Case Rep*. 2016;5(3):169-173.

26. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;188(8):13-64.

27. Devani P, Pinto N, Jain P, Prabhudesai P, Pandey A. Effect of Pulmonary Rehabilitation (PR) Program in Patients with Interstitial Lung Disease (ILD)-Indian scenario. *J Assoc Physicians India*. 2019;67(3):28-33.

28. Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax*. 2008;63(6):549-54.

29. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American thoracic society/European respiratory society statement on pulmonary rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006;173(12):1390-1413.

30. Holland AE, Dowman LM, Hill CJ. Principles of

rehabilitation and reactivation: interstitial lung disease, sarcoidosis and rheumatoid disease with respiratory involvement. *Respiration*. 2015;89(2):89-99.

31. Holland AE, Wadell K, Spruit MA. How to adapt the pulmonary rehabilitation programme to patients with chronic respiratory disease other than COPD. *Eur Respir Rev*. 2013;22(130):577-86.

32. Andrianopoulos V, Klijn P, Franssen FM, Spruit, MA. Exercise training in pulmonary rehabilitation. *Clinics in Chest Medicine*. 2014;35(2):313-322.

33. Carlin BW. Pulmonary rehabilitation and chronic lung disease: opportunities for the respiratory therapist. *Respiratory Care*. 2009;54(8):1091-1099.

34. Siqueira US, Valente LGO, de Mello MT, Szejnfeld VL, Pinheiro MM. Effectiveness of Aquatic Exercises in Women With Rheumatoid Arthritis: A Randomized, Controlled, 16-Week Intervention—The HydRA Trial. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2017;96(3):167-175.

35. Ekren PK, Gürgün A. KOAH'da Pulmoner Rehabilitasyon: Kime, Ne Zaman, Nasıl. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*. 2013;1(1):124-135.

36. Mendoza L, Gogali A, Shrikrishna D, Cavada G, Kemp SV, Natanek SA, Jackson AS, Polkey MI, Wells AU, Hopkinson NS: Quadriceps strength and endurance in fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Respirology*. 2014;19(1):138-43

37. Yamada T, Steinz MM, Kenne E, Lanner, JT. Muscle weakness in rheumatoid arthritis: the role of Ca²⁺ and free radical signaling. *EBioMedicine*. 2017;(23):12-19.

38. Storer TW. Exercise in chronic pulmonary disease: resistance exercise prescription. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(7):680-92

39. Stenström CH, Minor MA. Evidence for the benefit of aerobic and strengthening exercise in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2003;49(3):428-434.

40. Garvey C, Fullwood MD, Rigler J. Pulmonary rehabilitation exercise prescription in chronic obstructive lung disease: US survey and review of guidelines and clinical practices. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2013;33(5):314-322.

41. Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, et al. Pulmonary rehabilitation exercise prescription in chronic obstructive pulmonary disease: review of selected guidelines. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2016;36(2):75-83.

42. Garrod R, Lasserson T. Role of physiotherapy in the management of chronic lung diseases: an overview of systematic reviews. *Respiratory Medicine*. 2007;101(12): 2429-2436.

43. Kim CB, Yang JM, Choi JD. The effects of chest expansion resistance exercise on chest expansion and maximal respiratory pressure in elderly with inspiratory muscle weakness. *Journal of Physical Therapy Science*. 2015;27(4):1121-1124.

44. Mahmoud HE, EL-Din SB, Sadek M. Efficacy of Breathing Exercises on daily living activities of patients

with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Nursing Didactics*. 2017;7(6):44-53.

45. Chen RC, Li XY, Guan LL, et al. Effectiveness of neuromuscular electrical stimulation for the rehabilitation of moderate-to-severe COPD: a meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;(11):2965–2975.

46. Balbaloğlu Ö. Pulmoner rehabilitasyonda egzersiz eğitimi. *Bozok Tıp Dergisi*. 2016;(1)1:55-9.

47. Öncü E, Zincir H. The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled

trial. *J Clin Nurs*. 2017;26(13-14):1834-1844.

48. Abd El-Sattar MH, Abdallah MA, Abdulaziz KS. Interferential current combined with exercise improves respiratory function in women with cervical spondylosis. *Menoufia Med J*. 2011;24(2).

49. British Thoracic Society Standards of Care Subcommittee on Pulmonary Rehabilitation. Pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2001;56(11):827-834.

50. Iversen MD, Hammond A, Betteridge N. Self-management of rheumatic diseases: state of the art and future perspectives. *Annals of The Rheumatic Diseases*. 2010;69(6):955-963.



Histerektomi Olan Hastanın Fonksiyonel Sağlık Örüntülerine Göre Hemşirelik Bakımı: Olgu Sunumu

Nursing Care Of Patient Who Had Undergone Hysterectomy According To Functional Health Patterns: Case Report

Gülşah Kök¹, Esra Nur Erdoğan², Ecem Burcu Söylemez², Gülten Güvenç¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Hemşirelik Fakültesi, Kadın Hast. ve Doğum Hemş. Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye.

²Hemşire, Ankara, Türkiye.

Özet

Amaç: Histerektomi, kadının benign veya malign jinekolojik sorunları nedeniyle yapılan, uterusun cerrahi olarak çıkarılması anlamına gelen bir işlem olup, kadını biyo-psiko, sosyal ve cinsel yönden etkilemektedir. Bu çalışmada myoma uteri nedeniyle histerektomi olan hastanın, Gordon'un Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri (FSÖ) Bakım Modeli'ne uygun olarak ameliyat sonrası dönemde yaşadığı sorunların tanımlanması ve modele dayalı bakım yönetiminin sistematik bir şekilde açıklanması hedeflenmiştir.

Olgu: 49 yaşındaki L.Ç'nin hastaneye başvurmadan önce 15 gün arayla 10 gün süren yoğun kanama, şiddetli kasık ve karın ağrısı şikayetleri olmuştur. Hastaya myoma uteri tanısı konulduktan sonra Total Abdominal Histerektomi (TAH) + Bilateral Salpingo Ooferektomi (BSO) ameliyatı yapılmıştır. Ameliyat sonrası hasta bakımı sürecinde "akut ağrı, aktivite intoleransı, deri bütünlüğünde bozulma, enfeksiyon ve konstipasyon riski" hemşirelik tanıları konulmuştur.

Sonuç: FSÖ Bakım Modeli'nin, histerektomili hasta bakım sürecinde kadını geniş bir bakış açısı ile değerlendirebilmeyi sağladığından, profesyonel sağlık bakımı sunmada yararlı ve etkin olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmanın, jinekoloji alanında çalışan hemşireler için farkındalık sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Histerektomi, Hemşirelik, Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri.

Abstract

Objective: Hysterectomy is a surgical procedure which is performed for benign or malignant gynecological problems of the woman, which means removal of the uterus and affects bio-psycho, socially and sexually. This study was aimed to identify problems experienced by hysterectomy due to myoma uteri in postoperative period in accordance with Gordon's Functional Health Patterns (FHP) Care Model and to systematically explain the model-based care management.

Case: A 49-year-old L.Ç had complaints of 15 days long intense bleeding with 10 days interval, severe groin and abdominal pain before applying to the hospital. After the patient was diagnosed with myoma uteri, Total Abdominal Hysterectomy (TAH) + Bilateral Salpingo Oophorectomy (BSO) surgery was performed. "Acute pain, activity intolerance, impaired skin integrity, risk of infection and constipation" were determined as nursing diagnoses in the post-operative patient care process.

Conclusion: FHP Care Model could be useful and effective in providing professional health care, since it provides a broad perspective for evaluating women in the patient care process with hysterectomy. This study is thought to provide awareness for gynecology nurses.

Keywords: Hysterectomy, Nursing, Functional Health Patterns.

Giriş

Histerektomi, uterusun abdominal, vajinal, laparoskopik ve robotik yardımcı cerrahi olarak çıkartılması anlamına gelmektedir (1, 2). Kadınlarda çoğunlukla 45-55 yaşları arasında uygulanmaktadır(3). Histerektomi, düzensiz kanama, pelvik ağrı, prolapsus, myoma uteri, jinekolojik kanserler, pelvik inflamatuvar hastalık (PID), endometriyozis ve adenomyozis gibi benign ve malign durumlar nedeniyle uygulanan bir operasyondur (1, 3-6). Histerektominin en sık uygulandığı durum ise myoma uteridir (7). Myoma uteri nedeni ile yapılan histerektomide, ağrılı ve anormal uterin kanamayı, anemiyi ve baskı şikayetlerini; yapılan elektif bilateral salpingo

ooferektomi de ise gelişebilecek over ve tuba kanser riskini ortadan kaldırmak amaçlanmıştır. Farklı nedenlerden dolayı yapılan tüm histerektomi ameliyatlarının asıl hedefi; kronik pelvik ağrı, anormal kanama ve semptomatik myomaları tedavi ederek kadının genel yaşam kalitesini arttırmaktır (8).

Histerektomi kadının beden imajını, psikososyal durumunu, üreme kapasitesini ve cinsel fonksiyonlarını etkilemektedir (9). Histerektomi sonrası fiziksel, psikolojik ve cinsel fonksiyonlardaki değişim hem kadın hem de eşi için endişe verici bir durumdur (10). Histerektomi sonrasında östrojen eksikliğine bağlı vajinal kuruluk, cinsel istekte ve ilgide azalma, dispareni, orgazm ve cinsel doyumun azalması

gibi cinsel işlev bozuklukları görülebilmektedir (11, 12). Histerektomi bu komplikasyonlarına ek olarak kadının uterusu yüklediği anlam nedeniyle yaşanabilecek psikolojik güçlükleri de beraberinde getirebilir. Kadınlar uterusu çocuk doğurma, menstruasyon, gençlik ve çekicilik organı gibi kavramlarla bağdaştırmaktadır (11). Bu durum evlilik ilişkilerini, kadının kendine güvenini, beden imajını ve benlik saygısını negatif yönde etkiler (2). Düşük benlik saygısı negatif beden imajı algısı ile paralellik gösterir (13). Yapılan bir çalışmada, histerektomi olan kadının, eşiyile ile yaşadığı olumsuz ilişkilerin kadında ortaya çıkan depresyon belirtileri ile ilgili olduğu belirtilmiştir (14). Bu bağlamda, histerektomi operasyonu geçiren kadınların, bütüncül bir şekilde fiziksel, psikolojik ve cinsel anlamda yaşanabilecek sorunlara yönelik profesyonel bakım süreci içerisinde değerlendirilebilecek hemşirelere ihtiyaçları bulunmaktadır.

