

Black Sea Journal of Health Science





**BLACK SEA JOURNAL OF HEALTH SCIENCE
(BSJ HEALTH SCI)**



Black Sea Journal of Health Science (BSJ Health Sci) is double-blind peer-reviewed, open-access international journal published electronically 3 times (January, May and September) in a year since January 2018. BSJ Health Sci publishes, in English and Turkish full-length original research articles, innovative papers, reviews, mini-reviews, conference papers, case report, rapid communications or technical note by the scientists on technical and clinical studies related to all health sciences.

ISSN: 2619-9041

Phone: +90 362 408 25 15

Fax: +90 362 408 25 15

Email: bsjhealthsci@blackseapublishers.com

Web site: <http://dergipark.gov.tr/bshealthscience>

Sort of Publication: Periodically 3 times in a year

Publication Date and Place: May 01, 2021 - Samsun, TURKEY

Publishing Kind: Electronically

OWNER

Assoc. Prof. Dr. Uğur ŞEN

Dr. Cem TIRINK

DIRECTOR IN CHARGE

Prof. Dr. Hasan ÖNDER

EDITOR BOARDS

EDITOR IN CHIEF

Prof. Dr. Hasan ÖNDER, Ondokuz Mayıs University, TURKEY

Assoc. Prof. Uğur ŞEN, Ondokuz Mayıs University, TURKEY

SECTION EDITORS

Prof. Dr. Ergin KARIPTAŞ, Kırşehir Ahi Evran University, TURKEY

Prof. Dr. Harun ÇİFTÇİ, Kırşehir Ahi Evran University, TURKEY

Prof. Dr. Mustafa KURT, Kırşehir Ahi Evran University, TURKEY

Prof. Dr. Oğuz UZUN, Ondokuz Mayıs University, TURKEY

Prof. Dr. Ömer UÇAR, Muğla Sıtkı Kocman University, TURKEY

Prof. Dr. Soner ÇANKAYA, Ondokuz Mayıs University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Akın TEKCAN, Amasya University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Alev AKSOY Süleyman Demirel University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Ayça Tuba ULUSOY YAMAK Ondokuz Mayıs University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Ayşe Feyda NURSAL, Hitit University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Davut GÜVEN, Ondokuz Mayıs University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Diler YILMAZ, Bandırma Onyedi Eylül University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Fatih ÜÇKARDEŞ, Adiyaman University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Fikret GEVREK, Tokat Gaziosmanpaşa University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Gökçe DEMİR, Kırşehir Ahi Evran University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Kaya MEMİŞOĞLU, Kocaeli University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Onur ÖZTÜRK, Samsun Education and Research Hospital, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Roswanira Binti AB WAHAB University of Technology, MALAYSIA

Assoc. Prof. Dr. Serbüent YİĞİT, Ondokuz Mayıs University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Sultan ALAN, Cukurova University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Yakup BOSTANCI, Ondokuz Mayıs University, TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Zuhale GÜNDOĞDU, Kocaeli University, TURKEY

Asst. Prof. Dr. Bora BİLAL, Kahramanmaraş Sutcu Imam University, TURKEY

Asst. Prof. Dr. Ercan TURAL, Ondokuz Mayıs University, TURKEY

Asst. Prof. Dr. Güneş BOLATLI, Siirt University, TURKEY

Asst. Prof. Dr. İbrahim GÖREN, Ondokuz Mayıs University, TURKEY

Asst. Prof. Dr. Kağan KARABULUT, Ondokuz Mayıs University, TURKEY

Asst. Prof. Dr. Nagihan BİLAL, Kahramanmaraş Sutcu Imam University, TURKEY

Asst. Prof. Dr. Serkan Yaşar ÇELİK, Muğla Sıtkı Kocman University, TURKEY

Asst. Prof. Dr. Soner ÇAKMAK, Cukurova University, TURKEY

Dr. Fatima K. SEREBRYANAYA, Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute, RUSSIA

Dr. Funda KURT, Ankara Government Hospital, TURKEY

Dr. Venkatesh HANGE, Kanti Devi Dental College and Hospital, INDIA

* The ranking is arranged alphabetically within the academic title

STATISTIC EDITOR

Assoc. Prof. Dr. Taner TUNÇ, Ondokuz Mayıs University, TURKEY

ENGLISH EDITOR

Asst. Prof. Dr. Sezen Ocak YETISGIN, Ondokuz Mayıs University, TURKEY

TURKISH EDITOR

Prof. Dr. Serkan ŞEN, Ondokuz Mayıs University, TURKEY

REVIEWERS OF THE ISSUE*

- Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ, Aydın Adnan Menderes University, TURKEY
Prof. Dr. Çiğdem TAKMA, Ege University, TURKEY
Prof. Dr. Hamiyet ALTUNTAŞ, Erciyes University, TURKEY
Prof. Dr. Sevilay HİNTİSTAN, Karadeniz Technical University, TURKEY
Assoc. Prof. Dr. Ali Rıza SONKAYA, Gülhane Research and Training Hospital, TURKEY
Assoc. Prof. Dr. Birgül ÖNEÇ, Düzce University, TURKEY
Assoc. Prof. Dr. Derya KARASU, Bursa Research and Training Hospital, TURKEY
Assoc. Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR, Medova Hospital, TURKEY
Assoc. Prof. Dr. Gülendamar HAKVERDİOĞLU YÖNT, İzmir Tınaztepe University, TURKEY
Assoc. Prof. Dr. Hilal TÜRKER, İnönü University, TURKEY
Assoc. Prof. Dr. Mehmet Zeki AVCI, Cyprus Science University, NORTH CYPRUS TURKISH REPUBLIC
Assoc. Prof. Dr. Mehtap KILIÇ EREN, Aydın Adnan Menderes University, TURKEY
Assoc. Prof. Dr. Mine GEÇGELEN, Aydın Adnan Menderes University, TURKEY
Assoc. Prof. Dr. Neslihan Ebru ŞENİŞİK, Süleyman Demirel University, TURKEY
Assoc. Prof. Dr. Öztürk ATEŞ, Ankara Oncology Hospital, TURKEY
Assoc. Prof. Dr. Seyda Efsun OZGUNAY, Bursa Research and Training Hospital, TURKEY
Assoc. Prof. Dr. Ayşe Selenge AKBULUT, Karamanoğlu Mehmetbey University, TURKEY
Assist. Prof. Dr. Badel ARSLAN, Mersin University, TURKEY
Assist. Prof. Dr. Begümhan TURHAN, Hasan Kalyoncu University, TURKEY
Assist. Prof. Dr. Burcu GÜRSOYTRAK, Aydın Adnan Menderes University, TURKEY
Assist. Prof. Dr. Emel YILDIZ, Kütahya Health Science University, TURKEY
Assist. Prof. Dr. Emrah BIYIKLI, Alanya Alaaddin Keykubat University, TURKEY
Assist. Prof. Dr. Erengül BODUÇ, Kafkas University, TURKEY
Assist. Prof. Dr. Gülten Emek TUNA, Aydın Adnan Menderes University, TURKEY
Assist. Prof. Dr. Kamile Nur TOZAR, Adıyaman University, TURKEY
Assist. Prof. Dr. Kürşad ÖNEÇ, Düzce University, TURKEY
Assist. Prof. Dr. Mehmet ÇELİKKAYA, Mustafa Kemal University, TURKEY
Assist. Prof. Dr. Mehmet Murat TAŞKAN, Tokat Gaziosmanpaşa University, TURKEY
Assist. Prof. Dr. Muhammed Hilmi BÜYÜKÇAVUŞ, Süleyman Demirel University, TURKEY
Assist. Prof. Dr. Neslihan ÖZVEREN, Trakya University, TURKEY
Assist. Prof. Dr. Okan ALKIŞ, Kütahya Health Science University, TURKEY
Assist. Prof. Dr. Onur YALÇIN, Ordu University, TURKEY
Assist. Prof. Dr. Ömer Lütfi GÜNDOĞDU, Recep Tayyip Erdoğan University, TURKEY
Assist. Prof. Dr. Özgür ÇAĞLAR, Atatürk University, TURKEY
Assist. Prof. Dr. Rabia DEMİRTAŞ, Atatürk University, TURKEY
Assist. Prof. Dr. Remzi ARSLAN, Atatürk University, TURKEY
Assist. Prof. Dr. Sanaz SADRY, İstanbul Aydın University, TURKEY
Assist. Prof. Dr. Sinan ÇELEN, Pamukkale University, TURKEY
Assist. Prof. Dr. Sinem YILDIRIM, Okan University, TURKEY

Assist. Prof. Dr. Tuğba AYDIN, Karabük University, TURKEY

Dr. Aykut BURĞUT, Çukurova University, TURKEY

Dr. Burcu BAYYURT, Sivas Cumhuriyet University, TURKEY

Dr. Cem TIRINK, Iğdır University, TURKEY

Dr. Ebru ERGÜNEŞ BERKİN, Islahiye Directorate Provincial Agriculture, TURKEY

Dr. Emine Kübra DİNDAR DEMİRAY, Bitlis Government Hospital, TURKEY

Dr. Esen CİFTÇİ, Gazi University, TURKEY

Dr. Samet Hasan ABACI, Ondokuz Mayıs University, TURKEY

Dr. Senanur CAN, Eskişehir Osmangazi University, TURKEY

* The ranking is arranged alphabetically within the academic title

Table of Contents

Research Articles

- 1. PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF HER-2 EXPRESSION IN GASTRIC CANCER** 
(Mide kanserinde HER-2 ekspresyonunun prognostik önemi)
Onur CEYLAN, Sevilay ÖZMEN.....52-57
- 2. EFFICACY OF VIRGIN OLIVE OIL IN PREVENTING POSTOPERATIVE PERITONEAL ADHESIONS** 
(Sızma zeytinyağının postoperatif peritoneal yapışkanlıkları önlemede etkinliği)
Fatih YURDADOĞAN, Hatice Sonay YALCIN COMERT, İsmail SAYGIN, Haluk SARIHAN.....58-62
- 3. EVALUATION OF EDUCATIONAL ACTIVITIES IN RAISING AWARENESS AGAINST CHEMICAL, BIOLOGICAL, RADIATION AND NUCLEAR RISKS AND BASIC EMERGENCY TRAINING** 
(Kimyasal, biyolojik, radyasyon ve nükleer risklere karşı korunmada farkındalık oluşturma ve temel ilk yardım eğitimi etkinliklerinin değerlendirilmesi)
Meryem GÜRLER, Güney GÜRSOY, Harun ÇİFTÇİ, Ayşe SALAR.....63-68
- 4. METACOGNITION AND RUMINATIVE THINKING AS PREDICTORS OF BURNOUT: A STRUCTURAL EQUATION MODELLING** 
(Yanıklığın tahmin edicileri olarak metakognisyon ve ruminatif düşünme: Bir yapısal eşitlik modellemesi)
Mahmut EVLİ, Nuray ŞİMŞEK.....69-76
- 5. RETROSPECTIVE STUDY ABOUT THE TRANSFORMATION OF DAIRY CATTLE POPULATION IN TURKEY (1991-2019) AND POSSIBLE METABOLIC AND REPRODUCTIVE PROBLEMS** 
(Türkiye'de (1991-2019) süt sığırları popülasyonunun dönüşümü ve muhtemel metabolik ve üreme problemlerine ilişkin retrospektif bir çalışma)
Kemal AKSOY, Abdülkerim DENİZ, Mert METİN.....77-84
- 6. KNOWLEDGE, ATTITUDE, TRAINING AND PRACTICES OF PEDIATRICIANS IN RELATION TO THE PREVENTION OF ORAL DISEASES IN THRACE REGION** 
(Trakya bölgesinde ağız hastalıklarının önlenmesi ile ilgili çocuk doktorlarının bilgi, tutum, eğitim ve uygulamaları)
Neslihan ÖZVEREN, Sinem BATUR KARA, Kübra YAMAN ŞİŞMAN, Ezgi BALTACI.....85-90
- 7. CLASSIFICATION TREE METHOD FOR DETERMINING FACTORS ASSOCIATED WITH HALITOSIS** 
(Halitosis ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi için sınıflandırma ağacı yöntemi)
Mahmut KOPARAL, Utku Nezh YILMAZ, Ayşe OZCAN-KUCUK, Aydın KESKINRUZGAR, Fatih UCKARDES.....91-97
- 8. A CLASSIFICATION TREE TO IDENTIFY FACTORS AFFECTING TEMPOROMANDIBULAR DISORDERS** 
(Temporomandibular bozuklukları etkileyen faktörleri tanımlamak için sınıflandırma ağacı)
Ayşe OZCAN-KUCUK, Utku Nezh YILMAZ, Bilal EGE, Mahmut KOPARAL, Eda Didem YALÇIN, Fatih UCKARDES.....98-103
- 9. THE EFFECT ON SMOKING ADDICTION OF SOCIAL APPROVAL NEEDS IN UNIVERSITY STUDENTS: A STRUCTURAL EQUATION MODELING** 
(Üniversite öğrencilerinde sosyal onay ihtiyacının sigara bağımlılığı üzerine etkisi: bir yapısal eşitlik modellemesi)
Mahmut EVLİ, Nuray ŞİMŞEK, Nurcan UZDİL.....104-110