Histerektomide hemşirelik bakımının kısa dönem amaçları vital bulguları kontrol altına almak, ağrıyı önlemek, yeterli sıvı alımı konstipasyon gelişmesini önlemek, dengeli beslenmeyi sağlamak, aktiviteleri düzenlemek ve enfeksiyon gelişmesini engellemek; uzun dönem amaçları ise bireyin sağlık durumunun korunmasını ve geliştirilmesini sağlamak, cinselliğe yönelik duygu ve düşüncelerini rahatça ifade edebilmesini sağlamaktır (2, 11, 14). Histerektomi olan hastanın yaşam kalitesini daha da yükseltebilmek için hemşireler hastanın gereksinimlerine uygun bakım modellerinden yararlanabilirler. Hemşirelik modelleri, hemşirelik süreci ve hemşirelik bakımına bilimsel, planlı bir yaklaşım sağlayabilir. Hemşire kuramcılar tarafından geliştirilen bakım modelleri, sağlıklı ve hasta birey ve ailesinden elde edilecek verilerin sistemli ve kapsamlı bir biçimde toplanıp değerlendirilmesine yardımcı olabilir (15). Hemşirelik bakım sürecinde model kullanımının diğer bir faydası da; girişimlerin geliştirilip test edilmesine olanak sağlamak, hasta bakım sonuçlarının bilimsel bir yapı içerisinde sunmak olabilir (16). Ayrıca sağlık profesyonelleri arasında koordinasyonu sağlayarak uygulamalar arasındaki farkın en aza inmesine yol açabilir (17). Literatürde hemşire araştırmacıların araştırma problemini sistematik bir çerçevede ele almak amacıyla kuram ve modellere yer verdikleri belirtilmektedir (16). Hemşirelikte sıklıkla kullanılan bazı kuram ve modeller; Roy'un Uyum Modeli, Peplau Kişilerarası İlişki Modeli, Orem Öz Bakım Eksikliği Hemşirelik Kuramı, Neuman'ın Sistemler Modeli'dir (17). Bu makalede de; myoma uteri nedeniyle histerektomi olan kadın hastanın, Marjory Gordon'un Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri (FSÖ) Bakım Modeli kapsamında ameliyat sonrası dönemde yaşadığı sorunlarının tanımlanması, bu modelin histerektomili hasta bakımına uyarlanması ve modele dayalı bakım yönetiminin sistematik bir şekilde açıklanması hedeflenmiştir. Bu nedenle çalışmamızın, jinekoloji alanında çalışan hemşirelere histerektomili hasta bakımını Gordon'un FSÖ Modeli doğrultusunda kapsamlı bir şekilde uygulamaları için örnek oluşturacağı düşünülmektedir.

Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri Modeli

Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri Modeli bireyin bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmesini sağlamak amacıyla Gordon

tarafından 1982'de geliştirilmiştir. Belirli bir zaman dilimindeki davranışların sırası şeklinde tanımlanan FSÖ hemşirelik süreci, klinik karar verme ve kritik düşünme üzerinde durmaktadır. Bu model, bireyin gereksinimlerini birbiri ile ilişkili fonksiyonel alanlarda incelemekte, verilerin doğru, objektif ve eksiksiz toplanmasını ve analiz edilmesini kolaylaştırmaktadır. FSÖ Modeli ile birey/ailenin sadece sorunları ve sınırlılıkları değil, daha önceden gelişen sorunları yönelik baş etme stratejileri ve olumlu sağlık uygulamaları da belirlenebilmektedir (18). FSÖ Modeli, hasta ve ailesine standardize bir şekilde sunulan hemşirelik bakımında hemşirenin yerine getirmesi gereken rolleri tanımlanmakta ve kendi uygulamalarında bireysel sorumluluk almasını sağlamaktadır (18, 19). Ülkemizdeki literatürde kadın sağlığı alanında FSÖ modelinin kullanıldığı, sezeryan sonrası konu alan yalnızca bir çalışmaya ulaşılmıştır (22). Bireyleri kapsamlı bir şekilde biyo-psiko-sosyal boyutta ele alan bu model, bireylerin bakım gereksinimlerini 11 fonksiyonel alanda incelemektedir. Bu başlıklar; sağlığı algılama ve sağlık yönetimi, beslenme metabolik durum, boşaltım, aktivite-egzersiz, uyku-dinlenme, bilişsel-algısal, kendini algılama, rol ilişki, cinsellik-üreme, baş etme-stres toleransı, değer ve inançlar olarak sıralanmaktadır (20). Bu alanlar, sistematik ve standardize edilmiş bilgi toplama yaklaşımı ve hemşirelik bakış açısı ile bilginin analiz edilmesini olanaklı kılmaktadır (21).

Marjory Gordon'un FSÖ Modeli'ndeki Örüntü Basamakları:

- Sağlığı algılama-sağlığın yönetimi: Bireyin sağlık, hastalık, iyilik halini nasıl algıladığını ve bunları nasıl yönettiğini tanımlar.
- Beslenme şekli ve metabolik durumu: Bireyin metabolik gereksinimleri ile ilişkili olarak yeme, içme ve tüketimini tanımlar (19, 22).
- Boşaltım şekli: Bireyin mesane, barsak, cilt yoluyla sekresyon biçimini tanımlar (19).
- Aktivite-egzersiz şekli: Bireyin yaptığı aktiviteleri, egzersizleri, boş zamanını nasıl değerlendirdiğini ve eğlence örüntüsünü tanımlar (15, 19).
- Uyku-dinlenme şekli: Bireyin uyku, dinlenme ve gevşeme biçimini tanımlar.
- Bilişsel-algısal durum: Bireyin duyuşsal, bilişsel ve algısal durumu tanımlar. Aynı zamanda görme, işitme, koklama, tatma ile ilgili yapıları ve süreçleri içerir (15).
- Kendini algılama-benlik kavramı: Bireyin benlik kavramı, benlik saygısı, kendi üzerinde kontrolü, kendine verdiği değer, beden imgesini ve duygusal durumunu tanımlar (19, 23).
- Rol-ilişki: Bireyin üstlendiği rolleri ve rol ilişkilerini tanımlar.
- Cinsellik ve üreme: Bireyin üreme örüntüsünü, cinsellikle ilgili doyum/doyumsuzluğunu içerir (23).
- Baş etme-stres toleransı: Bireyin stresle nasıl baş ettiğini ve stresi idare etmedeki etkililiğini tanımlar (15).
- Değer-inanç: Bireyin değerlerine, kararlarına ve inançlarına rehberlik eden amaçlarla ilgili örüntüleri tanımlar (23).

Olgu Sunumu

Evli, ilkokul mezunu, ev hanımı, iki çocuk sahibi, 49 yaşında, sosyal güvencesi olan hasta L.Ç., anormal uterin kanama, büyüyen myoma uterinin karın ve kasık bölgesinde yaratmış olduğu ağrı ve son zamanlarda sık idrara gitme şikayeti ile jinekoloji polikliniğine başvurdu. Yapılan tanı ve tetkikler sonucunda myoma uteri tanısı konuldu ve jinekoloji kliniğine TAH-BSO ameliyatı için yatırıldı.

Hasta, üç yıl önce hipotiroidi tanısı almış ve bu nedenle günde bir kez 100 mg'lık levotiroksin sodyum kullanmaktaydı. Aynı zamanda hipertansiyon tanısı nedeniyle günde 50 mg atenolol +12,5 mg klortalidon tedavisi alan hasta, hipertansiyon tanısının ne zaman konulduğunu hatırlamamaktaydı. Geçirilmiş kalça protezi ameliyatı bulunmakta olup, herhangi bir besine veya ilaca karşı alerjisi yoktu.

Hastaya 14 Mayıs 2019 tarihinde Total Abdominal Histerektomi (TAH) + Bilateral Salpingo Oofektomi (BSO) ameliyatı uygulandı. Ameliyat sonrası dönemde mevcut olan tedavisine; diklofenak sodyum (75 mg İntramüsküler), parasetamol (1000 mg İntravenöz), enoksaparin sodyum (100 Subkutan), sefazolin sodyum (1000 mg İntravenöz), [serum ringer laktat (kalsiyum klorür + potasyumklorür + sodyumklorür + sodyumlaktat)1000cc İntravenöz], isolyte [kalsiyumklorür + magnezyumklorür + potasyumklorür + sodyumasetatridhidrat + sodyumklorür + sodyumsitratdihidrat (1000 ml İntravenöz) tedavileri eklendi. Ameliyat sonrası birinci günde abdominal bölgede insizyon hattına yakın dreni bulunmaktaydı.

Hastanın çalışma için bilgileri alınmadan önce yapılan olgu sunumu hakkında kısa bir bilgi verildi, varsa soruları cevaplandırıldı ve çalışmaya katılımına kabulünü bildiren yazılı onamı alındı.

Gordon'un Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri Modeline Göre Olgunun Tanılanması ve Değerlendirilmesi

1. Sağlığı Algılama-Sağlığın Yönetimi

L.Ç.'nin ameliyat öncesi dönemde vital bulguları; solunum sayısı 22 dk, nabız sayısı 89/dk, sistolik/diastolik kan basıncı ortalama 130/80 mmHg ve kulaktan/alından temassız ateş ölçer ile ölçülen vücut iç sıcaklığı 37,2°C belirlendi. Ek hastalık olarak hipertansiyon ve hipotiroidisi olan hastanın ameliyat deneyimi olarak sadece kalça protezi ameliyatı olduğu kayıt edildi. Jinekolojik açıdan son iki yıldır yoğun ara kanamalarının olduğunu ifade etti. Histerektomi ameliyatı olmadan önce 15 günde bir, 10 gün süren yoğun ara kanamaları ile şiddetli kasık ve karın ağrıların olduğunu, sık sık idrara gittiğini bu şikayetlerin de hayatını olumsuz yönde etkilediğini dile getirdi. Tüm bu bireysel sağlığı ile ilgili yaşadığı şikayetlerine rağmen, L.Ç.'nin ameliyat öncesi ve sonrası dönemde olumlu bir sağlık algısının ve yönetiminin olduğu belirlendi. L.Ç. herhangi bir sağlık problemi yaşadığında doktora hemen başvurduğunu, yaşanan hastalık belirtilerine yönelik alternatif yöntemlere başvurmadığını ifade etti. Ameliyat sonrası dönemde vital bulguları kontrol edildiğinde; solunum sayısı 22/dk, nabız sayısı 82/dk, sistolik/diastolik kan basıncı 130/80 mmHg ve kulaktan / alından temassız ateş ölçer ile ölçülen vücut iç sıcaklığı 37,1°C olarak tespit

edildi. Ameliyat sonrası birinci günde hasta ağrı yaşamasına rağmen sağlığını orta düzeyde algıladığını belirtti. L.Ç. "Ameliyat öncesi kanamalarım vardı, ağrım vardı karnımda. Sık sık idrara çıkıyordum. Kabızlık yapıyordu. Şimdi rahat edeceğime inanıyorum, mutlu olacağıma inanıyorum. İyi olacağım inşallah. Şimdi ağrım var ama o ameliyat ağrısı geçecektir..." şeklinde sağlık algı ve yönetimini ifade etti.

Ağrı, histerektomi ameliyatı sonrası sağlık algısını ve yönetimini etkileyebilir. Hemşire olarak L.Ç.'nin ağrısını değerlendirdiğimizde vizüel analog ağrı skalasına göre insizyon yerinin ağrı derecesi 5 olarak belirlendi. Bu nedenle hemşirelik bakım sürecinin içerisinde hastanın "ağrı" sorununa yer verildi. Hemşirelik tanısı 1: Akut ağrı Beklenen sonuç: Ağrının giderilmesi ve hastanın ağrı derecesinde azalma olduğunu belirterek fizyolojik gereksinimlerini yerine getirebilmesidir. Hemşirelik girişimleri: Ameliyat sonrası birinci günden itibaren akut ağrı tanısı konulan L.Ç. ye öncelik sırasına göre planlanan ve uygulanan hemşirelik girişimleri; hastanın ağrısının yeri, niteliği ve şiddetinin düzenli aralıklarla değerlendirilmesi, ağrısını azaltan/arttıran nedenlerin sorgulanması, ağrı sırasında dikkati dağıtma yöntemlerin öğretilmesi (ritmik nefes alma, kendi kendine sayı sayma, ameliyat bölgesini bir yastıkla destekleme vb.), gün boyu dinlenme periyotları oluşturulması, gürültüsüz ortam ve uyku olanağı sağlanması, kontrandike değilse ağrı kontrolü için farmakolojik olmayan yöntemlerin (pozisyon değiştirme, sıcak-soğuk uygulama, masaj vb.) uygulanması, erken ayağa kalkması için teşvik edilmesi, günlük düzenli yürüyüş yapmasının sağlanması, hastanın şişkinliğinin giderilmesi için bağırsak boşaltımında egzersizin öneminin anlatılması, doktor istemine göre uygun analjezik tedavinin uygulanması ve sonuçlarının değerlendirilmesidir (24, 25).

2. Beslenme-Metabolik Durum

Hastanın ağırlığı 76 kg olarak ölçüldü. Beden kitle indeksi 28,6 olup, fazla kilolu kategorisinde olan bir hastaydı. Hasta ameliyat öncesi dönemde normalde günde 2 öğün yemek yediğini ifade etti. Ameliyat sonrası birinci günde L.Ç. katı beslenmeye geçmemiş olup, yalnızca sıvı diyet ile beslendi. Diyetinde katı beslenmeye geçince tuz kısıtlaması yapıldı. Ciltte abdominal bölgede sütur hattı mevcut olup, perineal ve abdominal bölgede ödem, kaşıntı ve ısı artışı yoktu. Dren takibi yapıldı. Tırnaklarında ve saçında bir sorun görülmedi. L.Ç.'nin tam kan ve rutin biyokimyasal tablosu değerlendirildiğinde normal olduğu saptandı. Bu kapsamda, hasta L.Ç.'nin beslenme ve metabolik durumuna ilişkin "deri bütünlüğünde bozulma ve enfeksiyon riski" hemşirelik tanılarının uygun olacağı değerlendirildi. Hemşirelik tanısı 2: Deri bütünlüğünde bozulma Beklenen sonuç: Bozulan deri bütünlüğündeki hasarın azaltılması ve hasarın giderilmesidir. Hemşirelik girişimleri: Deri bütünlüğünde bozulma tanısı konulan L.Ç. ye uygulanması planlanan ve uygulanan hemşirelik girişimleri; hastanın deri bütünlüğünün ve hasarlı bölgenin tanımlanması (kızarıklık, akıntı, kötü koku, ekimoz, ödemin olması gibi), deri bütünlüğünü bozan faktörler varsa kızarıklık, kötü kokulu akıntı, ödem, yara yerinde ayrılma belirtilerinin takibini sağlama, yeterli sıvı alımının sağlanması, düzenli olarak beslenmesi, günlük kilo

takibi yapılması, hastanın pozisyon değişiminin sağlanması, serum albümin düzeyinin kontrol edilmesi, hasta ve ailesine deri bütünlüğünün korunmasına yönelik bilgi verilmesidir (24). Hemşirelik tanısı 3: Enfeksiyon riski Beklenen sonuç: Enfeksiyon oluşmaması, hastanın enfeksiyon ile ilgili risk faktörlerini bilmesi ve hastanın enfeksiyondan korunmak için uygun önlemleri aldığını göstermesidir. Hemşirelik girişimleri: Enfeksiyon riski tanısı konulan L.Ç. ye uygulanması planlanan ve uygulanan hemşirelik girişimleri; Enfeksiyona ilişkin risk faktörlerini (obezite, abdominal insizyon ve dren ve intravenöz katater varlığı gibi) değerlendirilmesi, enfeksiyonun klinik belirtilerinin gözlenmesi, dren giriş alanının ve yara yerinin enfeksiyon belirtileri açısından incelenmesi, yeterli sıvı ve besin alımının takibinin yapılması, cildin akıntı ve sıcaklık artışı bakımından gözlenmesi, gereksiz invaziv girişim yapılmaması, lökosit değerinin takip edilmesi, ziyaretçilerin ve hastane personelinin hastayla temastan önce ellerinin yıkanmasının sağlanması, hasta ve ailesine enfeksiyon belirtileri ve korunma yollarının öğretilmesi, vücut hijyenine önem verilmesi, insizyon bölgesinin pansumanının aseptik şartlarda yapılması, yaşam bulgularının takip edilmesi ve uygun bir şekilde kaydedilmesidir (24 ,25).

3. Boşaltım

Ameliyat sonrası birinci günde olan hasta L.Ç. günde 3-4 kez idrarını yaptığını ancak gaita ve gaz çıkışının henüz olmadığını ifade etti. Hemşirelik tanısı 4: Konstipasyon riski Beklenen sonuç: Hastanın bağırsak seslerinin yeterli olması ve günde bir kez gaita çıkışının olmasıdır. Hemşirelik girişimleri: Konstipasyon riski tanısı konulan L.Ç. ye uygulanması planlanan ve uygulanan hemşirelik girişimleri; hastanın dengeli beslenmesinin sağlanması, günlük yeterli sıvının alınması, katı beslenmeye geçildiğinde posalı besinlerin diyetle eklenmesinin sağlanması, düzenli egzersiz ve mobilizasyonun sağlanması ve dışkılama alışkanlıklarının belirlenmesi şeklinde sıralanmalıdır. Defekasyon ihtiyacı geldiğinde ertelememesi, defekasyon sırasında şiddetli ve sürekli ıkınmadan kaçınması gerektiği konusunda da bilgilendirilme yapılmalıdır (24, 25).

4. Aktivite-Egzersiz

Ameliyattan 6 saat sonra mobilize edilen L.Ç. nin, yatak içerisinde dönerken ve yataktan kalkarken yardıma ihtiyacının olduğu gözlemlendi. Günlük yaşam aktivitelerinde yarı bağımlı durumda olduğu değerlendirildi. Düşme riski ve aktivite intoleransı tanıları belirlenen hastaya aşağıda belirtilen uygulamalar planlandı.

Hemşirelik tanısı 5: Aktivite intoleransı Beklenen sonuç: Hastanın aktivite düzeyinin ve günlük yaşam aktivitelerini yapmadaki bağımsızlığının artırılmasıdır. Hemşirelik girişimleri: Aktivite intoleransı tanısı konulan L.Ç. ye uygulanması planlanan ve uygulanan hemşirelik girişimleri; hastanın dinlenme halindeyken ve aktiviteden hemen sonraki yaşam bulgularının değerlendirilmesi, günlük yaşam aktivitelerini sürdürmede yardımcı olunması, yatak içi aktif-pasif ROM egzersizlerinin yaptırılması, yavaş ve kısa süreli aktiviteler yapılması, dinlenme periyotları ayarlanması ve aktivitenin yavaş yavaş artırılmasıdır (24).

5. Uyku-Dinlenme

L.Ç. ameliyattan sonra ağrılarına rağmen uyku problemi yaşamadığını, rahat uyuduğunu ifade etti. L.Ç. nin ameliyat öncesi uyku düzeni değerlendirildiğinde; hastanın günde yaklaşık 9 saat uyumasına rağmen sık idrara çıkma şikayeti nedeniyle konforlu bir uyku düzeninin olmadığı belirlendi.

Bilişsel-algısal durum

Hasta L.Ç. nin zaman, kişi ve yer oryantasyonu vardı. İştih, tat alma, dokunma, koklama duyularında herhangi bir sorunu yoktu.

6. Kendini Algılama-Benlik Kavramı

L.Ç. hastalığını ve yapılan ameliyatı kabullendiğini, ameliyat sonrası dönemde yaşadığı şikayetlerin onun günlük rutinini bozduğunu ve bu dönemdeki tek amacının ağrı ve diğer şikayetlerini gidermek olduğunu belirtti. Hasta kendini algılama-benlik kavramına yönelik olarak; “Ameliyattan sonraki ilk günde ağrılarımдан ötürü rahatsızım ancak şikayetlerimin biteceğini biliyorum ve mutluyum. Rahmimin alınmış olması ile kadınlığının bittiğini düşünmüyorum. Kendimi yine sağlıklı bir kadın ve birey olarak görüyorum...” ifadesinde bulundu. Hastanın durumu ile ilgili olumlu benlik algısına sahip olduğu değerlendirildi.

7. Rol-İlişki

Hasta, rol ilişkisi kavramını açığa çıkarıcı şekilde “Ameliyat sonrası dönemde kendimle ilgili rol kaybı yaşamadım. İki oğlum var, güzel bir ailem var. Çocuklarımla, eşimle ve çevremlerle güzel iletişimim var. Yine aynı şekilde herkese güzel bakarım. Eşime, çocuklarıma, çevremle, aileme değer veririm...” ifadesinde bulundu.

8. Cinsellik-Üreme

L.Ç. ye cinsel yaşantısı ve eşinin histerektomi ameliyatına yönelik algı ve düşünceleri sorulduğunda; “Eşimle haftada bir iki kez birlikte olurduk ama kanamalarım ve rahatsızlığım olduğunda birlikte olmazdık, eşim bu durumu anlayışla karşıladı. Son iki ay karın ağrım arttı, sık sık idrara çıkıyordum ve kanamalarım beni çok rahatsız ediyordu. Bu nedenle en son iki ay önce birlikte olduk. Eşim bana bu süreçte çok destek oldu. Onunla ameliyat öncesi konuştuk ve benim sağlığımın her şeyden önemli olduğunu, ameliyat olmamı istediğini söyledi. Ameliyat sonrasında da cinsel hayatımızda bir değişiklik olmayacak. Bu konuda çok şanslıyım, eşim bana çok önem verir...” şeklinde ifade etti.

9. Baş Etme-Stres Toleransı

Hasta; “Ameliyat öncesi stresliydim. Acaba ameliyatta bana bir şey olur mu, ölür müyüm diye korkuyordum” şeklinde açıklama yaptı. Hayatında herhangi bir sorun ile karşılaştığında dua edip kitap okuduğunu, arkadaşlarına gittiğini; ameliyata girerken de dua ederek kendini telkin ettiğini belirtti. L.Ç. nin herhangi bir sorunla karşılaştığında etkili stres yönetimi ve aile desteği ile birlikte baş etme mekanizmasının olduğu değerlendirildi.

10. Değer-İnanç

Hasta L.Ç., yaşadığı hastalığın değer ve inançlarını etkilemediğini ifade etti.

Tartışma

Bu bölümde, myoma uteri nedeniyle histerektomi olan hastanın, ameliyat sonrası dönemde Marjory Gordon'un "Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri Bakım Modeli"nden yola çıkılarak belirlenen sorunların tartışılmasına yer verilmiştir. Histerektomi jinekolojide en sık uygulanan cerrahi prosedürlerin başında gelmektedir (3, 26). Özdemir ve Pasinlioğlu (27) yapmış oldukları çalışmada, histerektomi ameliyatı olan kadınların bir kısmının kadınlığının en önemli parçasını kaybettiği düşüncesine sahip olduğu, kadınlar için uterusun anlamının önemli bir yer tuttuğunu vurgulamıştır. Bu çalışmada ise; hastaya ameliyat sonrası dönemde uterusun çıkarılmasının kadınlık algısı için ne ifade ettiği sorulduğunda, hastanın bu konuda olumsuz duygu ve düşüncelerinin olmadığı değerlendirilmiştir. Bu sonuç literatüre paralellik göstermemektedir. Hasta L.Ç.nin ameliyat sonrası beden imgesinin veya kadınlık algısının olumsuz olmamasının, eş ve aile desteğinin yüksek olmasıyla ilişkili olabileceği kanısına varılmıştır.