10. EVALUATION OF DENTISTS' KNOWLEDGE IN INFECTIVE ENDOCARDITIS PROPHYLAXIS 


(Diş hekimlerinin enfektif endokardit profilaksi bilgilerinin değerlendirilmesi)

Emine TATAR ŞATIROĞLU, Aliye KAMALAK.....111-113

11. VOIDING DYSFUNCTIONS AND PREVENTION AFTER PROSTATE BIOPSY: PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY 

(Prostat biyopsisi sonrası idrar yapma bozuklukları ve önleme: prospektif gözlem çalışması)

Aykut BAŞER, Mehmet Murat BAYKAM, Mustafa Serdar ÇAĞLAYAN, Cemil AYDIN, Muhammet YAYTOKGIL, Musa EKICI.....114-119

12. ETIOLOGICAL, ELECTROPHYSIOLOGICAL AND PROGNOSTIC FEATURES OF PATIENTS PRESENTING WITH DROP FOOT CLINIC 

(Düşük ayak kliniği ile başvuran hastaların etiyolojik, elektrofizyolojik ve prognostik özellikleri)

Fatma ŞİMŞEK.....120-123

13. COVID-19 AND STROKE 

(Covid-19 ve felç)

Feyza SÖNMEZ TOPCU, Şirin YURTLU TEMEL, Yıldray TUTPINAR.....124-128

14. SLEEP HYGIENE AND HAPPINESS LEVELS OF UNIVERSITY STUDENTS STUDYING IN HEALTH-RELATED DEPARTMENTS 


(Sağlıkla ilgili bölümlerdeki üniversite öğrencilerinin uyku hijyeni ve mutluluk düzeyleri)

Hilal PEKMEZCI PURUT, Burcu GENC KOSE, Baris TURKER, Vacide ASIK OZDEMIR, Bahar KEFELI COL.....129-135

15. CLEANING METHODS AND MATERIALS FOR REMOVABLE ORTHODONTIC APPLIANCES: A QUESTIONNAIRE STUDY 

(Çıkarılabilir ortodontik cihazlar için temizlik yöntemleri ve materyalleri: bir anket çalışması)

Filiz AYDOĞAN AKGÜN.....136-140

16. DETERMINATION OF COMPLICATIONS OF PATIENTS UNDERGOING TOTAL HIP REPLACEMENT AFTER DISCHARGE 

(Total kalça protezi uygulanan bireylerin taburculuk sonrası yaşadıkları komplikasyonların belirlenmesi)

Ali BALKAN, Züleyha SEKİ.....141-149

Case Report

17. THREE MONTHS FOLLOW-UP OF A PATIENT WITH ASTHMA AND COVID 19 PNEUMONIA RECOVERED SPONTANEOUSLY WITHOUT ANTIVIRAL TREATMENT 

(Antiviral tedavi almadan spontan iyileşen astım ve covid 19 pnömonili hastanın üç aylık takibi)

Işıl Deniz ALIRAVCI, Cemile ÇETİNKAYA, Sevil ALKAN ÇEVİKER.....150-152

18. A CASE REPORT: PROBABLY CONCURRENT NASOGASTRIC TUBE SYNDROME AND CEREBROVASCULAR DISEASE IN A POSTOPERATIVE PATIENT 

(Bir olgu sunumu: postoperatif bir hastada muhtemelen eşleşen nasogastrik tüp sendromu ve serebrovasküler hastalık)

Emel YILDIZ, Özlem ÖNER, Özlem KOÇAK, Nadir YILDIRIM.....153-155

Review Articles

19. OVERVIEW OF STRIPPING APPLICATIONS IN ORTHODONTICS

(Ortodontide stripping uygulamalarına genel bakış)

Oğuzhan KALE, Alev AKSOY.....156-161

20. FACTORS AFFECTING THE STABILITY OF TREATMENT OF SKELETAL ANGLE CLASS III ANOMALIES

(İskeletsel angle sınıf III anomalilerin tedavisinin stabilitesine etki eden faktörler)

Oğuzhan KALE, Alev AKSOY, Merve ÖZKAN.....162-167

21. APITHERAPY AND HEALTH

(Apiterapi ve sağlık)

Gökçe ÖZDEMİR, Elmas ERSÖZ, Nazik Meziyet DİLEK.....168-174

22. CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS TARGETING INTRACELLULAR SIGNALING PATHWAYS

(Hücre içi sinyal yollarını hedefleyen kemoterapötik ajanlar)

Sevgi Uğur MUTLUAY, Leyla Didem KOZACI.....175-184

23. EVIDENCE-BASED APPROACHES IN CHILDREN WITH HYPOTHERMIA

(Hipotermili çocuklarda kanıta dayalı yaklaşımlar)

Nazlı Melis MISYAĞCI, Çiğdem Müge HAYLI.....185-188

24. NEW EPIGENETIC MARKERS FOR CARDIOVASCULAR DISEASES: CIRCULAR RNAs

(Kardiyovasküler hastalıklar için yeni epigenetik belirteçler: dairesel rna'lar)

Nil ÖZBİLÜM ŞAHİN, İzzet YELKUVAN, Burcu BAYYURT.....189-196

25. EMERGING PUBLIC HEALTH PARADIGMS IN RELATION TO COVID-19: A REVIEW

(Covid-19 ile ilişkili gelişen halk sağlığı paradigmatları: Bir derleme)

Fidelis Ifeakachukwu OKOLAFOR, Jude IGBORGBOR, Ofeota ODOZI, Beckley IKHAJIAGBE, Frederick Osaro EKHAISE.....197-210



PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF HER-2 EXPRESSION IN GASTRIC CANCER

Onur CEYLAN^{1*}, Sevilay ÖZMEN¹


¹Ataturk University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, 25240, Erzurum, Turkey


Abstract: In gastric cancers we purposed to examine the relationship between age, gender, invasion depth, lymph node metastasis, lymphovascular invasion, Lauren's classification, presence of perineural invasion and the expression of Human Epidermal Growth Receptor (HER-2) by immunohistochemical (IHC) and dual-color silver-enhanced in situ hybridization (D-SISH) method. In our study, 242 gastric resection materials that were studied HER-2 by IHC and/or D-SISH method referred to our department between January 2014 and December 2017 for malignancy were included. The relationship between HER-2 expression rate and prognostic parameters was investigated. No statistical relation was found between age and gender and HER-2 positivity in either method. No statistically significant results were obtained between lymphovascular invasion, lymph node metastasis, presence of perineural invasion, depth of invasion and Lauren classification, and HER-2 positivity by immunohistochemical and D-SISH method. In our study, no statistically significant results were obtained between important prognostic parameters and HER-2 positivity with either IHC or D-SISH method. In 24.1% of the cases that were HER-2 positive by IHC, positivity was not observed with the D-SISH method. Also, 20.8% of the cases reported as immunohistochemically uncertain (equivocal) were seen as positive by the D-SISH method. Based on all these results, we would like to state that HER-2 positivity / negativity determined by IHC can be changed by the D-SISH method. In addition, although it was shown in our study that HER-2 has no prognostic significance in gastric carcinomas, it is reported in studies in the literature that the addition of Trastuzumab to chemotherapy increases survival. For this reason, we think that it would be more beneficial to apply the IHC and D SISH method together to obtain the true HER-2 result.

Keywords: Gastric cancer, Prognosis, HER-2

*Corresponding author: Ataturk University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, 25240, Erzurum, Turkey

E mail: dr.onurceylan@gmail.com (O. CEYLAN)

Onur CEYLAN  <https://orcid.org/0000-0001-7025-0521>

Sevilay ÖZMEN  <https://orcid.org/0000-0002-1973-6101>

Received: December 06, 2020

Accepted: December 22, 2020

Published: May 01, 2021

Cite as: Ceylan O, Özmen S. 2021. Prognostic significance of HER-2 expression in gastric cancer. BJS Health Sci, 4(2): 52-57.

1. Introduction

According to World Health Organization (WHO) data, gastric cancer ranks the fifth among all malignancies with a rate of 6.8% in both sexes in worldwide. It ranks fourth with 8.5% for men and fifth with 4.8% for women (Bernard, 2014). In our country, according to the latest data of Cancer Department, it ranks sixth in total for both sexes (Gültekin and Boztaş, 2014). In recent years, there has been a serious increase in the frequency of gastric cancer (Alacali, 2012). The frequency of gastric cancer changes depending on the geographies. For example, in Japan, Chile, Costa Rica and Eastern European countries, its frequency is much higher than other countries. It also includes geographical differences within the country. Its frequency is higher in Eastern Anatolia Region than other regions in our country (Göçmen and Kocaoğlu, 2000). According to the WHO report; cancers are the cause for annually 7.6 million deaths worldwide and almost 736 000 of them are due to gastric cancer (Msyamboza et al., 2012). In cancer-related death gastric cancer ranks second in men and third in women. This ranking is similar in our country (Yalçın et al., 2006). It is extremely important to determine the prognosis of this malignancy, which has an extremely high mortality and morbidity,

and biomarkers associated with the prognosis.

The human epidermal growth receptor [C-erbB-2 (HER-2)] is a member of the Her2 / neu family, closely related to growth factor receptors and is located on chromosome 17 (q21). It regulates cell growth, proliferation and survival (Yildirim et al., 2012). HER-2 gene amplification or increased protein expression in gastric cancers is found positive in a wide range of 7-34% of primary tumors (Uprak, 2014). While HER-2 positivity is considered as a bad prognostic criterion in breast cancers, the prognostic importance of HER-2 positivity is still controversial in gastric cancer (Uprak, 2014). However, the addition of Trastuzumab, which is a drug used in patients with HER-2 positivity in advanced gastroesophageal junction and gastric cancers, has been indicated to increase the survival rate (Tanner et al., 2005). We aimed to investigate the relationship between the HER-2 expression and the major prognostic parameters such as the depth of invasion, lymph node metastasis, lymphovascular invasion, the Lauren classification, and the presence of perineural invasion by immunohistochemical (IHC) and dual-color silver-enhanced in situ hybridization (DISH) methods in gastric cancer.



2. Material and Methods

Two hundred forty-two gastric resection materials referred to our department between January 2014 and December 2017 for malignancy were included in the study. In 165 of the cases, the IHC score was HER-2 negative (Score 0 and Score 1). Only in 1 of these cases HER-2 was studied with D-SISH method. In addition, HER-2 gene expression was studied by D-SISH method in 77 cases determined to be HER-2 positive and uncertain (equivocal) by IHC and these results were compared (D-SISH was studied in 78 cases in total). Twenty of the cases who underwent D-SISH were gastric resection (25.6%) and 58 (74.4%) were the first biopsy specimens of these resection materials. Biopsy materials were used as the first choice for performing D SISH. Resection materials were used in cases where biopsy materials were not available. Gastric resection and biopsy materials of the cases were examined retrospectively. The clinicopathological data of the cases were taken from the pathology archive. Sections from the blocks where the tumor was the most intense were investigated by immunohistochemical (IHC) and D-SISH methods. Histopathological diagnoses, Her-2/neu scores obtained

by IHC and D-SISH method were reevaluated by two pathologists.

The IHC dyeing characteristic for the HER-2 ratio was defined for resection materials as follows: Score 0: in <10% of cancer cells have no reactivity or membranous reactivity, Score 1: weak or barely perceptible membranous reactivity in $\geq 10\%$ of cancer cells; Score 2: weak to moderately complete or non-persistent membrane reactivity in $\geq 10\%$ membranous tumor cells; Score 3: strong complete, persistent membranous reactivity in $\geq 10\%$ of cancer cells.

The IHC dyeing characteristic for the HER-2 ratio was defined as follows for biopsy materials: Score 0: no reactivity in cancer cells or no membranous reactivity; Score 1: poor membranous reactivity in tumor cells; Score 2: moderately intact membrane reactivity in tumor cells; Score 3: severe, uninterrupted membranous reactivity in tumor cells (Bang et al., 2010) (Figure 1). In terms of the IHC, the ones with HER-2/neu Score 0 and 1 were considered as negative, with Score 2 was considered as equivocal, with Score 3 was considered as positive.