Bu çalışmada hastanın ifadeleri doğrultusunda, ameliyat öncesi eşi ile cinsel yaşantılarına yönelik uyumlu bir birlikteliğinin olduğu değerlendirilmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde, histerektomi sonrası cinsel yaşamla ilgili sağlık personelinin eğitim ve danışmanlık yapmakta eksik olduğu vurgulanmaktadır (11, 28, 29). Bu nedenle hemşirelerin histerektomi ameliyatı geçirecek hastalarda operasyon öncesi ve sonrası cinsel yaşamları ve beklentileri üzerine konuşmalarına fırsat vermeleri önerilmektedir. L.Ç. geçirdiği operasyonu ve hastalığını kabullenmiş, fiziksel yaşadığı şikayetlerinin onun günlük rutinini bozmadığını ifade etmiştir. Hastanın genel olarak post-operatif dönemde fizyolojik gereksinimlerine yönelik yakınmalarının olduğu, rol-ilişkisi fonksiyonel alanına yönelik olumsuz bir düşüncesinin olmadığı saptanmıştır. Bu sonucun myoma uteri nedeniyle olan histerektomi ameliyatının jinekolojik kanser gibi ağır emosyonel yükünün ve yaşam kalitesini uzun dönem olumsuz etkilerini yaşamaması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle L.Ç.nin histerektominin uzun dönem etkilerine yönelik taburculuk eğitim gereksiniminin olacağı düşünülerek, eğitim planlanmıştır. Literatürde, histerektomi olan kadının hasta bakımında taburculuk eğitimi önemli bir yer tutmaktadır (14, 30).

Sonuç

Bu çalışmada TAH + BSO ameliyatı geçirmiş olan L.Ç.nin FSÖ Bakım Modeli'nden temellendirilen, bütüncül ve sistematize bir yaklaşım sunan, birçok hemşirelik tanısı ve sorun alanları içeren hemşirelik bakım planı örneği sunulmuştur. Bu doğrultuda FSÖ Bakım Modeli'nin histerektomili hasta bakım sürecinde kadını geniş bir bakış açısı ile değerlendirmeyi sağlaması nedeniyle, profesyonel sağlık bakımı sunmada yararlı ve etkin bir model olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmanın, kadın sağlığı alanında çalışan hemşirelere bu alanda örnek olacağı ve bu konudaki farkındalıklarını yükselteceği düşünülmektedir. Ülkemizde hemşirelik modelleri kullanılarak yapılabilecek çalışmaların arttırılması önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Aarts JMW, Nieboer TE, Johnson N, Tavender E, Garry R, Mol BWJ, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015;8:1-214.
2. Abay H, Kaplan S. Histerektomi sonrası cinsel sorunların değerlendirilmesinde Plıssıt Modelinin kullanılması. Uluslararası Hakemli Hemşirelik Araştırmaları Dergisi. 2017;11:184-200.
3. İşgüder ÇK, Doğru HY, Özsoy AZ, Çakmak B, Delibaş İB, Arıcı A, ve ark. Histerektomi materyallerinde histopatolojik tanıların değerlendirilmesi. Journal of Contemporary Medicine. 2016;6(2):87-91.
4. Walsh CA, Walsh SR, Tang TY, Slack M. Total abdominal hysterectomy versus total laparoscopic hysterectomy for benign disease: A meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009;144:3-7.
5. Çalışkan E. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2011-2017 tarihleri arasında total abdominal histerektomi operasyonu geçiren hastaların preoperatif ve postoperatif patoloji sonuçlarının uyumluluk açısından değerlendirilmesi [uzmanlık tezi]. Ankara, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2018.
6. Tazegül A, Acar A. Kliniğimizde gerçekleştirilen histerektomi olgularının klinik ve demografik özelliklerinin değerlendirilmesi. Selçuk Tıp Dergisi. 2010;26(1):19-22.
7. Karataş A, Albayrak M, Köse SA, Bıyık İ, Keskin F. Üniversite kliniğinde histerektomi olgularının değerlendirilmesi. Konuralp Tıp Dergisi. 2013;5(3):29-33.
8. Gökçe FGK. Hastanemizde 2008-2009 yıllarında gerçekleştirilen total abdominal histerektomi(TAH) + bilateralsalpingooferektomi(BSO)materyallerinin patolojik değerlendirmesi [tıpta uzmanlık tezi]. S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2009.
9. Okumuş F, Eryılmaz HY. Kadınlarda histerektomi sonrası cinsel fonksiyon. HEAD. 2007;4(2):5-8.
10. Hoffmann RL, Pinas I. Effects of hysterectomy on sexual function. Curr Sex Health Rep. 2014;6:244-51.
11. Peksoy S. Vajinal ve abdominal histerektomi sonrası kadınların cinsel işlev durumları ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi [yüksek lisans tezi]. Ankara Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2011.
12. Zindar Y. Histerektominin beden algısı, kadın cinselliği ve partner ilişkisine etkisinin Beden Algısı Ölçeği ve GolombokRust Cinsel Doyum Ölçeği ile değerlendirilmesi [uzmanlık tezi]. İstanbul, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi; 2018.
13. Yaman Ş, Ayaz S. The effect of education given before surgery on self-esteem and body image in women undergoing hysterectomy. Turk J Obstet Gynecol. 2015;12:211-4.
14. Taşkın L. Doğum ve kadın sağlığı hemşireliği. Ankara: Akademisyen Tıp; 2016.
15. Erbaş N, Demirel G. Kadın sağlığının değerlendirilmesinde

bir model: Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2016;5(2):84-91.

16. İnan FŞ, Üstün B, Bademli K. Türkiye’de kuram/modelde dayalı hemşirelik araştırmalarının incelenmesi. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi. 2013;16(2):132-9.

17. Zuhur Ş, Özpancar N. Türkiye’de kronik hastalık yönetiminde hemşirelik modellerinin kullanımı: sistematik derleme. Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi. 2017;19(2):57-74.

18. Gümüş AB, Şıpkın S, Keskin G. Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri Modeli ile bir huzurevinde yaşayan yaşlıların bakım gereksinimlerinin belirlenmesi. J Psychiatric Nurs. 2012;3(1):13-21.

19. Temel M. Depresyonla Baş Etmede Marjory Gordon ‘un Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri Modelinin Etkinliği [doktora tezi]. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2015.

20. Erbaş N. Sezaryan sonrası Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri Modeline göre verilen bakımda kadınların yaşadığı sorunlar ve hemşirelik tanılarının belirlenmesi. Türkiye Klinikleri J Nurs Sci. 2017;9(1):15-29.

21. Uysal N, Arslan GG, Yılmaz İ, Alp FY. Hemşirelik ikinci sınıf öğrencilerinin bakım planlarındaki hemşirelik tanıları ve verilerin analizi. Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2016;2(5):139-43.

22. Erbaş N. Sezaryan sonrası Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri Modeline göre yapılan evde bakımın annelerin postpartum sağlık durumuna etkisi [doktora tezi]. Cumhuriyet Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2013.

23. Türen S. Semptomatik kalp yetmezliği hastalarının hemşirelik bakımında Gordon’un Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri Modeli ve standart bakımın karşılaştırılması [doktora tezi]. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2017.

24. Erdemir F. Hemşirelik Tanıları El Kitabı. Ankara: Nobel Tıp; 2005.

25. Güner Ö, Kavlak O. Neuman Sistemler Modeline Göre endometrium kanserli hastanın bakımı: olgu sunumu. Balıkesir Sağlık Bil Derg. 2015;4(2):94-102.

26. Goktaş SB, Gün I, Yıldız T, Sakar MN, Caglayan S. The effect of total hysterectomy on sexual function and depression. Pak J Med Sci. 2015;31(3):700-5.

27. Özdemir F, Pasinlioğlu T. Histerektomi operasyonu geçiren kadınların histerektomi hakkında görüşlerinin belirlenmesi. Hemşirelikte Araştırma ve Geliştirme Dergisi. 2009;11(1):30-7.

28. Tuğut N, Gölbaşı Z. Cinselliğin değerlendirilmesi: hemşireler için öneriler ve klinik stratejiler. HEAD. 2014;11(2):59-64.

29. Bolsoy N, Kavlak O, Dağ H. Histerektomi operasyonu geçiren kadınların cinsel yaşamlarına yönelik bilgi gereksinimleri. Uluslararası Hakemli Hemşirelik Araştırmaları Dergisi. 2014;1(1):36-51.

30. Şirin A, Kavlak O. Kadın Sağlığı. İstanbul: Nobel Tıp; 2015.



Anoreksiya Nervosa ve Tıkınırcasına Yeme Bozukluğunu Bir Yıl Ara ile Yaşamak; Olgu Sunumu

Living Anorexia Nervosa and Binge Eating Disorder With One Year Period; Case Report

Neris Güven¹, Tuğçe Özlü², Emre Batuhan Kenger², Huriye Tümer², Can Ergün²

¹Bahçeşehir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü Öğrencisi, İstanbul, Türkiye.

²Bahçeşehir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye.

³Uzman Diyetisyen, İstanbul, Türkiye.

Özet

Amaç: Yeme bozukluklarındaki artışın kültürel değişim, artan batılılaşma ve sanayileşme, aile ilişkilerinin zayıflaması ve sosyal desteğin azalması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yemekleri ödül olarak görmeye başlamak tıkınırcasına yeme bozukluğunda (TYB) rol oynarken, anoreksiya nervozada (AN) ise besin ile korku ve kaygı ilişkilendirilmektedir.

Olgu: 23 yaşındaki kadın hasta, bir yıl içerisinde önce AN ardından TYB tanıları ile izlenmiş; psikofarmakolojik tedavi, bilişsel davranışçı terapi ve beslenme tedavisinin bir arada uygulandığı olgu sunulmuştur.

Sonuç: Bu vakanın takdiminde bireylerdeki farklı duyu durumlarının yeme bozukluklarına olan etkisi, damgalanma kavramı, beslenme tedavisi ve yeme bozukluklarında psikolojik tedavi yöntemlerinin önemi vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: Yeme Bozuklukları, Anoreksiya Nervosa, Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu.

Abstract

Objective: The increase in the prevalence of eating disorders is thought to be related to cultural change, increasing westernization and industrialization, weakening of family relations and decreasing social support. While increasing sensitivity to food and rewarding values plays a role in binge eating disorder, food and fear and anxiety are associated with anorexia nervosa.

Case: A 23-year-old female patient was diagnosed with anorexia nervosa followed by binge eating disorder in one year. Psychopharmacological treatment, cognitive behavioral therapy and nutritional therapy were applied together.

Conclusion: In this case report, the effects of individual emotional states on eating disorders, the concept of stigmatization, nutritional therapy and the importance of psychological treatment methods in eating disorders are emphasized.

Keywords: Eating Disorders, Anorexia Nervosa, Binge Eating Disorder.

Giriş

DSM-IV kriterlerine anoreksiya nervosa (AN); gereksinimlere göre enerji alımını kısıtlamanın bir sonucu olarak belirgin bir biçimde düşük vücut ağırlığına sahip olma, kilo almaktan korkma ve kilo almayı güçleştiren davranışlarda bulunma olarak tanımlanmaktadır. Tıkınırcasına yeme bozukluğu (TYB) ise; çoğu kişinin yiyebileceğinden daha fazla besini daha kısa bir zaman diliminde yeme ve yerken oto kontrolü kaybetme durumları ile karakterizedir. Tıkınırcasına yeme dönemlerinde; alışılanın üstünde bir hızla yeme, rahatsızlık verecek düzeyde tokluk hissedinceye kadar yeme, açlık hissi duymuyorken aşırı miktarlarda yeme, ne kadar yediğinden utandığı için yalnızken yeme, yemek sonrası kendinden tiksime ya da suçluluk duyma durumlarından en az üçü ya da daha fazlası yaşanmaktadır (1). AN, tedavi sonrası tekrarlanabilme olasılığı yüksek olan bir hastalıktır. Tedavide ağırlık artışı hayati bulguların düzelmesi için önem taşımakta olup, amaç sadece ağırlık kazanımı değildir. Hastalığın

tekrarının önlenmesi için yeterli ağırlık artışının sağlanmasından sonra psikoterapi devam ettirilmelidir (2). Yeme bozukluklarının tedavisinde, psikolog, diyetisyen ve yeme bozuklukları alanında uzman bir doktorun iş birliği önerilmektedir (3). Anoreksiya nervosa tedavisinde özellikle aile terapinin önemi vurgulanırken (4); TYB'nin tedavisinde ise antidepressan ve bilişsel davranışçı terapi (BDT) uygulamalarının yarar sağlayabileceği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Tıkınırcasına yeme bozukluğuna sahip olan bireylerde BDT en etkili tedavi olarak kabul edilmektedir (5). Bilişsel davranışçı terapi, psikolojik bozuklukların işlevsel olmayan bilişlerden kaynaklandığını ve düşünme örüntülerini daha mantıklı olanlarla değiştirmenin bozukluğun belirtilerini rahatlatacağını varsayar (6). Bu çalışmada kliniğimize başvuran tıkınırcasına yeme bozukluğuna sahip hastanın incelenmesi amaçlanmıştır. Sunulan olgu, tedavinin devamlılığının önemini ve alternatif tedavi yaklaşımlarını bir arada barındırdığı için yeme bozukluklarının değerlendirilmesi adına önem taşımaktadır.

DOI: 10.22312/sdusbed.660046
Müracaat tarihi / Received date: 16.12.2019

Kabul tarihi / Accepted date: 10.05.2020

ORCID: NG 0000-0003-0875-5494, TÖ 0000-0002-0139-676X, EBK 0000-0002-4761-6836,
HT 0000-0001-7199-4338, CE 0000-0001-5139-4407

Yazışma Adresi / Corresponding: Tuğçe Özlü,
Bahçeşehir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
İhlamur Yıldız Cad. No:8, 34353, İstanbul, Türkiye.
Tel: 0212 381 84 34
E-posta / E-mail: tugce.ozlu@hes.bau.edu.tr

Olgu Sunumu

Vakanın takdimi için hastadan sözlü onam alınmıştır. Vaka 23 yaşında, kadın, üniversite öğrencisiydi. Vaka, beslenme konusundaki endişeleriyle 2018 yılı başında diyetisyene başvurdu. Diyetisyene başvurduğu dönemde 39 kg; 170 cm (BKİ 13,4 kg/m²), olan hastanın AN olabileceğinden şüphelenen diyetisyeni, hastayı psikiyatriste yönlendirdi ve psikiyatristi tarafından yemek yeme tutumundaki bozukluklar ve fiziksel semptomlar değerlendirilerek AN teşhisi konuldu. Adölesan dönemin başlarından itibaren 42 kg civarlarında seyreden hasta, 2011-2018 yılları arasında menstrüel düzensizliklerle başlayan durumun, amenore ile sonuçlandığını söyledi. Anorektik dönem ile eş zamanlı olarak yaşadığı depresif duygu durumu nedeniyle psikiyatriste ve psikoloğa giden hasta, psikiyatrist önerisiyle kullanmaya başladığı antidepresan ilaç tedavisi (etken madde: isokarboksazid), psikoloğuyla uyguladığı psikoterapi seansları ve diyetisyenin verdiği diyet programıyla sağlığı için sorun teşkil etmeyecek kilo aralığına geldiğini belirtti. Yeme davranışıyla ilgili tutumunu değiştirmek isteyen psikoloğunun hızlı sonuç almak için bilişsel davranışçı terapiyi önerdiğini; ancak hasta kendisinin terapiyi tamamlamadan yurt dışına gittiğini anlattı. Yurt dışı seyahatlerinde hastanın arkadaşları ve ailesiyle olan iletişiminin azalmasının psikolojik durumunu olumsuz etkilediğini ve tıkanırmasına yeme davranışının başladığını belirtti. 60 kg'a ulaştıktan sonra tıkanırmasına yeme ataklarını kontrol edemeyen hasta, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'ne başvurarak, burada TYB teşhisi aldığını ve yatarak tedavi gördüğünü söyledi. Hastaya TYB tanısının konulmasında normalden daha fazla ve hızlı yemek tüketimi, yemek yerken oto kontrolünü kaybetmesi ve ani ağırlık artışı semptomları dikkate alınmıştı. Hasta 45 günlük hastane yatışını takiben 10 kg aldığını, depresif duygu durumunun ve yeme ataklarının artarak devam ettiğini belirtti. Taburcu edildikten sonra yeme ataklarının tekrarlamaya devam ettiğini söyledi.

Kilo almaktan şikâyetçi olan hasta 2019 yılında 92 kg, 31,8 kg/m² BKİ ile beslenmesini düzenleyebilmek için kliniğimize başvurdu. Hastanın aile geçmişi hakkında bilgi vermesi istendiğinde ailesini; "Aile üyelerim kemikleri sayılacak kadar zayıf" tabiriyle tanıttı. Hasta; özellikle annesinin sağlıklı yeme takıntısı olduğunu ve dışardan paketli gıdalar dâhil olmak üzere hiçbir yemek türünü yemediğini; onun yeme tutumunun tüm aileyi etkilediğini anlattı. Ailede genetik hastalık olmadığı; ancak anne ve babanın normal BKİ değerlerinin altında olduğu öğrenildi. Hasta, anorektik dönemde kendini sosyal çevreden tamamen soyutladığını, dışarıda yemek yiyemediği için, bir süre sonra evden çıkmadığını anlattı. Anorektik döneminde asla yemediği besinlerden bahsederken, karbonhidrattan özellikle uzak durduğunu hatta içinde şeker olduğu için meyve bile yemediğini söyledi.

Hastanın sağlığıyla ilgili parametreleri incelediğimizde, anorektik dönemden beri devam eden demir eksikliği anemisi gözlemlendi.

Son bir yıldır içinde bulunduğu süreçle birlikte hastanın sosyal fobiyi düşündüren belirtileri gözlemlendi. 2019 yılında

okula hiç gitmediğini; çünkü insanların onu tanımadığını ve bu durumdan rahatsız olduğunu söyledi.

Hasta beslenme kliniğimizde takip edilirken, ilk başvurduğu psikoloğundan farklı bir uzman ile psikoterapi sürecine yeniden başladı. Tıkanırmasına yeme atakları esnasında oto kontrolünü kaybettiğini; evde ne kadar paketli gıda varsa hepsini bitirdiğini söyledi. Yeme ataklarını tetikleyen durumlarını sordüğümüzde ise özellikle yalnız kalmak ve stres olduğunu anlattı. Hasta bu durumları psikoloğuna aktardığında, psikoloğu bilişsel davranışçı terapinin yarar sağlayabileceğini; ancak terapide devamlılık göstermesinin önemli olacağını anlattı. Hastaya psikoloğu ve diyetisyeni tarafından, hastanın anorektik dönem ve tıkanırmasına yeme dönemindeki bilinç düzeylerinin yanlış olduğu, hiçbir besinin tek başına ağırlık artışından sorumlu olmadığı anlatıldı. Ancak terapi uygulandığı sırada sosyal hayatında yaşadığı baskılardan dolayı bu durumu düzeltmek konusunda başarılı olamadı. Hastada duygusal yeme davranışını düşündüren belirtiler de gözlemlendi. Terapi esnasında fark ettiği en önemli durum, yeme ataklarının duygu durumu değişikliklerinden oldukça etkilendiği olmuştu. Negatif duygu durumlarının yeme ataklarını tetiklediğini ve bu süreçte üzüntü ve tiksinti duygularını sıklıkla yaşadığını anlattı. Tıkanırmasına yeme nöbetlerinin ailesinden ayrılıp öğrenci evine çıktığında artış gösterdiğini fark eden hasta, yalnız kaldığında ataklarının tetiklendiğinden bahsetti.

Kliniğimize bir aydan beri devam eden hastanın beslenmesi düzenlenirken; anorektik döneminde özellikle kaçındığı besinlere de yer vermeye çalışılırken; kendine beslenme konusunda kesin sınırlar koymaması gerektiği anlatıldı. Anorektik döneminde kendine yasak koyduğu besinlere, tıkanırmasına yeme ataklarında yöneldiği gözlemlenen hastadan, ilk seansta besin günlüğü tutması istendi ve diyet kısıtlamasına gidilmedi. İkinci seansa geldiğinde hastanın besin günlüğü incelendi, ataklara neden olan duygu durumlarına bakıldı, hastayla bu konularda görüşüldü. Atak döneminde yöneldiği besinlere bakıldığında paketli besinlerin ve karbonhidrat kaynaklarının ağırlıklı olduğu saptandı, bu durum dikkate alınarak düzenlenen diyet listesinde paketli besinler yerine, sağlıklı ancak sevebileceği karbonhidrat kaynakları eklendi. Atak dönemindeki tatlı tüketimini baskılamak için sütlü tatlılar yazıldı; makarna, patates gibi gıdalar ise listeden çıkarılmayarak; porsiyon kısıtlamasına gidildi. Uygulanan tedavi sonrası hastanın besin tüketim kayıtları incelendiğinde yeme ataklarının azaldığı, hastanın kilo vermeye başladığı görülmüştür. Hastanın tedavisine devam edilmektedir.

Tartışma

Sunulan vakada 23 yaşında olan kadın üniversite öğrencisinin bir yıl içerisinde yaşamış olduğu AN ve TYB olmak üzere yeme bozukluklarının etiyolojisi ve tedavi yöntemleri incelenmiştir. AN tedavisinde kullanılabilen aile terapisindeki temel amaç; yeme bozukluğu olan birey ve ailesinin bir araya gelerek iletişim kurmasına yardımcı olmaktır. Aile üyeleri birbirinden etkilenmekte olup; ailedeki bir bireyin davranışındaki değişiklik diğer aile üyelerinin davranış değişikliğini de

etkilemektedir (7). Bu vakada ailede gözlenen aşırı zayıflık ve yeme tutumundaki bozukluk, aile terapisinin uygulanması gerekliliğini düşündürmektedir. Bireyin duygusal düzensizlik durumunun yeme bozukluklarıyla ilişkili olduğu konusunda artan kanıtlar da mevcuttur (8). Olumlu veya olumsuz duygusal uyaranların yeme davranışı değişikliklerine yol açtığı bilinmektedir (9). Farklı duygular ile gıda alımı arasındaki ilişki araştırılmış; insanların olumlu duygular varlığında sağlıklı, olumsuz duygular varlığında sağlıksız gıdaları tüketme eğiliminde olduğu saptanmıştır (10). Sunulan olguda gözlemlenen TYB ataklarının olumsuz duygular ile arttığı ve ataklar esnasında sadece sağlıksız atıştırılmalıklara yöneldiği görülmüştür. Bu vaka için yalnız kalmanın getirdiği üzüntü, TYB'ye eşlik eden depresif duygu durumu tetiklemiştir, bu da atakların sıklığını artırmıştır. Akranları tarafından maruz kaldığı baskı ve damgalanma da atakları artırır niteliktedir. Araştırmalar ağırlık damgalamasının obezite ve TYB ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ağırlık damgalaması uyumsuz yeme davranışları ve yeme bozuklukları için bir risk faktörüdür. Klinik çalışmalar TYB olan hastaların kontrollere göre daha fazla ağırlık damgalamasına maruz kaldıklarını göstermektedir (10).