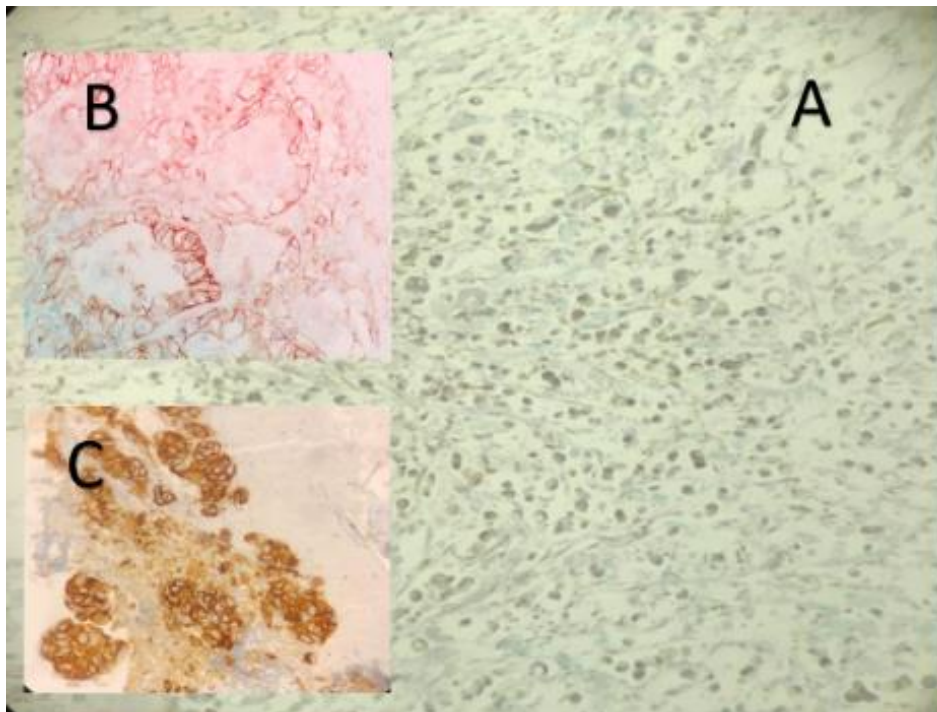


Figure 1. HER 2 by IHC method (A= score 1+ (negative), B= score 2+ (equivocal), C= score 3+ (positive)).

D-SISH results are expressed as the ratio between the HER2 gene and the number of chromosome 17 counted in nuclei in 20 cancer cells. Cases with a HER2 / Chromosome 17 ratio of < 1.8 were considered negative for HER2 gene amplification, while those with a HER2 / Chromosome 17 ratio > 2.2 were considered positive for HER2 gene amplification (Koh, Lee, Lee, Kang, & Gong,

2011) (Figure 2).

The relationship between HER-2 expression detected by IHC and D-SISH methods and gender, age, lymphovascular invasion, depth of invasion, lymph node metastasis, Lauren classification, perineural invasion was investigated.

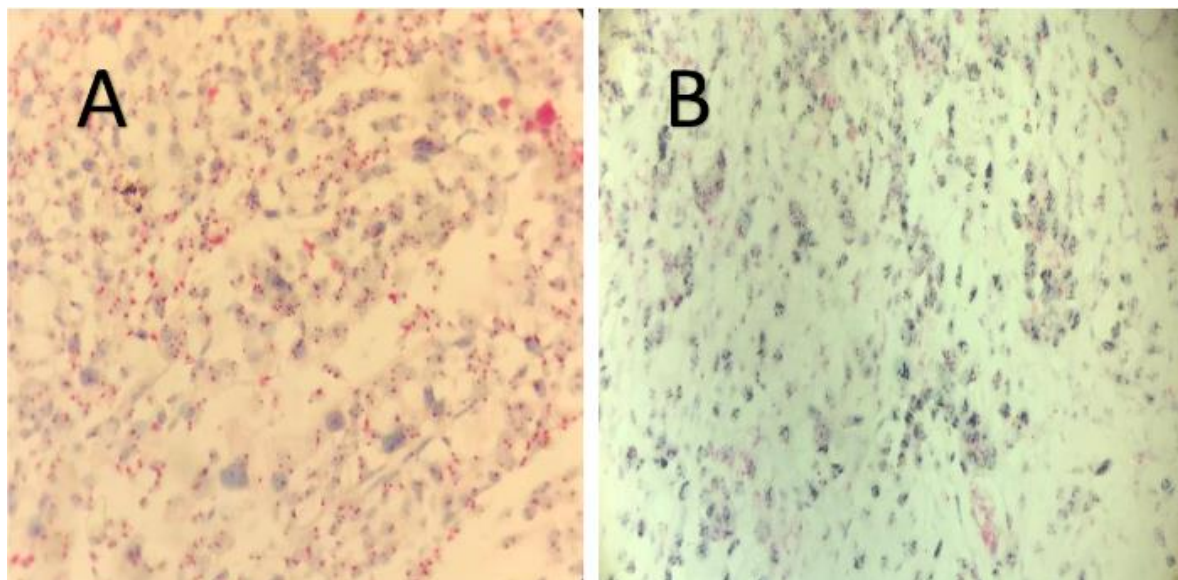


Figure 2. HER 2 by DSISH method (A= negative, B= positive).

2.1. Statistical Analysis

Statistical analysis was done by using IBM SPSS20 statistics analysis program. Data were presented as standard deviation, mean, minimum, maximum, median percentage and number. The normal distribution of continuous variables was examined with the Shapiro Wilk-W test when the sample size was <50 and the Kolmogorov Simirnov test when it was >50. In the comparisons between two independent groups, the Independent Samples t test was used when the normal distribution condition was met, and the Mann Whitney u test was used when it was not provided. In 2x2 comparisons between categorical variables, the expected value (>5) was made using the Pearson Chi-square test, the expected value (3-5) using the chi-square yacht test and the expected value (<3) using the Fisher's Exact test. The consistency of the newly developed diagnostic test with the clinical gold standard was evaluated by calculating Cohen's Kappa coefficient.

2.2. Ethical Consideration

The study was approved by Atatürk University local ethics committee with the number 2020/B.30.2.ATA.0.01.00.

3. Results

The average age of 242 cases in our study was 60 ± 12 , the smallest age was 22 and the oldest was 94. There was no significant difference between the mean ages in both sexes ($P = 0.052$). 165 (68%) of the cases were male and 77 (32%) were female. Fifty-four of the patients who underwent D-SISH were male (69.2%) and 24 were female (30.8%) and the male/female ratio was 2.25. Twenty of the patients who underwent D-SISH were gastric resection (25.6%) and 58 were biopsy samples (74.4%). According to the Lauren calcification, 6.8% of our cases were diffuse and 93.2% were intestinal type. In terms of the IHC, the HER-2 results of the 48 of our

cases were equivocal (Score 2), 29 of them were (12%) positive (Score 3), 165 of them were negative (Score 0 and Score1). 41% of the cases treated with HER-2 by the D-SISH method were positive. When the HER-2 positivity of the cases was compared, IHC and D-SISH methods were seen to be consistent ($P < 0.01$). When the cases whose HER-2 results were uncertain (Equivocal) with the IHC method analyzed, it was observed that 20.8% them were positive and 79.2% them negative with the D-SISH method. 75.9% of the cases with positive HER-2 results with IHC were also followed up with D SISH method. The cases with negative HER-2 results by the IHC was also negative with the D-SISH method (Table 1).

Table 1. Comparison of HER-2 values with IHK method and D SISH method

HER-2 (IHC)	HER-2 (D-SISH)			
	Negative		Pozitive	
	n=46	%	n=32	%
Score 1	1	2.2	0	0.0
Score 2	38	82.6	10	31.3
Score 3	7	15.2	22	68.8

HER-2= human epidermal growth factor receptor 2.

There was no statistical relationship between age and gender and HER-2 positivity by IHC method ($P = 0.684 / P = 0.574$). There was no statistically significant result between the HER-2 positivity by IHC method and the prognostic parameters such as lymphovascular invasion ($P = 0.399$), lymph node metastasis (pN value) ($P = 0.2847$), presence of perineural invasion ($P = 0.2847$), depth of invasion ($P = 0.163$) and Lauren classification ($P = 0.3163$).

There was no statistical relationship between age and gender and HER-2 positivity by D-SISH method ($P = 0.783 / P = 0.675$). No statistically significant results were obtained between HER-2 positivity by D-SISH

method and the prognostic parameters such as lymphovascular invasion (P = 0.7032), lymph node metastasis (pN value) (P = 0.1667), presence of perineural invasion (P = 0.8981), depth of invasion (P = 0.154) and Lauren classification (P = 0.6470) (Table 2).

Table 2. Relationship between HER-2 positivity by IHC and DSISH method with age, gender lymphovascular invasion, lymph node metastasis, perineural invasion, depth of invasion, Lauren classification

HER-2	D-SISH (P value)	IHC (P value)
Age	0.7830	0.6840
Gender	0.6750	0.5740
LV	0.7032	0.3990
LN	0.1667	0.2847
PI	0.8981	0.2847
DI	0.1540	0.1630
LC	0.6470	0.3163

IHC= immunohistochemical, LV= lymphovascular invasion, LN= lymph node metastasis, PI= perineural invasion, DI= depth of invasion, LC= Lauren classification.

4. Discussion

Gastric cancers are one of the most common malignancies in worldwide, most patients are advanced at the time of diagnosis and there are metastases (Uprak, 2014). It is important to develop new and effective treatment modalities because of the survival rates as low as 20% (Ross et al., 2003). In recent years, it has been reported that combined chemotherapeutic agents increase survival in gastric cancer (Cunningham et al., 2005). The development of targeted therapies in gastric cancers has also provided an advantage in patients' life expectancies. HER-2 positivity has been demonstrated in different types of cancer such as head and neck, endometrium, colon, ovary, bladder, lung, uterus, cervix, esophageal and gastric carcinomas. For a long time, HER-2 positivity has been analyzed as a routine in breast carcinomas. It is positive in approximately 34% of cases in breast cancers and is associated with aggressive behavior, poor response and resistance to chemotherapeutics (Allgayer et al., 2000). The prognostic importance of HER-2/neu positivity in gastric cancers is still controversial (Luis et al., 2013).

Most of our patients are male and the youngest age is 22, the highest age is 94, the average age is 60 and it is compatible with the literature (Yalçın et al., 2006). There was no statistical relationship between age and gender and HER-2 positivity detected by IHC and D-SISH methods. Kim et al. (2011) report that HER-2 positivity is more common in older age, males and intestinal type tumors. However, in most of the studies in the literature, there was no significant relationship between HER-2 positivity and age and gender (Grávalos et al., 2011).

In our study, HER-2 positivity was observed in 12% of

our cases by IHC. HER-2 positivity rate in gastric carcinomas is reported by 4-44% with the IHC method. In this respect, our determination is compatible with the literature (Hofmann et al., 2008). In our study, no statistically significant results were obtained between the HER-2 positivity by IHC or D-SISH methods and prognostic parameters such as lymphovascular invasion, lymph node metastasis [pN value], presence of perineural invasion, depth of invasion and Lauren classification. Different results have been obtained in studies examining the link between HER-2 positivity and prognostic parameters such as organ metastasis, lymph node metastasis, and depth of invasion, lymphovascular invasion, and Lauren classification. In their studies, Yonemura et al. (1991) found a significant relationship between HER-2 expression and macroscopic tumor diameter, depth of invasion, lymphovascular invasion, and lymph node metastasis. Fornaro et al. (2011) reported that intestinal-type gastric cancers show more HER-2 positivity compared to diffuse-type gastric cancers. In their study, Junior et al. (2016) reported that HER-2 overexpression was a poor prognostic factor in metastatic gastric cancer patients. In their meta-analysis study, Lei et al. (2017) stated that genetic and geographic factors were effective in HER-2 expression, and HER-2 positivity was associated with gender, TNM stage, distant organ metastasis, lymph node metastasis, and Lauren classification.

Although there are many studies reporting HER-2 expression as a bad prognostic factor in the literature, there are also many studies stating that it is not prognostically significant. In their study, Sasanno et al. (1993) did not find a relationship between HER-2 positivity and the depth of invasion, histological grade, clinical stage, and lymph node metastasis which are important prognostic parameters. In the studies of Uprak (2014) similar to our study, no relation was found between HER-2 positivity and tumor diameter, lymph node metastasis, depth of invasion, distant organ metastasis, lymphovascular invasion, perineural invasion, and tumor stage.

HER-2 positivity can be evaluated by the IHC and HER-2 amplification can be evaluated by in-situ hybridization method. In the D-SISH method, which has been used recently, the probe specific for the HER-2 gene region is marked with silver. The centromeric region of chromosome 17 becomes visible with red chromogen (Diniz Ünlü et al., 2015). When these two methods are compared with each other, the IHC method has advantages such as providing feedback as soon as possible, being affordable and relatively simple in the evaluation of HER-2 expression (Koh et al., 2011). Another controversial point is the determining the initial method for the evaluation of the HER-2 evaluation. Currently, there is no single "gold standard" to determine HER-2 positivity/negativity. In addition to those who argue that the first choice should be the IHC method as it is an easier and cheaper method, there are also those

who state that it is not wrong to start with D-SISH (Diniz Ünlü et al., 2015; Wolff et al., 2014).

In our study, the D-SISH method was 20.8% positive for where HER-2 results were uncertain (equivocal) by the IHC. Only 75.9% of the cases with positive IHC HER-2 results were also positive by the D-SISH method. In other words, 24.1% of the cases that were positive for IHC did not show positivity with the D-SISH method. Therefore, it was found that more effective results were obtained when both methods were applied in combination. The ASCO/CAP study group also reports that approximately 20% of current HER-2 tests may be false positive/negative relative to preanalytical and analytical variables (Diniz Ünlü et al., 2015). Based on all these results, we would like to state that HER-2 positivity / negativity determined by IHC can be changed by the D-SISH method. In addition, although it was shown in our study that HER-2 has no prognostic significance in gastric carcinomas, it is reported in studies in the literature that the addition of Trastuzumab to chemotherapy increases survival. For this reason, we think that it would be more beneficial to apply the IHC and D SISH method together to obtain the true HER-2 result.