Tıkanırcasına yeme bozukluğunda, hastalarda tatmin güçlüğü nedeniyle çok hızlı yemek yeme durumu görülmektedir. Yeme davranışı bozuk olan bu hastalarda, yiyecekler tıkanırcasına yeme ataklarına neden olan tuzaklar olarak tanımlanır. Bu besinleri olabildiğince tüketmemeyi tercih eden hastaların, besinlerle tekrar tanıştırılması ve düzenli aralıklarla, kontrollü miktarlarda tüketimlerine izin verilmesi tedaviye yardımcı olabilmektedir (11). Kliniğimize başvuran vakamızın beslenmesini düzenlerken, anorektik döneminde özellikle kaçındığı besin öğelerini diyetine eklemek için çaba göstermemiz de bu durumu destekler niteliktedir.

Sonuç

Yeme bozukluklarında, psikiyatri ve beslenme uzmanının yer aldığı multidisipliner tedavi yaklaşımı hastaya yardımcı olabilmektedir; yeme bozukluklarının tedavisinde beslenme ile eş zamanlı olarak psikoterapi vazgeçilmezdir (12).

Kaynaklar

1. Cautionary Statement for Forensic Use of DSM-5. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Internet]. American Psychiatric Association; 2013 [cited 2020 Feb 4]. (DSM Library). Available from: <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.books.9780890425596.CautionaryStatement>.
2. Öztürk MO. Ruhsal Etkene Bağlı olan Fizyolojik İşlev ya da Yapı Bozuklukları. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları 10. Basım, Ankara 2004;471-489.
3. Agency for Healthcare Research and Quality. Management and Outcomes of Binge-Eating Disorder. Comparative Effectiveness Review. 2015;1-33.
4. Pasi P, Pauli D. Systemic Treatment of Eating Disorders. Praxis. 2019;108(14):905-910.
5. Grilo CM. Psychological and Behavioral Treatments for Binge-Eating Disorder. The Journal of clinical psychiatry. 2017;78:20-24.
6. Ciccarelli SK, White JN. Psychology. Londra: Pearson; 2016. p.607-608.
7. Mor A. Family Therapy in the Treatment of Eating Disorders. Canadian Journal of Family and Youth. 2019;11(1):420-440.
8. Rotella F, Mannucci E, Gemignani S, Lazzaretti L, Fioravanti G, Ricca V. (2018). Emotional eating and temperamental traits in Eating Disorders: A dimensional approach. Psychiatry research. 2018;264:1-8.
9. Evers C, Dingemans A, Junghans AF, Boevé A. Feeling bad or feeling good, does emotion affect your consumption of food? A meta-analysis of the experimental evidence. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2018;92:195-208.
10. Tayfur, M. Beslenme ve Diyetetik Güncel Konular-8. Ankara; Hatiboğlu Yayınları; 2019. p. 17-18.
11. Alphan E. Hastalıklarda Beslenme Tedavisi. Ankara; Hatiboğlu Yayınları; 2017. p. 305-340.
12. Wenzel A. Basic strategies of cognitive behavioral therapy. Psychiatric Clinics. 2017;40(4): 597-609.



Yetersiz Biyopsi Sonrası Yanlış Yorumlanan Ameloblastik Fibro-Odontoma Vakası: Olgu Sunumu

Ameloblastic Fibro-Odontoma Misinterpreted After Insufficient Biopsy: A Case Report

Muhammed Yusuf Kurt¹, Bilal Ege¹, Ayşe Gül Örmeci²

¹Adıyaman Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Adıyaman, Türkiye.

²Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, Adıyaman, Türkiye.

Özet

Amaç: Ameloblastik fibro-odontoma (AFO) epitelyal ve mezenşimal hücrelerin proliferasyonu sonucu oluşan, nadir görülen, iyi huylu odontojenik bir tümördür. Genellikle çocuklarda görülür ve asemptomatik seyirlidir. Sunduğumuz olguda ise eksik biyopsi sonucu yanlış teşhis konulan AFO vakası sunulmakta ve lezyonun histopatolojik olarak ayırıcı teşhisinde biyopsi örneklerinin eksiksiz alınmasının önemi vurgulanmaktadır.

Olgu: Sağ mandibular posterior bölgesinde geçmeyen şişlik şikayetiyle kliniğimize başvuran 9 yaşındaki erkek hastada öncelikle biyopsi yapılmasına karar verildi ve ardından kitlenin teşhisi Ameloblastik Fibroma (AF) olarak konuldu. Ancak lezyonun cerrahi eksizyonu sonucu yapılan ikinci histopatolojik incelemede kitlenin AFO olduğu rapore edildi. Hastanın postoperatif dönemde yapılan kontrollerinde ise iyileşmenin sorunsuz olduğu görüldü ve herhangi bir nüksle karşılaşılmadı.

Sonuç: AFO'nun literatürde odontomanın farklı bir safhası mı yoksa farklı bir patoloji mi olduğu konusunda tartışmalar bulunmaktadır. Kesin teşhis için histopatolojik incelemenin dikkatle yapılması gerekmektedir. Ancak biyopsi kesitlerinin eksiksiz olması vakamızda karşılaştığımız gibi histopatolojik açıdan yanlış yorumlamaların önüne geçecektir.

Anahtar kelimeler: Ameoblastik Fibroma, Ameoblastik Fibro-Odontoma, Histopatolojik İnceleme, Biyopsi.

Abstract

Objective: Ameloblastic fibro-odontoma (AFO) is a rare benign odontogenic tumor caused by proliferation of epithelial and mesenchymal cells. It is generally seen in children and has an asymptomatic course. In our case, the case of AFO which was misdiagnosed as a result of incomplete biopsy is presented and in the histopathological differential diagnosis of the lesion, the importance of taking biopsy samples completely is emphasized.

Case: A 9-year-old male patient who applied to our clinic with a complaint of swelling that did not pass in the right mandibular posterior region was decided to take a biopsy first, and then the diagnosis of the mass was made as Ameloblastic Fibroma (AF). However, in the second histopathological examination performed as a result of surgical excision of the lesion, the mass was reported to be AFO. In the patient's postoperative controls, healing was observed to be smooth and no recurrence was encountered.

Conclusion: There are also discussions in the literature about whether AFO is a different stage of odontoma or a different pathology. Histopathological examination should be done carefully for a definitive diagnosis. However, as in our case, biopsy sections should be performed completely to prevent histopathological misinterpretations.

Keywords: Ameoblastic Fibroma, Ameoblastic Fibro-Odontoma, Histopathological Examination, Biopsy.

Giriş

Ameloblastik fibro-odontoma (AFO) ilk kez 1972 yılında tanımlanmış olup tüm odontojenik tümörlerin yaklaşık olarak %1-3'ünü oluşturmaktadır (1). Daha önceleri agresif özelliğiyle bilinen ameloblastik-odontoma (odontoameloblastoma) ile karıştırılan AFO, 2005 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından, ektomezenşimal dokuya gömülmüş odontojenik epitelden kaynağını alan bir neoplazm olarak tanımlanmıştır (2). Kitlenin gelişiminde hem epitelyal hem de mezenşimal hücrelerin proliferasyonu etki göstermektedir. Bu nedenle tümör ektomezenşimal odontojenik tümörler sınıfında bulunmaktadır.

AFO iyi kapsüllü, yavaş büyüyerek genişleyen ancak nadir görülen bir tümördür (2). Genellikle vakaların %90'ından fazlası yaşamın ilk iki dekadında ve erkeklerde teşhis edilir (3, 4). Hastalar genellikle mandibular veya maksillar posterior bölgenin ağrısız şişliği ile başvururlar. AFO gibi mikst odontojenik tümörlerin bileşenleri genellikle histolojik olarak diğer odontojenik tümörlerden olan ameloblastoma, adenomatoid odontojenik tümör ve ameloblastik fibromaya benzerlik göstermektedir (5). Ayrıca mikst odontojenik tümörler kalsifiye odontojenik kist veya kalsifiye epitelyal odontojenik tümöre benzer özellikler gösterir.

AFO'nun ayırıcı teşhisi, uygulanacak tedavi metodları, hasta takibi ve olası nüksler açısından önem arz etmektedir. Benzer bir durum AFO ile histolojik olarak aynı sınıflamada olan ve klinik açıdan benzer özelliklere sahip diğer tümörler açısından da geçerlidir. Bu kitlelerden en iyi bilineni ve AFO ile aynı alt sınıflama grubunda bulunan ameloblastik fibroma (AF)'dir.

Bu çalışmada rutin muayene amacıyla tarafımıza başvuran ve çenesindeki şişlik nedeniyle opere edilen, insizyonel biyopside ameloblastik fibroma ön tanısı alan ancak takiben yapılan eksizyonel biyopsi ile kesin tanının AFO olduğu anlaşılan olgu sunumu güncel literatür bilgisi dahilinde ele alınacaktır.

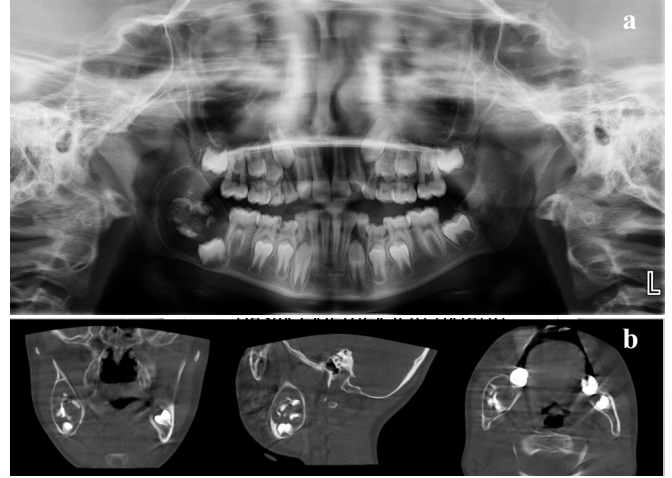
Olgu Sunumu

9 yaşında erkek hasta sağ alt çenesinde şişlik şikayetiyle kliniğimize ebeveyni eşliğinde başvurdu. Alınan anamnezde lezyonun ağrı yapmadığı ve hastanın lezyonun ne kadar süredir var olduğunu bilmediği ancak son iki hafta içerisinde çenesindeki şişlikten dolayı durumu fark ettiği öğrenildi. Tıbbi anamnezde hastanın ayrıca sistemik olarak sağlıklı olduğu, ailesel bir hastalığı bulunmadığı, herhangi bir ilaç kullanmadığı öğrenildi.

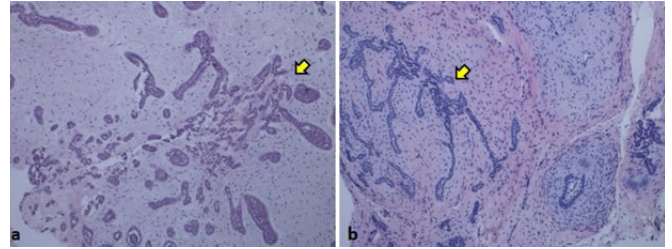
Hastanın ekstraoral muayenesinde herhangi bir anormal durum, patoloji ve servikal lenfadenopatisi bulunmamaktaydı. İntraoral klinik muayenesinde de çiğneme zorluk, parestezi ve akıntı şikayeti yoktu. Ancak sağ posterior mandibulada gözle görülebilir boyutta bir şişlik-ekspansiyon olduğu görüldü. Dişetlerinin hiperemik ağız hijyeninin yetersiz olduğu görüldü (Şekil 1). Radyografik incelemede panoramik grafide ilgili bölgede ikinci molar diş germini bazis mandibulaya ekspanse etmiş, ön-arka yönde korpus mandibulada birinci molar dişin distalinden başlayıp ramus mandibulaya kadar devam eden keskin radyopak sınırlı, içerisinde üçüncü molar dişin germi de dahil olmak üzere radyopak görünümde düzensiz karakterde çok sayıda kitlenin bulunduğu radyolüsent görünümlü kitle görüldü (Şekil 2a). Takiben alınan CBCT alındığında lezyonun koronal kesitte laterale ve mediale ekspansiyon yaptığı, kortikal sınırdan yer yer perforasyon alanlarının olduğu görüldü (Şekil 2b).



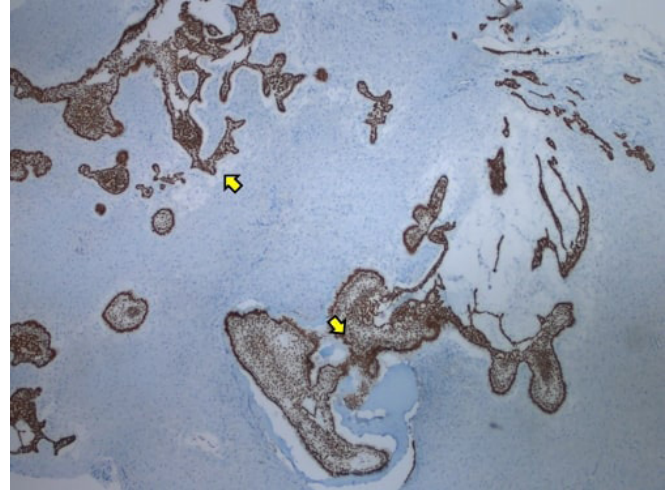
Şekil 1. Preoperatif ağız içi görünümü



Şekil 2. a. Preoperatif panoramik radyografi görüntüsü, b. Preoperatif dental tomografi görüntüsü



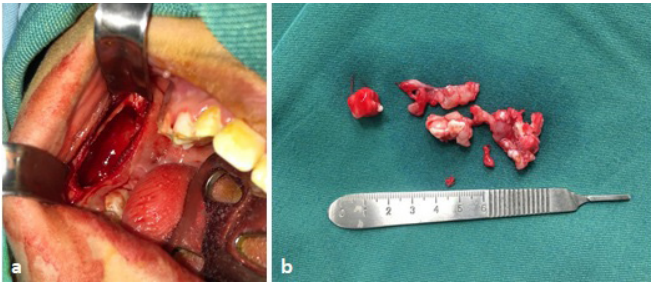
Şekil 3. a, b. İnsizyonel biyopsi sonucu kitlenin histopatolojik incelemesi (Hemotoksilen eozin, x100; ok işareti: odontojenik epitel)



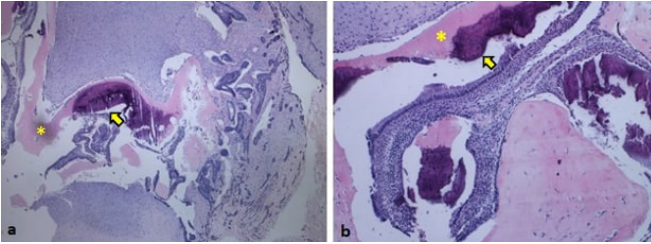
Şekil 4. Kitlenin immünohistokimyasal analiz sonucu görüntüsü (ok işareti: odontojenik epitelde immünohistokimyasal p63 boyanması)

Hastada lokal anestezi altında öncelikle biyopsi yapılması planlandı. Gerekli bilgilendirmeden sonra hasta ebeveyninden onay alınmasını takiben hastada insizyonel biyopsi yapılarak patoloji anabilim dalına gönderildi. İnsizyonel biyopsi örneğinin incelenmesinde fibrokollojenize stromada, kordlar ve kümeler halinde gelişim gösteren, dental papillaya benzeyen odontojenik epitel izlendi (Şekil 3a, b). Epitelde immünohistokimyasal p63 ile boyanma gözlemlendi (Şekil 4). Kalsifiye komponent izlenmedi. Histopatolojik bulgular ameloblastik fibroma lehine değerlendirildi. Yapılan inceleme sonucu kitlenin içerisindeki radyopak materyalden

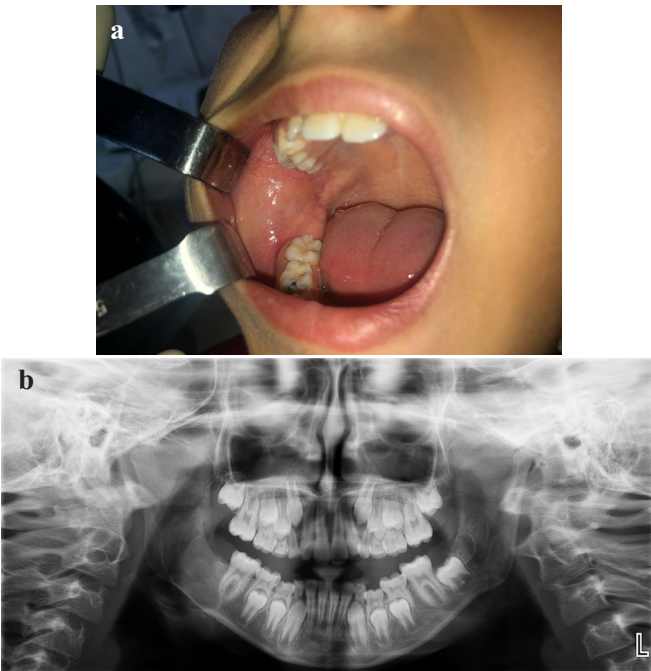
dolayı patolojla vakanın durumu tekrar konsülte edilerek hastanın tedavisine devam edildi. Takiben genel anestezi altında inferior alveolar siniri koruyacak şekilde kitlenin total eksizyon ve küretajı yapıldı (Şekil 5a, b). Eksizyon materyalinin histopatolojik incelenmesinde ise bu bulgulara ek olarak dentin ve mine izlendi (Şekil 6a, b). Bu histolojik bulgular nedeniyle ameloblastik fibro-odontoma tanısı konuldu. Hasta operasyondan iki gün sonra öneriler ve medikal tedavi verilerek taburcu edildi. Postoperatif 6.ay kontrolünde herhangi bir sorun görülmedi, yumuşak doku iyileşmesinin sorunsuz olduğu (Şekil 7a); defekt içi kemik iyileşmesinin ise devam etmekte olduğu gözlemlendi (Şekil 7b). Hastanın halen düzenli klinik ve radyografik takipleri yapılmaktadır.



Şekil 5. a, b. Cerrahi sonrası ağız içi görünüm ve eksize edilen kile



Şekil 6. a, b. Eksizyonel biyopsi sonucu kitlenin histopatolojik incelemesi (Hemotoksilen eozin, x40,x100; ok işareti: mine, yıldız işareti: dentin)



Şekil 7. a. Postoperatif dönemde yara yerinin ağız içinde görünümü, b. Postoperatif dönemde yara yerinin radyografik açıdan görünümü

Tartışma

Tüm odontojenik tümörlerin yaklaşık %1-3'ünü oluşturan AFO, nadir görülen odontojenik lezyonlardan birisi olarak kabul edilmektedir (1). 2017 yılında yapılan bu konuyla ilgili sistematik bir derlemede literatürdeki 137 çalışmada toplam AFO vaka sayısının 215 olduğu bildirilmektedir (6).

Literatürde AFO'nun sınıflandırılması konusunda araştırmacılar arasında farklı görüşler bulunmaktadır. AFO, AF ve odontomayı da içeren iyi huylu mikks lezyon kategorisine aittir (7). Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün yaptığı son tanıma göre de AFO, hem AF'nin hem de kompleks odontomanın özelliklerini gösteren iyi huylu bir tümördür (2). Lezyonun karakteristiğinin neoplazm veya hamartom özellikte olup olmaması en önemli fikir ayrılığıdır. Philipsen ve ark. ile Slootweg, AFO'nun hamartomatoz bir doğaya sahip olduğunu, AF'nin ise neoplastik bir yapıda olduğunu savunurken (8, 9); Oghli ve ark. ise AFO'nun olgunlaşmamış kompleks odontomdan histolojik olarak ayırt edilemeyeceğini belirtmiştir (10). WHO sınıflandırmasında ise AF, AFO ve kompleks odontoma farklı patolojiler olarak kabul edilmektedir. Nitekim gerek elektron mikroskobu görüntüsü gerekse immünohistokimyasal bulguları ile AFO histopatolojik olarak AF'den ayrılmaktadır (8).

Sunduğumuz olguda ilk yapılan insizyonel biyopsi ve histopatolojik inceleme sonucunda kitlenin AF olduğu rapor edildi. Sonrasında ise tedavi amaçlı tamamı eksize edilen tümör dokusunun tekrardan histopatolojik incelemesi yapılmış ve kitle AFO olarak teşhis edilmiştir. Bu nedenle bizde WHO görüşünde olduğu gibi AFO'nun ayrı bir lezyon olarak sınıflandırılmasının daha doğru olduğu düşüncesindeyiz.

AFO'yu diğer lezyonlardan ayıran diğer kriter de lezyonun görüldüğü yaştır. Philipsen ve ark. yaptıkları çalışmada AFO vakalarının AF ve ameloblastik fibro-dentinoma vakalarıyla karşılaştırıldığında daha düşük yaş ortalamasına sahip olmasıyla ayrılabilceğini bildirmişlerdir (8). Boxberger ve ark. yaptığı 220 vakanın derlendiği çalışmada AFO olgularının ortalama görülme yaşının 9,4 olarak tespit etmiştir (11). Ortalama görülme yaşı AF için ise Chen ve ark. tarafından 15,9 olarak tespit edilmiştir (12). Bizim olgumuz da benzer şekilde 9 yaşındaydı ve AF ile ayırıcı tanıda mevcut literatür ile uyumluydu.

Boxberger ve ark. yaptığı çalışmada AFO'nun %59,1 oranı ile daha sık alt çenede görüldüğünü bildirirken (11); her iki çenede özellikle posterior bölgede eşit oranda dağıldığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (13-15). AF olguları içinse Chrcanovic ve ark. özellikle mandibulada ve posterior bölgede daha sık görüldüğünü bildirmiştir (16). Cinsiyet ayırımına bakıldığında ise Boxberger ve ark. çalışmalarında AFO'nun 1,6/1 oranında erkeklerde daha sık görüldüğünü bildirmiştir (11). Bizim olgumuzda da kitle alt çene sağ posterior bölgede lokalizeydi ve hasta erkekti.