5. Conclusion

In our study, no statistically significant results were obtained between lymphovascular invasion, lymph node metastasis, presence of perineural invasion, depth of invasion and Lauren classification, and HER-2 positivity by IHC and D-SISH method.

Author Contributions

OC and SÖ originally conceived the idea and hypothesis. SÖ designed the study. OC made the research organization. SÖ collected the data. OC interpreted the results. OC and SÖ drafted the manuscript. All authors reviewed and approved the manuscript.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

References

Alacali M. 2012. Mide kanseri, mide kanseri taramaları ve mide kanserinden korunma. *Ankara Med J*, 12(4): 195-198.

Allgayer H, Babic R, Gruetzner KU, Tarabichi A, Schildberg FW, Heiss MM. 2000. c-erbB-2 is of independent prognostic relevance in gastric cancer and is associated with the expression of tumor-associated protease systems. *J Clin Oncol*, 18(11): 2201-2209.

Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Satoh T. 2010. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 376(9742): 687-697.

Bernard W. 2014. World cancer report. Stewart and Christopher P. Wild. ISBN 978-92-832-0429-9.

Cunningham SC, Kamangar F, Kim MP, Hammoud S, Haque R, Maitra A, Lillemoe KD. 2005. Survival after gastric

adenocarcinoma resection: eighteen-year experience at a single institution. *J Gastrointestinal Surg*, 9(5): 718-725.

Diniz Ünlü AG, Irkkan Ç, Kelten C, Özekinci S. 2015. HER2 değerlendirmesindeki ipucu ve tuzaklar. *İzmir Tepecik Eğt Hast Derg*, 25(1): 7-12.

Fornaro L, Lucchesi M, Caparello C, Vasile E, Caponi S, Ginocchi L, Falcone A. 2011. Anti-HER agents in gastric cancer: from bench to bedside. *Nature Rev Gastroenterol & Hepatol*, 8(7): 369.

Göçmen E, Kocaoğlu H. 2000. Mide kanseri epidemiyolojisi. *Türkiye Klin Cerrahi Derg*, 5(4): 161-162.

Grávalos C, Gómez-Martín C, Rivera F, Alés I, Queralt B, Márquez A, Sastre J. 2011. Phase II study of trastuzumab and cisplatin as first-line therapy in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Clin Translational Oncol*, 13(3): 179.

Gültekin M, Boztaş G. 2014. Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 43: 12-32.

Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, Van De Vijver M, Kim W, Henkel T. 2008. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*, 52(7): 797-805.

Junior PNA, Neto RA, Forones NM. 2016. HER2 expression as a prognostic factor in metastatic gastric cancer. *Arquivos de Gastroenterol*, 53(2): 62-67.

Kim KC, Koh YW, Chang HM, Kim TH, Yook JH, Kim BS, Park YS. 2011. Evaluation of HER2 protein expression in gastric carcinomas: comparative analysis of 1414 cases of whole-tissue sections and 595 cases of tissue microarrays. *Annals of Surg Oncol*, 18(10): 2833-2840.

Koh YW, Lee HJ, Lee JW, Kang J, Gong G. 2011. Dual-color silver-enhanced in situ hybridization for assessing HER2 gene amplification in breast cancer. *Modern Pathol*, 24(6): 794-800.

Lei YY, Huang JY, Zhao QR, Jiang N, Xu HM, Wang ZN, Sun Z. 2017. The clinicopathological parameters and prognostic significance of HER2 expression in gastric cancer patients: a meta-analysis of literature. *World J Surg Oncol*, 15(1): 1-7.

Luis M, Tavares A, Carvalho LS, Lara-Santos L, Araújo A, de Mello RA. 2013. Personalizing therapies for gastric cancer: molecular mechanisms and novel targeted therapies. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 19(38): 6383.

Msyamboza KP, Dzamalala C, Mdokwe C, Kamiza S, Lemerani M, Dzwowela T, Kathyola D. 2012. Burden of cancer in Malawi; common types, incidence and trends: national population-based cancer registry. *BMC Res Notes*, 5(1): 149.

Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, Stec J, Clark E, Ayers M, Bloom KJ. 2003. The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *The Oncologist*, 8(4): 307-325.

Sasano H, Date F, Imatani A, Asaki S, Nagura H. 1993. Double immunostaining for c-erbB-2 and p53 in human stomach cancer cells. *Human Pathol*, 24(6): 584-589.

Tanner H, Hollmen M, Juntila T, Kapanen A, Tammola S, Soini Y, Sihvo E. 2005. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase II α gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Annals of Oncol*, 16(2): 273-278.

Uprak TK. 2014. Mide kanserlerinde HER-2 sıklığı, klinikopatolojik parametreler ve prognoz ile ilişkisi. PhD Thesis, Marmara University, İstanbul, Turkey.

Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Fitzgibbons P. 2014. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of

- American Pathologists clinical practice guideline update. Archives Pathol Lab Med, 138(2): 241-256.
- Yalçın B, Zengin N, Aydın F, İlhan M, Işıkdoğan A, Demir G. 2006. The clinical and pathological features of patients with gastric cancer in Turkey: A Turkish Oncology Group Study. Turk J Cancer, 36: 108-115.
- Yildirim S, Dandin O, Durmus M, Karapinar U, Aslan M, Gokce M, Sahin F. 2012. C-erb-B2 (Her2/neu) Expression rate and its association with clinicopathologic parameters in gastric cancer. Int J Hematol Oncol, 29(4): 156-162.
- Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A, Fushida S, Kimura H, Ohoyama S, Sasaki T. 1991. Evaluation of immunoreactivity for erbB-2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. Cancer Res, 51(3): 1034-1038.



EFFICACY OF VIRGIN OLIVE OIL IN PREVENTING POSTOPERATIVE PERITONEAL ADHESIONS

Fatih YURDADOĞAN¹, Hatice Sonay YALÇIN COMERT^{2*}, İsmail SAYGIN³, Haluk SARIHAN²

¹Department of Pediatric Surgery, Kanuni Education and Research Hospital, 61080, Trabzon, Turkey

²Department of Pediatric Surgery, Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, 61080, Trabzon, Turkey


³Department of Pathology, Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, 61080, Trabzon, Turkey


Abstract: Postoperative peritoneal adhesions (PPA) can be formed by any damage to mesothelial cells of peritoneum. Many methods were used to prevent the formation of PPA. Our purpose is to appraise the efficiency of virgin olive oil on PPA before and after formed traumatic peritoneal adhesions. A total of thirty-two rats were divided into four equal groups. Group1 (sham group): Virgin olive oil was applied intraperitoneally. Group2 (control group): Adhesion model was created. Group3: After the adhesion model was created, virgin olive oil was applied to the caecum. Group4: After applying caecum with virgin olive oil, the adhesion model was created. The experiment ended on day 10. Macroscopic and histopathological assessments were made. Compared with Group2 there was a statistically significant reduction in PPA in Group 3 and Group4 results ($P < 0.001$). Any statistically significant difference was found between Group 3 and Group4 ($P > 0.05$). Considering our results, we believe that virgin olive oil can reduce the formation of PPA when it has been applied before or after surgical trauma by its anti-inflammation and hydroflotation effects.


Keywords: Adhesions, Virgin olive oil, Peritoneum

*Corresponding author: Department of Pediatric Surgery, Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, 61080, Trabzon, Turkey

E mail: sonayyalcin@hotmail.com (H.S. YALÇIN COMERT)

Fatih YURDADOĞAN  <https://orcid.org/0000-0002-5288-0199>

Hatice Sonay YALÇIN COMERT  <https://orcid.org/0000-0002-5281-4933>

İsmail SAYGIN  <https://orcid.org/0000-0002-6013-6378>

Haluk SARIHAN  <https://orcid.org/0000-0002-0991-8235>

Received: October 23, 2020

Accepted: November 17, 2020

Published: May 01, 2021

Cite as: Yurdadogan F, Yalcin Comert HS, Saygin I, Sarihan H. 2021. Efficacy of virgin olive oil in preventing postoperative peritoneal adhesions. *BSJ Health Sci*, 4(2): 58-62.

1. Introduction

Peritoneal adhesions; pathological fibrotic bands formed between the surfaces in the peritoneal space (Tittel et al., 2001). Adhesions are usually due to surgical intervention but are also observed in peritonitis, endometriosis, pelvic inflammatory disease, long-term peritoneal dialysis, chemical peritonitis, radiotherapy, and cancer (Holmdahl and Risberg, 1997).

Although advances in surgery and technology have increased our knowledge of postoperative peritoneal adhesions (PPA), PPA continues to be a problem for surgeons from different disciplines. Advances in anesthesia and surgery have led to an increased number of laparotomies which lead to an increase in PPA (Risberg et al., 1997).

PPA eventuate in more than 90% of all laparotomies, most of them are silent but 3% cause intestinal obstruction. PPA leads to postoperative morbidity, mortality, and cost increase due to the need for secondary surgery and prolongation of hospitalization. Also, the most general reason for female infertility in developed countries is PPA (Holmdahl and Risberg, 1997; Risberg et al., 1997).

Due to its barrier-forming properties that reduce fibroblastic activity and lubricity to prevent PPA; soybean oil, aloe vera gel, honey, vitamin E, canola oil tried

many different substances such as tried but not enough therapeutic results.

Olive oil has become the focus of interest in medicine due to the various effects of the phenolic components it contains. Phenolic components have antiatherogenic, antioxidant, anticancer, anti-inflammatory, skin-protective, and endothelial function-improving properties (Tranter et al. 1993; de la Puerta et al., 2000; Tuck and Hayball, 2002; Tripoli et al., 2005). Also, olive oil has interfacial lubricant and mechanical barrier properties.

We planned this experimental study, to investigate the efficacy of virgin olive oil in preventing PPA. If we achieve success in our experimental study, we think that virgin olive oil can be cheap, easy to obtain, and can be applied to the clinic.

2. Material and Methods

This experimental study was planned by Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine Department of Pediatric Surgery with the contributions of Pathology and Anesthesia and Reanimation Departments. The rats used in the study were provided from the Experimental Animal Research Center of Karadeniz Technical University. 32 female rats weighing 250-300 g were housed under the same conditions. Animals were divided



into four equal groups. Anesthesia was achieved with intramuscular 75mg / kg ketamine and 10mg / kg xylazine.

Group-1 (sham group): Virgin olive oil was applied intraperitoneally by 22 french diameter needle.

Group-2 (control group): Adhesion model was created.

Group-3: After the adhesion model was created, virgin olive oil was applied to the caecum.

Group-4: After applying caecum with virgin olive oil, the adhesion model was created.

2.1. Adhesion Model

The experimental adhesion model that we used in our study was provided with the device especially designed for this work (Figure 1). The arrangement consists of a wooden operating table with a size of 2x1 cm and a three-piece (two fixed, one moving) arm that is wooden. Owing to the mechanism, the movable arm can freely move the pendulum in the air. In this way, the lower end of this arm in contact with the subject can make abrasion by contacting an area of 2 cm². On the end of the wooden rod contacting the peritoneal surface, a sterile surgeon gloved a gloved finger to simulate both Standard human hand fingers and sterilization. Thus, a standard trauma may be formed on a selected peritoneal surface, weight, surface area, and number. In our study, we used a weight of 0.5 kg and applied the pendulum motion to the front of the cecum 10 times.

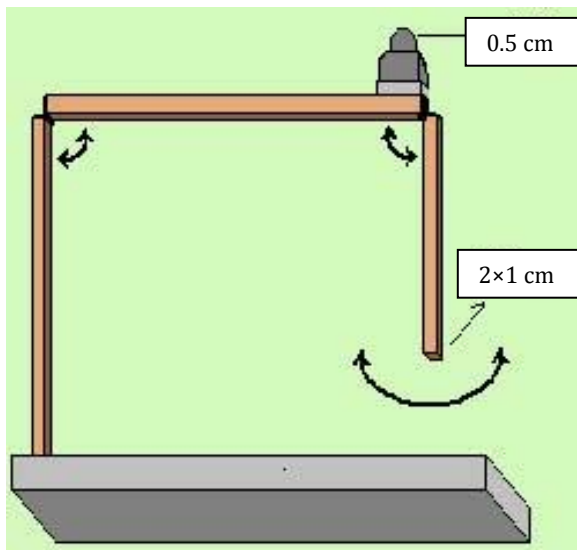


Figure 1. The standard experimental adhesion model forming device.

2.2. Obtaining and Sterilizing Virgin Olive Oil

Virgin olive oil made by cold press extraction method from Mustafa Kemal University Agricultural Engineering in Antakya. The sterilization of olive oil was achieved by filtering the sterile centrifuge tube from a 0.45 nm porefilter. The pH value of virgin olive oil was 6.8 and as same as the pH of peritoneal dialysis liquid.

2.3. Study Design

The rats fasted for 12 hours before the operation and the appropriate anesthesia was given and the abdominal

anterior wall of the rats in Group1 was injected peritoneally into the peritoneal cavity with a standard plastic inject or needle of 22 french diameter and 1 ml of sterile virgin olive oil was injected. After 12 hours postoperatively, the rats were fed with their usual feed. On the 10th postoperative day, these rats were sacrificed. Laparotomy was performed with reverse U-incision. A 2 cm² area was removed from the anterior surfaces of the cecum without damaging the adhesions and vials containing formol were placed for histopathological examination.