AFO vakaları sıklıkla asemptomatik karakterdedir ve genellikle radyografik muayene esnasında tesadüfen saptanmaktadır. Ancak kortikal kemikte ekspansiyon, diş erüpsiyonunda gecikme ve dişlerde yer değişikliği gibi semptomlara neden olabilmektedir (17). Chang ve ark.

AFO'da en sık karşılaşılan semptomun şişlik ve dişlerdeki erüpsiyon gecikmesi olduğunu (18); ağrı ve parestezinin nadir görülen semptomlar olduğunu belirtmiştir (18). Santral AF vakalarının da ekspansiyon yapma eğiliminde olduğunu Chrcanovic ve ark. bildirmiştir (16). Bizim olgumuzda da son zamanlarda yüzde şişlik nedeniyle hasta ve ebeveynleri tarafımıza başvuruyordu.

AFO radyografide değişen miktarda kalsifiye doku içeren radyolüsent alanla çevrili radyopak kitleler şeklinde görülür (18). Bazen bu lezyonlar odontoma gibi çok miktarda kalsifiye doku içerebilir (3). Bunun aksine tamamen radyolüsent olarak izlenen vakalar da bildirilmiştir (11). AF ise radyografide iyi sınırlı, sıklıkla uniloküler büyük vakalarda multiloküler olabilen lezyonlardır (1, 9, 19). Vakamızda olduğu gibi AF ile AFO arasında ayırımın zorluğundan, biyopsi alırken kalsifiye içeriğin de kesitlerde bulunması teşhisin doğruluğu için gereklidir.

AFO, AF ve Ameloblastik Odontoma'yı sadece radyolojik olarak birbirinden ayırt etmek imkansızdır ve histopatolojik inceleme gerekmektedir. (20, 21). AF ve AFO tanısı alan birçok vakada bu lezyonların histolojik özellikleri benzerlik göstermektedir (22). Bu durumda tanı histolojik radyografik özelliklerin birlikte değerlendirilmesiyle konabilmektedir. Bizim vakamızda olduğu gibi Santos ve ark. yaptığı çalışmada da biyopsi kesitlerinde kalsifiye içeriğin eksikliği tanıda histolojik olarak ayırımı zorlaştırmaktadır (22).

AFO, AF ve Ameloblastik Odontoma'nın bir varyant mı yoksa birbirinden farklı patolojiler mi olduğu konusu tartışmalıdır (20). Al-Sebaei ve ark. AFO, AF ve kompleks odontomayı farklı patolojiler olarak değerlendirirken (23); bunun aksine Silva ve ark. ise bu lezyonların 'odontoma' sınıflamasında ele alınması gerektiğini düşünmektedir (24). Ancak histopatolojik açıdan AFO, AF ve kompleks odontomaya benzer özellikler sergilemektedir (18, 21). Bu durumda histolojik kesitte mine, dentin ve sementin bulunması kompleks odontoma tanısını kuvvetlendirmektedir (25).

Odontojenik tümörlerde tedavinin seçimi temel olarak klinik ve biyolojik davranışlarına dayanmaktadır. AFO için önerilen tedavi sıklıkla konservatif enükleasyonla uygulanan küretajdır. Küçük lezyonlar konservatif yaklaşımla başarılı bir şekilde tedavi edilebilir (26, 27). Tümörün enükleasyonuna engel olmayan ve sürme ihtimali olan dişler bırakılabilir (3, 26). Bununla birlikte geniş hacimli vakalarda nüks ihtimali de düşünülerek lezyonla ilişkili dişlerin çekimi gerekebilir. Bizim vakamızda da benzer şekilde daimi ikinci molar dişin çekimi lezyonun enükleasyonu ile birlikte yapıldı. AF'lerin malign transformasyonu nadir görülür. AFO'lar daha da nadiren malignleşebilmektedir (8, 28). Özellikle büyük tümörlerde rezeksiyon kenarlarında ve lezyonla ilişkili dişte tümör kalıntıları bulunursa AFO için nadir olan rekürrens oluşabilmektedir (29). Literatüre bakıldığında nüks %7,4 oranındadır (11). Bu bilgiler ışığında AFO'larda nadir görülen nüks potansiyelinden dolayı radikal tedavi uygun değildir. Sadece tekrarlayan nüksler veya belirgin malignite durumunda daha kapsamlı bir tedavi veya mandibulektomi-maksillektomi gibi cerrahilerin yapılması önerilmektedir

(27). Bizim vakamızda da lezyon enükle edildikten sonra küretaj uygulandı. Postoperatif 6. ay kontrolünde ise herhangi bir nüks izlenmedi.

Sonuç

Sonuç olarak AFO'nun kompleks odontoma ile aynı lezyonun farklı aşamaları mı yoksa ayrı patolojiler mi olduğu konusu halen tartışmalıdır. Klinik ve radyografik özellikleri ayırıcı olmayan AFO'nun kesin tanısı sadece histopatolojik incelemeyle konulabilir. Bizim vakamızda olduğu gibi insizyonel biyopsi kesitlerinde kalsifiye içeriğin olmadığı durumlarda histopatolojik incelemede kesin tanının konulması zorlaşmaktadır. Bu nedenle kesin teşhis için histopatolojik incelemenin dikkatle yapılması, biyopsi kesitlerinin eksiksiz olarak derin ve yeterli düzeyde alınması histopatolojik açıdan yanlış yorumlamaların önene geçecektir.

Kaynaklar

1. Cohen DM, Bhattacharyya I. Ameloblastic fibroma, ameloblastic fibro-odontoma, and odontoma. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2004;16(3):375-84.
2. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours.* 3rd ed. Volume 9, IARC WHO Classification of Tumours, 2005.
3. Pontes HA, Pontes FS, Lameira AG, Salim RA, Carvalho PL, Guimarães DM, et al. Report of four cases of ameloblastic fibro-odontoma in mandible and discussion of the literature about the treatment. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40(2):e59-e63.
4. Martínez Martínez M, Romero CS, Piña AR, Palma Guzmán JM, de Almeida OP. Pigmented ameloblastic fibro-odontoma: clinical, histological, and immunohistochemical profile. *Int J Surg Pathol.* 2015;23(1):52-60.
5. Phillips MD, Closmann JJ, Baus MR, Torske KR, Williams SB. Hybrid odontogenic tumor with features of ameloblastic fibro-odontoma, calcifying odontogenic cyst, and adenomatoid odontogenic tumor: a case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(2):470-4.
6. Chrcanovic BR, Gomez RS. Ameloblastic fibrodentinoma and ameloblastic fibro-odontoma: an updated systematic review of cases reported in the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(7):1425-37.
7. Lee J, Song YG, Moon SY, Choi B, Kim BC, Yoon JH. Calcifying cystic odontogenic tumor associated with ameloblastic fibro-odontoma of the anterior mandible. *J Craniofac Surg.* 2014;25(3):e259-e60.
8. Philipsen HP, Reichart PA, Praetorius F. Mixed odontogenic tumours and odontomas. Considerations on interrelationship. Review of the literature and presentation of 134 new cases of odontomas. *Oral Oncol.* 1997;33(2):86-99.
9. Slootweg PJ. An analysis of the interrelationship of the mixed odontogenic tumors-ameloblastic fibroma, ameloblastic fibro-odontoma, and the odontomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1981;51(3):266-76.
10. Oghli AA, Scuto I, Ziegler C, Flechtenmacher C, Hofele

- C. A large ameloblastic fibro-odontoma of the right mandible. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12(1):34-7.
11. Boxberger NR, Brannon RB, Fowler CB. Ameloblastic fibro-odontoma: a clinicopathologic study of 12 cases. *J Clin Pediatr Dent*. 2011;35(4):397-404.
 12. Chen Y, Wang JM, Li TJ. Ameloblastic fibroma: a review of published studies with special reference to its nature and biological behavior. *Oral Oncol*, 2007;43(10):960-9.
 13. Gardner DG. The mixed odontogenic tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1984;57(4):395-7.
 14. Buchner A, Kaffe I, Vered M. Clinical and radiological profile of ameloblastic fibro-odontoma: an update on an uncommon odontogenic tumor based on a critical analysis of 114 cases. *Head Neck Pathol*. 2013;7(1):54-63.
 15. Surej Kumar LK, Manuel S, Khalam SA, Venugopal K, Sivakumar TT, Issac J. Ameloblastic fibro-odontoma. *Int J Surg Case Rep*. 2014;5(12):1142-4.
 16. Chrcanovic BR, Brennan PA, Rahimi S, Gomez RS. Ameloblastic fibroma and ameloblastic fibrosarcoma: a systematic review. *J Oral Pathol Med*. 2018;47(4):315-25.
 17. Dolanmaz D, Pampu AA, Kalayci A, Etöz OA, Atici S. An unusual size of ameloblastic fibro-odontoma. *Dentomaxillofac Radiol*. 2008;37(3):179-82.
 18. Chang H, Precious DS, Shimizu MS. Ameloblastic fibro-odontoma: a case report. *J Can Dent Assoc*. 2002;68(4):243-6.
 19. Tomich CE. Benign mixed odontogenic tumors. *Seminars in diagnostic pathology*. 1999;16(4):308-16.
 20. Neville B, Damm DD, Allen C, Chi Angela. *Oral and maxillofacial pathology*. 4th ed. Elsevier Health Sciences, Saunders; 2015.
 21. Pereira KD, Bennett KM, Elkins TP, Qu Z. Ameloblastic fibroma of the maxillary sinus. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004;68(11):1473-7.
 22. Santos Tde S, de Carvalho RW, Avelar RL, Dias de Oliveira e Silva E, Frota R, Anjos ED. Ameloblastic fibro-odontoma in children: report of 2 cases. *J Dent Child (Chic)*. 2011;78(3):173-7.
 23. Al-Sebaei MO, Gagari E. Ameloblastic fibro-odontoma. *J Mass Dent Soc*. 2001;50(2):52-53.
 24. Silva GCC, Jham BC, Silva EC, Horta MCR, Godinho SHP, Gomez RS. Ameloblastic fibro-odontoma. *Oral Oncology Extra*. 2006;42(5):217-20.
 25. Rao AJP, Reddy M, Mahanthi VL, Chalapathi KV. Ameloblastic fibro-odontoma in a 14 year old girl: A case report. *J Cancer Res Ther*. 2019;15(3):715-8.
 26. Zouhary KJ, Said-Al-Naief N, Waite PD. Ameloblastic fibro-odontoma: expansile mixed radiolucent lesion in the posterior maxilla: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;106(4):e15-e21.
 27. De Riu G, Meloni SM, Contini M, Tullio A. Ameloblastic fibro-odontoma. Case report and review of the literature. *J Craniomaxillofac Surg*. 2010;38(2):141-4.
 28. Generali L, Giannetti L, Bellini P, Consolo U. Enucleazione conservativa di un fibro-odontoma ameloblastico: caso clinico. *Italian Oral Surgery*. 2007;4:45-50.
 29. Friedrich RE, Siegert J, Donath K, Jäkel KT. Recurrent ameloblastic fibro-odontoma in a 10-year-old boy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001;59(11):1362-6.