After appropriate anesthesia, rats in Group 2 were placed on the surface of the device, which was designed as an operating table, to create an experimental adhesion model. The midline of the abdomen where the incision was to be applied was shaved, and the cut hairs were completely removed from the area and sterility was maintained with the povidone-iodine solution (Betadine®, Kurtan Co). The laparotomy was done with a three-centimeter vertical midline incision. The caecum was carefully taken out of the abdomen by a caudally held wet sponge. The surgeon's left hand was placed on these cond finger and the adhesion device was placed under the 2 × 1 cm surface of the pendulum motion and an adhesion model was created. The reason why the adhesion model was applied to the cecum is that the PPA in the clinic is most commonly seen in this region after appendectomies. Then the cecum was thrown into the abdomen. The incision was closed with 3/0 propylene (Dogsan) continuous suture technique. After 12 hours postoperatively, the rats were fed with their usual feed and treated in Group 1 postoperatively on the 10th postoperative day.

Group 3 rats were applied adhesion model like Group 2 rats and then 1 ml sterile virgin olive oil was sprayed to this area and then the peritoneal cavity was closed with the same technique. Postoperative procedures were performed as in Group 1.

After anesthesia and laparotomy for the rats in Group 4, 1ml of sterile virgin olive oil was sprayed to the cecum on which the adhesion model would be created. Then the adhesion model was performed. The incision was discarded and the incision was closed. Sacrificiation and subsequent procedures were performed as in Group 1.

2.4. Adhesion Assessment

Adhesion was evaluated in two ways as macroscopic and microscopic. Macroscopic adhesion assessment: Evans' adhesion scoring was used Cömert et al., (2010). Evans' adhesion; it has been classified in two ways according to the adhesion strength and adhesion field. Microscopic adhesion evaluation: 2 cm² cecum frontal wall and all adhesions on this surface were fixed in formol. It was sunk in parafin after dehydration. 5 mm sections were acquired and stained with hematoxylin-eosin and evaluated by a pathologist who was unaware of which group the preparations belonged to. All histopathological evaluations were performed at x100 magnification with a light microscope. The histopathological rating was based

on Zühlke's classification (Broek et al., 2018).

2.5. Statistical Analysis

The data were evaluated using SPSS 13.01 statistical program package. In this study, descriptive statistical methods (mean, standard deviation, median) as well as Kruskal Wallis test were used for comparison between groups, and Mann Whitney U test with Bonferroni correction was used for subgroup comparison (Onder, 2018). Our outcomes were judged at a 95% assurance interval and $P < 0.05$.

2.6. Ethical Consideration

The ethical approval was taken from the Presidency of Ethics Committee of Karadeniz Technical University, Medical Faculty numbered: 2013-13.

3. Results

When the groups were examined macroscopically and morphologically, rats from Group 1 were excluded from the evaluation because no adhesion was detected (only olive oil is injected intraperitoneally).

In the statistical evaluation of the adhesion strength of the groups; in comparison to Group 3 and Group 4 with Group 2 separately, Group 3 and Group 4's adhesion strengths cores were statistically significantly lower than Group 2 ($P < 0.001$). No statistically significant difference was found between Group 3 and Group 4 in terms of adhesion strength scores (Table1).

Table 1. Adhesion strength and adhesion area scores of groups

Groups	Evan's adhesion strength scores				Total	Evan's adhesion area scores			Total
	0	1	2	3		0	1	2	
Group 2	0 (0%)	2 (25%)	5 (62.5%)	1 (12.5%)	8 (100%)	0 (0%)	2 (25.0%)	6 (75.0%)	8 (100%)
Group 3	6 (75%)	2 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)	6 (75.0%)	2 (25.0%)	0 (0%)	8 (100%)
Group 4	7 (87.5%)	1 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)	7 (87.5%)	1 (12.5%)	0 (0%)	8 (100%)
Total	13 (54.2%)	5 (20.8%)	5 (20.8%)	1 (4.2%)	24 (100%)	13 (54.2%)	5 (20.8%)	6 (25.0%)	24 (100%)

Group 3 and 4's adhesion strength scores were statistically significantly lower than Group 2 ($P < 0.001$). No statistically significantly difference was found between the Group 3 and 4 ($P > 0.05$) with Man Whitney U test. Group-3 and Group-4 adhesion field scores were significantly lower than Group-2 ($P < 0.001$). No statistically significant difference between the Group 3 and Group 4 ($P > 0.05$) with Man Whitney U test.

When groups are evaluated according to Evans' adhesion areas coring; in two of the rats in Group 2 (25%), the score was one and six (75%) were two. Six (75%) of the patients in Group 3 had zero and two (25%) had one.

Seven (87.5%) of the rats in Group 4 had a score of zero and one (12.5%) had one. Group-3 and Group-4 scores were significantly lower than Group-2 ($P < 0.001$). When we compared Group-3 and Group-4, there was no statistically significant difference in terms of adhesion field score (Table1).

According to the microscopic adhesion score classification, two of the rats in Group 2 (25%) were Grade three changings and six (75%) were Grade four changings (Figure 2a, b).

Five (62.5%) of the rats in Group 3 had Grade one changing and three (37.5%) had Grade two changes. Six (75%) of the rats in Group 4 had grade one changing and two (25%) had Grade two changes. In the comparison of Group 3 and Group 4 with Group 2, Group 3 and 4 microscopic adhesion scores were significantly lower than Group 2 ($P < 0.001$). There was no statistically significant difference in terms of microscopic adhesion score in Group 3 compared with Group 4. All the microscopic results were summarized in Table 2.

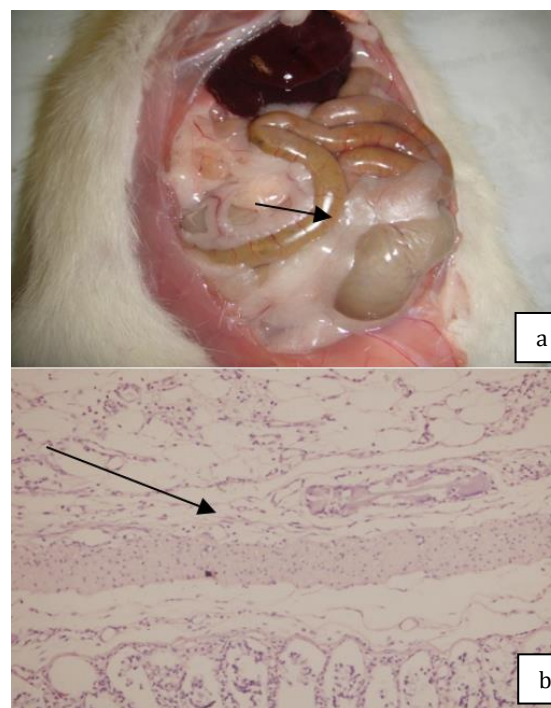


Figure 2. a) Advanced adhesions in the abdomen and related ileus showed with arrow. b) Old thick granulation tissue, rare cells, difficult separation of serosal layers (Grade 4).

Table 2. Histopathological microscopic adhesion scores

Groups	Microscopic adhesion scores				Total
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	
Group 2	0(0%)	0(0%)	2 (25%)	6(75%)	8
Group 3	5(62.5%)	3(37.5%)	0(0%)	0(0%)	8
Group 4	6(75%)	2(25%)	0(0%)	0(0%)	8
Total	11(45.8%)	5(20.8%)	2(8.3%)	6(25%)	24

Group 3 and 4 microscopic adhesion scores were significantly lower than Group 2 ($P < 0.001$). No statistically significant difference between Group 3 and Group 4 ($P > 0.05$).

4. Discussion

Adhesion development is a kind of normal peritoneal healing process. Traumatic factors such as mechanic, chemical, thermal, foreign body, and inflammatory damage, the unaffected peritoneum initiates a series of events leading to the adhesion (Tranter et al., 1993; Risberg et al., 1997). Damage to the peritoneal mesothelial cell surface makes the connective tissue in contact with the peritoneal fluid. This results in increased levels of leukotriene B4 and prostaglandin E2 (PGE2) in the peritoneal fluid and inhibition of plasminogen activator activity (PAA) (Heinonen et al., 1990). While leukotriene B4 and PGE2 increase stimulate adhesion, PAA inhibition reduces fibrin degradation and consequently changes in favor of equilibrium adhesion formation.

There are two main processes for the prevention of PPA. The first is the prevention of peritoneal trauma and the other is the prevention of adhesion of the peritoneal area to any surface.

To prevent trauma, careful, less traumatic surgical techniques should be applied. In our opinion, intervening in the first stage is a much simpler and more efficient method. It is because it is necessary to create a barrier to prevent trauma. It is efficient because; the inflammation and wound healing processes that begin after the trauma are rather complicated and involve many unknown steps. The chances of success in applications to be performed without clarifying the physiopathology of these processes will be lower. Moreover, whatever the substance/method to use after trauma occurs; on the one hand it must not have toxic outcomes on peritoneal mesothelial cells, but also, it must force wound healing and/or prevent the adhesion of mesothelial surfaces to each other until this process is completed.

After the formation of peritoneal trauma, various fluids and gels were used to prevent the formation of PPA, which could form a mechanical barrier between fibrin formation and inflammation-inhibiting agents and mesothelial surfaces. Although useful techniques or factors have been found, no full effectiveness has been achieved (Menziés and Ellis, 1990; Maciver et al. 2011).

To prevent fibrin deposition, anticoagulant agents include heparin and enoxaparin; thrombokinase, fibrinolysis, streptokinase, urokinase, hyaluronidase, chymotrypsin, papain, and pepsin have been used in the fibrinolytic agents but there are not enough studies

reflected in the clinic (Maciver et al., 2011).

In some stages of inhibition of the cells involved in the inflammatory response and blockage of free oxygen-radical radicals and to prevent fibrinous exudation, agents such as meclofenamate, tolmetin, ibuprofen, nimesulide, oxyphenbutazone, corticosteroid, aspirin, disodiumcromoglycate, Mn-deferoxamine, allopurinol, mannitol, honeyandcatalase (Tranter et al., 1993; Tuck and Hayball, 2002). Muzii et al have shown to be effective in preventing adhesions in their study on rabbits with aspirin (Muzii et al., 1998). Yuzbasioglu et al., (2009) found that adhesions were prevented with honey in their study.

One of the most frequently studied areas in recent years is the mechanical barrier between peritoneal surfaces. For this purpose, substances such as crystalloids, carboxymethylcellulose, hyaluronic acid, glycerol, polytetrafluoroethylene, and seprafilm were used. This treatment method is easy, cheap, and is preferred because of being suitable for peritoneal physiology (Yuzbasioglu et al., 2009).

Gemici et al., (2014) in their study on rabbits with seprafilm showed that the adhesions are highly prevented. Aysan et al., (2010) reported that glycerol is effective in preventing adhesions.

Different models have been improved for experimentally generating PPA. These; abrasion, local peritoneal excision, ischemic injury, foreign body insertion into the peritoneal cavity, thermal damage, and bacterial contamination (Blauer and Collins, 1988).

In this study, we preferred the abrasion model because it mimics the mechanical trauma of the laparotomy. Because all kinds of manipulation by hand or by surgical instruments during laparotomies is a mechanical trauma and is the most common cause of PPA (Drollette and Badawy, 1992; Gomel et al., 1996). In our study, we found that this model we applied in the control group was successful because it caused adhesion in all rats. In our experimental study, there were two reasons why we preferred virgin olive oil to prevent PPAs: firstly, because of the positive effects of virgin olive oil on the wound healing due to its anti-inflammatory and antioxidant effects. The other is that we think that it can prevent PPAs with the effect of hydroflotation because it is a liquid with high viscosity.

In our study, we injected 1ml of virgin olive oil into the peritoneal cavity in Group-1 with laparotomy. We aimed

to see the potential effects of virgin olive oil in the peritoneal cavity that was intact (not subjected to any manipulation). In the re-laparotomies performed in this group, we did not see any adhesions macroscopically and morphologically, and we did not find any toxic reaction in the peritoneal cavity. This result suggests that olive oil does not cause any inflammation in the peritoneal cavity. These results show that the application of olive oil after the adhesion model has been formed prevents anti-inflammatory, fibrin-reducing, and hydroflotation adhesions.

5. Conclusion

Our study will shed light on the studies to be carried out in the future and the effects of antiinflammatory substances in virgin olive oil can be purified and individual effects can be investigated. Also, there is a need for further research to prevent the long-term chronic disease of the inflammatory process resulting in adhesion.

Author Contributions

All authors contributed at all stages of the study.

Conflict of Interest

The authors declared that there is no conflict of interest.

References

- Aysan E, Bektas H, Kaygusuz A. 2010. Efficacy of glycerol in preventing postoperative peritoneal adhesions. *J Obstet Gynaecol Res*, 36(3): 639-645. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2010.01168.x.
- Blauer KL, Collins RL. 1988. The effect of intraperitoneal progesterone on postoperative adhesion formation in rabbits. *Fertil Steril*, 49(1): 144-149.
- Broek RPT, Krielen P, Di Saverio S et al. 2018. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2017 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group. *World J Emerg Surg*, 19: 13-24.
- Cömert M, Karakaya K, Barut F, Çakmak GK, Uçan HB, Gültekin FA, Emre AU, Taşçılar O, İrkörücü O, Ankaralı H. 2010. Does intraabdominal use of ankaferd blood stopper cause increased intraperitoneal adhesions? *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 16(5): 383-389.
- de la Puerta R, Martínez-Domínguez E, Ruíz-Gutiérrez V. 2000. Effect of minor components of virgin olive oil on topical antiinflammatory assays. *Z Naturforsch C J Biosci*, 55(9-10): 814-819. DOI: 10.1515/znc-2000-9-1023.
- Drollette CM, Badawy SZ. 1992. Pathophysiology of pelvic adhesions. Modern trends in preventing infertility. *J Reprod Med*, 37(2): 107-121.
- Gemici K, Kucukpinar T, Cifter C, Okus A, Ay S. 2014. The effect of hyaluronate-carboxymethyl-cellulose on the formation of postoperative adhesion in stomach visceral peritoneum damage. *Bratisl Lek Listy*, 115(12): 749-752. DOI: 10.4149/bll_2014_144.
- Gomel V, Urman B, Gurgan T. 1996. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med*, 41(1): 35-41.
- Heinonen PK, Aine R, Seppälä E. 1990. Peritoneal fluid leukotriene B4 and prostaglandin E2 in acute salpingitis. *Gynecol Obstet Invest*, 29(4): 292-295. DOI: 10.1159/000293338.
- Holmdahl L, Risberg B. 1997. Adhesions: prevention and complications in general surgery. *Eur J Surg*, 163(3): 169-174.
- Maciver AH, McCall M, James Shapiro AM. 2011. Intra-abdominal adhesions: cellular mechanisms and strategies for prevention. *Int J Surg*, 9(8): 589-594. DOI: 10.1016/j.ijsu.2011.08.008.
- Menzies D, Ellis H. 1990. Intestinal obstruction from adhesions-how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl*, 72(1): 60-63.
- Muzii L, Marana R, Brunetti L, Margutti F, Vacca M, Mancuso S. 1998. Postoperative adhesion prevention with low-dose aspirin: effect through the selective inhibition of thromboxane production. *Hum Reprod*, 13(6): 1486-1489. DOI: 10.1093/humrep/13.6.1486.
- Onder H. 2018. Nonparametric statistical methods used in biological experiments, *BSJ Eng Sci*, 1(1): 1-6.
- Risberg B. 1997. Adhesions: preventive strategies. *Eur J Surg Suppl*, 577: 32-39.
- Tittel A, Treutner KH, Titkova S, Ottinger A, Schumpelick V. 2001. New adhesion formation after laparoscopic and conventional adhesiolysis: a comparative study in the rabbit. *Surg Endosc*, 15(1): 44-46. DOI: 10.1007/s004640000256.
- Tranter HS, Tassou SC, Nychas GJ. 1993. The effect of the olive phenolic compound, oleuropein, on growth and enterotoxin B production by *Staphylococcus aureus*. *J Appl Bacteriol*, 74(3): 253-259. DOI: 10.1111/j.1365-2672.1993.tb03023.x.
- Tripoli E, Giammanco M, Tabacchi G, Di Majo D, Giammanco S, La Guardia M. 2005. The phenolic compounds of olive oil: structure, biological activity and beneficial effects on human health. *Nutr Res Rev*, 18(1): 98-112. DOI: 10.1079/nrr200495.
- Tuck KL, Hayball PJ. 2002. Major phenolic compounds in olive oil: metabolism and health effects. *J Nutr Biochem*, 13(11): 636-644. DOI: 10.1016/s0955-2863(02)00229-2.
- Yuzbasioglu MF, Kurutas EB, Bulbuloglu E, Goksu M, Atli Y, Bakan V, Kale IT. 2009. Administration of honey to prevent peritoneal adhesions in a rat peritonitis model. *Int J Surg*, 7(1): 54-57. DOI: 10.1016/j.ijsu.2008.10.011.



METACOGNITION AND RUMINATIVE THINKING AS PREDICTORS OF BURNOUT: A STRUCTURAL EQUATION MODELLING

Mahmut EVLİ^{1*}, Nuray ŞİMŞEK¹


¹Erciyes University, Faculty of Health Sciences, 38039, Melikgazi, Kayseri, Turkey


Abstract: Nursing education is a difficult process with both theoretical and clinical practice. This difficult process creates pressure and stress in nursing students. Therefore, students cannot notice emotions and thinking and may experience rumination. In this case, it can occur in burnout in addition to many mental illnesses. The aim of this study was to investigate whether metacognition and rumination had a predictive effect on burnout. The sample of the study consisted of 280 nursing students who volunteered to participate in the study, and it was completed with 261 nursing students who completed the measurement tools completely. Data were collected using an introductory information form, Ruminative Thinking Style Scale, Metacognitions Questionnaire 30, and Maslach Burnout Inventory. Correlation analysis and structural equation modeling were used to analyze the data. It was determined Ruminative Thinking averages of the participants was 87.61 ± 2.59 , Total Metacognitions averages 73.96 ± 11.80 , Emotional Exhaustion averages 24.63 ± 5.55 , Depersonalization averages 9.58 ± 2.79 , Personal average 28.54 ± 5.34 . In this study, it is seen that high metacognitions and ruminative thinking styles of students affect burnout. But ruminative thinking has not a mediating role in the relationship between metacognitions and burnout.

Keywords: Metacognition, Ruminative thinking, Burnout, Structural equation modelling

*Corresponding author: Erciyes University, Faculty of Health Sciences, 38039, Melikgazi, Kayseri, Turkey

E mail: mahmutevli38@gmail.com (M. EVLİ)

Mahmut EVLİ  <https://orcid.org/0000-0002-5113-7619>

Nuray ŞİMŞEK  <https://orcid.org/0000-0003-2325-791X>

Received: October 20, 2020

Accepted: December 21, 2020

Published: May 01, 2021

Cite as: Evli M, Şimşek N. 2021. Metacognition and ruminative thinking as predictors of burnout: a structural equation modelling. BSJ Health Sci, 4(2): 69-76.

1. Introduction

The changes in human life lead to many positive and negative changes on both his/her private and business life. The stress arising from these changes can be seen as a natural part of daily or business life. The fact that individuals do not have the chance to prove themselves and be supported in such an experiential atmosphere increases their stress and hence can lead to burnout (Çokluk, 2003).

Freudenberger (1977) used the concept of burnout for the first time and described burnout as people's exhaustion and failure because of their high expectation on their own energy and power resources. Maslach and Jackson (1981) defined burnout as individuals' emotional exhaustion because of the works they perform, and their negative attitude towards the changing environmental factors. Emotional exhaustion which is a significant aspect of burnout is individuals' failure to devote psychologically themselves, for a long time, to the works they perform, when their emotional resources are worn or run out. Another important aspect is that individuals develop negative and cynical emotions and behaviours towards the persons opposite them (customer, patient, teacher, student etc.). Considering burnout, these two aspects are inter-related. Maslach, who conducted major

studies on burnout and developed inventory on it, divided the emotions associated with burnout into 3 aspects including emotional exhaustion, depersonalization and diminished personal accomplishment (Maslach and Jackson, 1981; Maslach et al., 2001). Emotional exhaustion is characterized by tiredness, fatigue, lack of self-confidence, libido loss and weakness. Depersonalization represents the inter-personal aspect of burnout characterized by callous, insincere and indifferent attitudes towards others and even improper response in inter-personal relations (Maslach et al., 2001). Assumed to emerge as a result of burnout, the aspect of diminished personal accomplishment is characterized by development of negative judgements, as a consequence of individuals' self-assessment, accompanied by inadequacy, low or lack of motivation to succeed, reduced professional efficiency and productivity, negative inter-personal relations, inability to overcome and resolve problems and decreased self-esteem (Maslach et al., 2001). Depending on these circumstances, a great number of physical, behavioral and psychological disorders may emerge (Ardıç and Polatçı, 2009). It was reported that the psychiatric disorders such as stress, anxiety and depression aggravate along with burnout (Creedy et al.,



2017). Rumination and metacognition are significant patterns to understand development of these negative emotional states that emerge (Smith and Alloy, 2009). It is known that rumination has adverse impact on burnout and positive correlation with it (Brackett et al., 2010; Luo and Zhao, 2013). Various theoretical definitions have been made with respect to rumination which is defined also as intellectual reflection. Some definition models suggest that rumination focuses on negative emotional states and/or those covering/surrounding this emotion whereas other models focus on inconsistency between the individual's current state and the desired status/state. Whatever the definition is, the most important focus here is the damage and uncontrollability in metacognitions in case of negative situations (Smith and Alloy, 2009).

This state that refers to thinking about thinking and emerges in metacognitions leads to many psychiatric disorders (Cotter et al., 2017). There are studies that demonstrate maladaptive metacognitions are effective in development of substance-use disorders/addictions (Wasmuth et al., 2015), eating disorders (Olstad et al., 2015), anxiety and depressive disorders (Nordahl et al., 2018), rage disorders (Simpson and Papageorgiou, 2003) and psychotic disorders (Morrison et al., 2007). In addition, it is seen that metacognitions and ruminative thinking are closely related with psychopathology and constitute a vicious circle in terms of mental disorders (Roelofs et al., 2007; Meyer et al., 2009). It can be assumed that this vicious circle may both deepen psychopathology and also expedite burnout.

Nonetheless, the literature review shows that studies focus on the relationship between metacognitions and rumination or psychiatric disorders (Meyer et al., 2009; Morrison et al., 2007; Olstad et al., 2015; Roelofs et al., 2007; Wasmuth et al., 2015), and that the studies on the relationship between rumination and burnout are limited (Boren, 2014; Vandevala et al., 2017), and that there is no study examining the interaction between these three concepts. Therefore, this study was shaped by the inquiry on to what extent metacognitions and rumination predict burnout especially before it develops. This study aimed to examine to what extent metacognitions and rumination accounts for burnout. During undergraduate education, nursing students both receive intensive theoretical training and practice the provision of healthcare. This process is a stressful experience for students (Da Silva et al., 2014). There are studies that reported that burnout level is high among nursing students who experience this challenging education process. It was thinking that it would be appropriate to examine the conceptual relationship related to burnout to prevent students' burnout. (Rudman and Gustavsson, 2012).

This study aimed to answer the question "Are metacognitions and rumination predictor of burnout?". So, the following hypotheses were tested:

H₁: Metacognitions affect the burnout level.

H₂: Metacognitions affect the ruminative thinking style.

H₃: Ruminative thinking style affects the burnout level.

H₄: Ruminative thinking style mediates between metacognitions and burnout.

To test the above hypotheses, the following hypothesis model has been created (Figure 1).

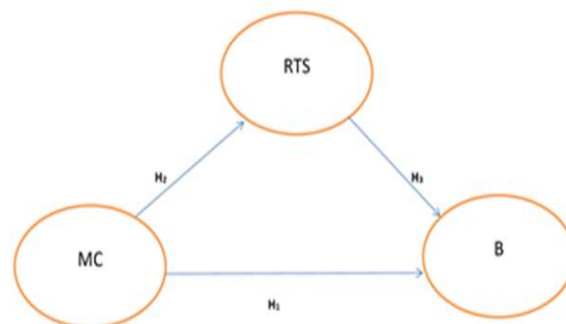


Figure 1. Variable Model in which hypotheses will be evaluated (MC= Metacognitions, B= Burnout level, RTS= Ruminative thinking style).

2. Material and Methods

2.1. Study Design and Sample Size

Cross-sectional design was used in this study. Structural equation modelling (SEM) was used in order to reveal the relationship between metacognitions and burnout and investigate deeply the effect of ruminative thinking on this assumed relationship. There is no clear consensus on the number of sample in structural equation modelling (Waltz et al., 2017). With the purpose of determining the minimum sample size in this study, the hypothesis testing framework was used as an indicator of statistical power for the root mean square error of approximation (RMSEA). RMSEA value which is 0.05 or below it is considered as good model fit, between 0.05-0.08 as adequate model fit, between 0.08-0.10 as acceptable model fit and above 0.10 as unacceptable model fit (Kline, 2011). Also, the research sample was taken as 280 students in line with the literature recommendation taking into account that it shouldn't be less than 10 times the number of variables observed in the model and 200 participants (Kline, 2011).

2.2. Participants

Data were collected from 08 October 2019 and 12 January 2020 in a health sciences faculty in Turkey. The students that are aged 18 years and above and can speak and understand Turkish participated in the study. The students were informed about the aim of the study, and that information would be kept confidential and they could withdraw from the study any time. It took 10-15 min. to fill in all data, and the students filled in the questionnaires themselves. All participants were thanked for their participation in the study. The study was completed with 261 students because 19 students filled in the forms not fully.

It was found out that 88.1% of the participants are female; 46.0% of them live in cities; family monthly

income of 51.0% of them is between 2,501 and 5,000TRY; individual monthly expenditure of 49.8% of them amounts to 0-500TRY; mother's total year of education of 66.3% and father's total year of education of 47.9% of them is between 5 and 8; 94.3% of them have no psychiatric diagnosis or no information on their diagnosis and 90.4% of them didn't use any psychiatric medicine in the past.

2.3. Instruments

The socio-demographic characteristics consisted of the questions such as gender, age, academic success, family monthly income and individual monthly expenditure that are considered to be influential on dependent variables.

2.4. Ruminative Thinking Style Scale

Ruminative Thinking Style Scale, which was developed by Brinker and Dozois (2009) and aimed to assess an individual's general thinking style without taking into account his/her present emotional state, was used in this study. The 7-likert type scale consists of 20 items. The items are scored by giving a point between 7= very strongly agree and 1= very strongly disagree. The scale which does not have a cut point assesses the individuals' ruminative thinking tendencies (Brinker and Dozois, 2009).

The Turkish validity and reliability of the scale was performed by Karatepe et al. (2013), and its internal consistency coefficient was calculated as $r = 0.907$, and the total score correlations of the items as between 0.474 and 0.699, as well as its test-retest correlation coefficient as 0.84. The scale was reported to be a reliable measurement instrument for assessment of ruminative thinking style (Karatepe et al., 2013). For this study, Cronbach alpha coefficient of the scale is 0.91.

2.5. Metacognitions Questionnaire-30

The short version of the questionnaire that was developed by Wells and Cartwright (2004) in order to assess the various aspects of metacognitive activities interrelated with psychopathology. The 4-point Likert-type scale consists 30 questions. The questionnaire has five factors including positive beliefs about worry; negative beliefs about uncontrollability and danger of worry; cognitive confidence; need for controlling thinking and cognitive self-consciousness. Increasing scores mean high metacognitive activity psychopathologically (Wells and Cartwright, 2004).

The Turkish validity and reliability of the questionnaire was performed by Tosun and Irak (2008) and following the analysis to define the factor structure of questionnaire, it was determined that it has five-factor structure. It was expressed that these five factors accounted for 52.44% of the total variance and the factor structure of the Turkish version of Metacognitions Questionnaire-30 was at the same level with its original form. The scale consists of sub-dimensions the positive beliefs about worry, negative beliefs about uncontrollability and danger of worry, cognitive confidence, controlling thinking and cognitive self-consciousness. Those who have high score in this factor

tend to observe and examine their own thinking and thinking processes (Tosun and Irak, 2008).

Following the analyses on reliability of the questionnaire, it was found that its internal consistency Cronbach alpha coefficient is 0.93, and Cronbach alpha values for sub-scales to range between 0.72 and 0.93. Also test-retest correlation coefficients are between 0.40 and 0.94 for the questionnaire items and between 0.70 and 0.85 for the factors. Cronbach alpha reliability coefficient is 0.86 for the whole questionnaire (Tosun and Irak, 2008). In our study, Cronbach alpha coefficients are between 0.66 and 0.83 for the factors while it is 0.85 for the whole questionnaire.

2.6. Maslach Burnout Inventory

It was developed by Maslach and Jackson (1981) in order to determine individuals' burnout level. Consisting of 22 items, this five-Likert type scale (1-5) has three components including emotional exhaustion, depersonalization and personal accomplishment. The option "never" is scored 0 while the option "always" is scored 4. The scale consists of sub-dimensions the emotional exhaustion, depersonalization and personal accomplishment. The lowest and highest scores that can be obtained from the inventory are 0 and 36 respectively for the component of emotional exhaustion; 0 and 20 for depersonalization, and 0 and 32 for personal accomplishment. In the reliability study conducted by Ergin (1993) for the components, Cronbach Alpha coefficients were found as 0.82, 0.60, and 0.80 respectively. The components of the inventory are assessed separately and there is not a total inventory score. High score in the components of emotional exhaustion and depersonalization, and low score in the component of personal accomplishment indicate high burnout level. For this study, Cronbach alpha coefficient is 0.82 for emotional exhaustion, 0.77 for depersonalization and 0.66 for personal accomplishment.

2.7. Statistical Analysis

In order to accomplish blindness, the data of the study were evaluated by an external researcher who was not included in the study. IBM SPSS v25 was used for analysing the data collected in this study. Internal consistency of research instruments was tested by calculating Cronbach alpha coefficient, and factor analysis was used for assessing the structure validity. Scale internal consistency of Cronbach's alpha coefficients are given in the introductory part of the scale. Basic components technique was applied for explanatory factor analysis It was determined that for all scales was Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) test value > 0.80 and $P < 0.01$ for Barlett's test of sphericity. From these findings, it can be seen that it can be used safely without removing any item from the scales (Gürbüz ve Şahin, 2018). In the evaluation of the data, Shapiro-Wilk test was applied to evaluate the conformity to the normal distribution and the data were found to be normally distributed ($P > 0.05$). Therefore Pearson correlation test was used for correlation. $P < 0.05$ was considered

statistically significant.

LISREL 8.71 (Jöreskog and Sorbo 2004) program was implemented for structural equation modeling. Maximum Likelihood (ML) method was used in structural equation modelling. In order to test fitness of the model, the following indices were assessed: CMIN/DF < 5; Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA) < 0.08; Goodness of Fit Index (GFI) > 0.90; Adjusted Goodness of Fit Index (AGFI) > 0.90; and Comparative Fit Index (CFI) > 0.90 were applied (Çapık, 2014; Sun, 2005). For comparisons, P < 0.05 was considered statistically significant.

2.8. Ethical Consideration

For this study, the approval was obtained from the Social

and Humanities Ethics Committee (Approval Date: 28.05.2019 / Approval Number: 71) and the permission of the institution was achieved from the Dean of the Faculty of Health Sciences. Also the informed voluntary consent form was received from the students who accepted to take part in the study.

3. Results

In our study, the findings of nursing students on correlation between scale score averages are indicated in Table 1. As a predictor and mediator model, the structural equation modelling between metacognitions, burnout and ruminative thinking is pointed in Figure 2 and Table 2, Table 3.

Table 1. Mean, standard deviation and correlation values of ruminative thinking style, metacognitions, burnout inventory and subscales (n=261)

Variables	X	SS	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. RTS	87.61	2.59	-								
2. MC-POS	13.95	3.56	.137*	-							
3. MC-NEG	14.61	3.47	.394**	.137*	-						
4. MC-CC	13.06	4.21	.228**	.097	.300**	-					
5. MC-NC	15.05	3.86	.617**	.093	.499**	.388**	-				
6. MC-CSC	17.27	3.00	.457**	.254**	.477**	.177**	.403**	-			
7. MC	73.96	11.80	.557**	.472**	.727**	.646**	.743**	.667**	-		
8. EE	24.63	5.55	.321**	.056	.233**	.080	.285**	.111	.236**	-	
9. D	9.58	2.79	.306**	.083	.289**	.183**	.274**	.150*	.303**	.611**	-
10. PA	28.54	5.34	-.035	0.37	-.110	-.099	-.112	.146*	-.056	-.046	-.153*

RT= ruminative thinking style, MC-POS= metacognitions-positive beliefs about worry, MC-NEG= metacognitions-negative beliefs about controllability and danger of worry, MC-CC= metacognitions-cognitive confidence, MC-NC= metacognitions-need for control, MC-CSC= metacognitions-cognitive self-consciousness, MC= total Metacognitions, EE= emotional exhaustion, D= depersonalization, PA= personal accomplishment, *P < 0.05, **P < 0.01.

In our study, the mean scores of the scale was found as follows: Ruminative Thinking Style (RTS) = 87.61±2.59, Metacognitions-positive beliefs about worry (MC-POS)=13.95±3.56, Metacognitions negative beliefs about uncontrollability and danger of worry (MC-NEG)=14.61±3.47, Metacognitions-cognitive confidence (MC-CC)=13.06±4.21, Metacognitions-need for control (MC-NC)=15.05±3.86, Metacognitions-cognitive self-consciousness (MC-CSC)=17.27±3.00, Total Metacognitions (MC)=73.96±11.80, Emotional Exhaustion (EE)=24.63±5.55, Depersonalization (D)=9.58±2.79, and Personal Accomplishment (PA)=28.54±5.34 (Table 1). It was discovered that there is a positive significant relationship statistically between RTS and MC and their factors (P < 0.05/P < 0.01) (Table 1).

It was found out that RTS and MC have a positive and statistically significant relationship with EE and D (P < 0.01) whereas they have a negative and statistically

insignificant relationship with PA (P > 0.05) (Table 1). Regarding the factors of burnout, it was revealed that there is a positive and statistically significant relationship between EE and D (P < 0.01) whereas there is a negative and statistically insignificant relationship between EE and PA (P > 0.05). It was determined that there is a negative and statistically significant relationship between D and PA (P < 0.05).

Examining the fit statistics of the structural equation modelling in Figure 2, the following values were discovered: df= 326 and P < 0.05. Although the model was considered as a fully-saturated model because of df > 0, it was required to review the model fit indices due to P < 0.05. The fit indices of the model were determined as CMIN/DF= 1.712, GFI= 0.94, AGFI= 0.90, CFI= 0.95, and RMSEA= 0.052. These values indicate that the data supports the model and the fit indices are acceptable (Çapık 2014; Sun 2005).

Table 2. Regression weights, standardized regression weights and squared multiple correlations for model

Variables	Estimate				
	Unstandardized β	Standardized β	S.E.	t	P
RTS <--- MC	0.528	0.797	0.077	6.863	0.001
B <--- MC	0.659	0.247	0.418	1.576	0.115
B <--- RTS	0.043	0.233	0.020	2.191	0.028
RTS	0.636				
B	0.208				

MC= metacognitions, B= burnout level, RTS= ruminative though style, S.E.= standard error, SMC= squared multiple correlations.

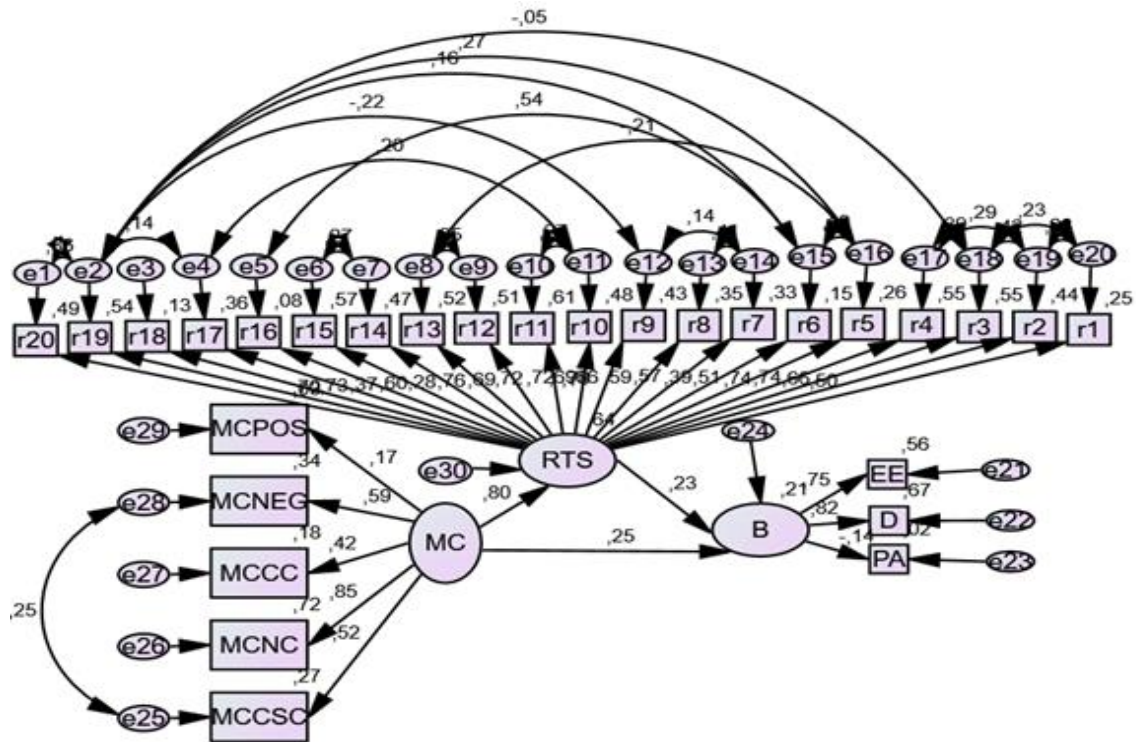


Figure 2. Structural equation modeling regarding metacognition, ruminative thinking style and burnout (MC= metacognitions, B= burnout level, RTS= ruminative thinking style, MC-POS= metacognitions-positive beliefs about worry, MC-NEG= metacognitions-negative beliefs about uncontrollability and danger of worry, MC-CC= metacognitions-cognitive confidence, MC-NC= metacognitions-need for control, MC-CSC= metacognitions-cognitive self-consciousness, EE= emotional exhaustion, D= depersonalization, PA= personal accomplishment).

Examining the fit statistics of the structural equation modelling in Figure 2, the following values were discovered; $df= 326$ and $P < 0.05$. Although the model was considered as a fully-saturated model because of $df>0$, it was required to review the model fit indices due to $P < 0.05$. The fit indices of the model were determined as $CMIN/DF= 1.712$, $GFI= 0.94$, $AGFI= 0.90$, $CFI= 0.95$, and $RMSEA= 0.052$. These values indicate that the data supports the model and the fit indices are acceptable (Çapık 2014; Sun 2005).

One-unit change in the metacognition level by the values in Table 2 leads to a unit change corresponding to 0.659 in the burnout level and this change is not statistically significant ($P > 0.05$). Likewise, one standard deviation change in the metacognition level causes a standard

deviation corresponding to 0.24 in the burnout. Also, this model accounts for 63.6 % of variance in ruminative thinking style and 20.8 % variance in burnout level.

According to the results of diagram in Figure 2 and Table 2, it is seen that the direct effect of metacognitions on the burnout level is 0.25 ($P > 0.05$) and ruminative thinking style on the burnout level is 0.23 ($P < 0.05$). Also, it is seen that the direct effect of metacognitions on the ruminative thinking style level is 0.80 ($P < 0.05$). In the light of these findings, it can be suggested that the data fits the model and supports it. However, the change in path coefficient in the model shows not the mediator impact of ruminative thinking style in the relationship between metacognitions and burnout (Table 3).

Table 3. Standardized estimates of direct and indirect effects on burnout

Impact Status	Bias-corrected 95% Effect Value (Lower/Upper)		Hypothesis Acceptance Status
	MC	RTS	
Direct Effects	RTS	0.797 (0.710/0.876)	H ₁ ,H ₂ and H ₃ accept
	B	0.247 (-0.103/0.584)	
	P	0.001	
Indirect Effects	RTS	-	H ₄ reject
	B	0.179 (-0.078/0.481)	
	P	0.134	

MC= metacognitions, B= burnout level, RTS= ruminative though style.

4. Discussion

The aim of this study is to reveal the effect of metacognitions and ruminative thinking style on burnout as well as the mediator impact of ruminative thinking style in the relationship between metacognitions and burnout, among nursing students, by establishing structural equation modelling. It was seen that metacognitions and ruminative thinking style affected the nursing students' burnout levels, and ruminative thinking style played not a mediator role in this interaction.

In our study, it was found out that there is a close relationship between metacognitions and burnout, and the changes in burnout level are under the influence of metacognitions (Table 1, Table2 and Figure 2). Therefore, H1 was accepted. It is knowns that nurses and nursing students have high burnout level (Da Silva et al., 2014; Da Silva et al., 2018; Zaghini et al., 2020). It can result from the fact that they take care of human directly and they are subject to academic demands such as tests, theoretical and practical training activities, research activities, and professional practices such as healthcare services and communication with patients as well as practices in provision of healthcare services (Da Silva et al., 2014). Such issues increase nursing students' stress and hence lead to psychological morbidity and burnout (Watson et al., 2008). Burnout causes a reduction in persons' ability to fulfil normal functions neuro-psychologically and weakens their capability to cope with stressors. The metacognitive functions that are used as a continuous re-assessment method provide coordination and bridge between different areas of memory functions and they are also influential on focusing and directing attention (Iskander, 2019). Dysfunctional metacognitions and ineffective coping significantly affect individuals' working ability and capacity and hence lead to gathering of stressors (Lenzo et al., 2016). This situation is considered to cause a vicious circle between dysfunctional metacognitions, ineffective coping and burnout.

This study discovered that there is a relationship between ruminative thinking style and burnout, and that the changes in individuals' burnout levels are affected by

ruminative thinking style (Table 1, Table 2 and Figure 2). Hence, H3 was accepted from the study hypotheses. A person suffering from emotional exhaustion, depersonalization and diminished personal accomplishment tend more to have negative self-assessment (Maslach et al., 2001). Rumination that is a passive way for individuals to cope with negative self-assessment (Lyubomirsky and Nolen-Hoeksema, 1993) generally leads to a long-term depressive mood and feeling of loss of control over one's own life (Carver and Scheier, 1990; Nolen-Hoeksema, 1991). The psychological and physiological arousal in rumination, which is classified on the basis of emotional arousal, is high and it is challenging cognitively and emotionally. Therefore, this situation has adverse effect on the well-being of people with ruminative thinking style (Cropley and Zijlstra, 2011). Accordingly, chronic fatigue and stress level increases and hence burnout may emerge (Maslach et al., 2001).

It is known that there is a significant relationship between metacognitive beliefs and rumination (Moulds et al., 2010). Our study discovered that there is a significant relationship between metacognitions and ruminative thinking, and that 64% of the changes in ruminative thinking level are under the influence of metacognitions (Table 2, Figure 2). Thus, H2 was accepted from the study hypotheses. Rumination which is an individual's insistent thinking over his/her emotions and problems without using active problem-solving skills (Nolen-Hoeksema et al., 2008) is a component of Cognitive Attentional Syndrome (CAS), and it was defined as repetitive thinkings about subjective experience during a final social interaction including self-assessment, external assessment of partners and other details of the event in the context of social concern (Kashdan and Roberts, 2007). According to Self-Regulatory Executive Function (S-REF) model which is used for explaining rumination process, it is required to focus on the mechanisms that produce, follow and maintain the challenging thinkings and experience rather than these thinkings and experience themselves (Wells, 2011). S-REF model highlights that psychological disorders result from an individual's inflexible and

maladaptive reaction to events which is called as CAS. CAS involves constant worry and rumination, threat monitoring and ineffective coping strategies that contribute to continuation of problem (Wells, 2013). Since the relationship between metacognition, rumination and burnout hasn't been addressed before, it is thinking that this study will provide a new contribution to the literature. According to the results of the model established (Figure 2), metacognitions affect ruminative thinkings. Excessive level of ruminative thinking increases individuals' burnout level. It is seen that ruminative thinking has not a mediator role in the relationship between metacognitions and burnout (Table 3 and Figure 2). Thus, H3 was not accepted. With the purpose of analysing the mechanisms which interrelate metacognition and burnout, it is assumed that more researches are needed to be conducted to investigate the relationship between these structures.

4.1. Limitations and Strengths of Study

It should be accepted that our study has some limitations. Since this study has a cross-sectional design, the results involve instant assessments. It is thinking that a longitudinal research will be a more suitable design for investigating, in terms of the established model, the relationships and causality over time. Also, although our research sample was considered adequate for analysing the established model, it is assumed that a larger sample will allow us to go beyond our existing analysis level for studying the differences of both dependent and independent variables (e.g. gender and age). The answers given by the participants to the data collection instruments, which were used for the dependent variables in the established model, were considered correct, but the answers given to the study are limited with the scale items. Strengths of the research are sufficient sample size and statistical method used.

5. Conclusion

According to the results of the study, the burnout levels of nursing students are affected by metacognitive activities and ruminative thinking style. Nursing education is both theoretical and applied education. Hence, it can be said that nursing students face many problems and, accordingly, focus on negative mood and / or situations involving this emotion. This situation can be said to increase the level of rumination in nursing students. Students who have low ability to thinking and realize their thinkings (metacognitions) experience more rumination. This situation drags students into a vicious circle and results in burnout. Nursing students, the future nursing professionals, needs to be improved to ability of recognize and express their feelings and thinkings. Thus, issues such as awareness and communication should be included both in the education curriculum and supported by private courses.

Author Contributions

ME, contributed conception, design, acquisition of data
BSJ Health Sci / Mahmut EVLİ and Nuray ŞİMŞEK

and analysis of the study, and to drafting and revising the article critically for important intellectual content. NŞ, contributed interpretation of data and revising the article critically, and final approval of the version to be submitted.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Acknowledgements

Thank you to all the volunteers who participated in the study. No support has been received from any person or institution for this study.

References

- Ardıç K, Polatçı S. 2009. Burnout syndrome and the other side of medallion: Engagement. *J Erciyes Univ Inst Econ Admin Sci*, 32: 21-46.
- Boren JP. 2014. The relationships between co-rumination, social support, stress, and burnout among working adults. *Manag Commun Quart*, 28(1): 3-25. DOI: 10.1177/0893318913509283.
- Brackett MA, Palomera R, Kaja-Mojsa J, Reyes MR, Salovey P. 2010. Emotion-regulation ability, burnout, and job satisfaction among British secondary-school teachers. *Psychology in the Schools*, 47(4): 406-417. DOI: 10.1002/pits.20478.
- Brinker JK, Dozois JA. 2009. Ruminative thinking style and depressed mood. *J Clinical Psychol*, 5(1): 1-19. DOI: 10.1002/jclp.20542.
- Carver CS, Scheier MF. 1990. Origins and functions of positive and negative affect: A control-process view. *Psychol Rev*, 97: 19-35. DOI: 10.1037/0033-295X.97.1.19.
- Cotter J, Yung AR, Carney R, Drake RJ. 2017. Metacognitive beliefs in the at-risk mental state: A systematic review and meta-analysis. *Behav Res Ther*, 90: 25-31. DOI: 10.1016/j.brat.2016.12.004.
- Creeedy DK, Sidebotham M, Gamble J, Pallant J, Fenwick J. 2017. Prevalence of burnout, depression, anxiety and stress in Australian midwives: A cross-sectional survey. *BMC Preg Childbirth*, 17(13): 2-8. DOI: 10.1186/s12884-016-1212-5.
- Cropley M, Zijlstra FRH. 2011. Work and rumination. In: Langan-Fox J, Cooper C, editors. *Handbook of stress in the occupations*. Edward Elgar Publishing Inc, Northampton, UK. pp. 487-501.
- Çapık C. 2014. Use of confirmatory factor analysis in validity and reliability studies. *Anatolian J Nursing Health Sci*, 17(3): 196-205.
- Çokluk Ö. 2003. Burnout in organizations. In: Elma C, Demir K, editors. *Contemporary approaches in management*. Ani Publishing, Ankara, Turkey, pp. 109-134.
- Da Silva RM, Goulart CT, Lopes LF, Serrano PM, Costa AL, de Azevedo Guido L. 2014. Hardy personality and burnout syndrome among nursing students in three Brazilian Universities - analytic study. *BMC Nurs*, 13(1): 9. DOI: 10.1186/1472-6955-13-9.
- Da Silva RM, Lopes LFD, Beck CLC, Grazziano ES, Costa ALS, Lopes VC. 2018. Demographic and academic characteristics that contribute to burnout occurrence in nursing students - Analytic study. *J Nursing Educ Pract*, 8(8): 28-33. DOI: 10.5430/jnep.v8n8p28.
- Ergin C. 1993. Burnout and adaptation of maslach burnout scale in doctors and nurses. In: *Proceedings of VII. National*

- Psychology Congress Scientific Studies, Turkish Psychological Association Publication, Hacettepe University, September 22–25, Ankara.
- Freudenberger HJ. 1977. Burn-Out: Occupational hazard of the child care worker. *Child Care Quart*, 6(2): 90-99.
- IBM SPSS Statistics. 2017. *Sürüm 25.0*. Armonk, NY: IBM Corp.
- Iskander M. 2019. Burnout, Cognitive Overload, and Metacognition in Medicine. *Med Sci Educ*, 29(1): 325-328. DOI: 10.1007/s40670-018-00654-5.
- Jöreskog K, Sörbom D. 2004. LISREL 8.71 (October 2004) Scientific Software International, Inc. Copyright.
- Karatepe HT, Yavuz FK, Turkan A. 2013. Validity and reliability of the Turkish version of the Ruminative Thinking Style Questionnaire. *Bull Clinical Psychopharm*, 23(3): 231-241. DOI: 10.5455/bcp.20121130122311.
- Kashdan TB, Roberts JE. 2007. Social anxiety, depressive symptoms, and post-event rumination: affective consequences and social contextual influences. *J Anxiety Disord*, 21(3): 284–301. DOI: 10.1016/j.janxdis.2006.05.009.
- Kline BR. 2011. Principles and practice of structural modeling. The Guilford Press, New York-London, UK. 3rd ed., pp. 534.
- Lenzo V, Indelicato F, Grisolia E, Toffle ME, Quattropani MC. 2016. The burnout syndrome in palliative home care workers: The role of coping strategies and metacognitive beliefs. *Medit J Clin Psychology*, 4(1): 1-12. DOI: 10.6092/2282-1619/2016.4.1120.
- Luo P, Zhao B. 2013. Affectivity, emotional exhaustion, and service sabotage behavior: The mediation role of rumination. *Social Behav Person*, 41(4): 651-662. DOI: 10.2224/sbp.2013.41.4.651.
- Lyubomirsky S, Nolen-Hoeksema S. 1993. Self-perpetuating properties of dysphoric rumination. *J Person Soc Psych*, 65(2): 339-349. DOI: 10.1037//0022-3514.65.2.339.
- Maslach C, Jackson SE. 1981. The measurement of experienced burnout. *J Occup Behav*, 2: 99-113.
- Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP. 2001. Job burnout. *Annual Rev Psych*, 52: 397-422.
- Meyer RJ, Beck B, Riede K. 2009. Relationships between rumination, worry, intolerance of uncertainty and metacognitive beliefs. *Person Indiv Differences*, 46: 547-551. DOI: 10.1016/j.paid.2008.12.010.
- Morrison AP, French P, Wells A. 2007. Metacognitive beliefs across the continuum of psychosis: comparisons between patients with psychotic disorders, patients at ultra-high risk and non-patients. *Behav Res Ther*, 45(9): 2241-246. DOI: 10.1016/j.brat.2007.01.002.
- Moulds ML, Yap CS, Kerr E, Williams, AD, Kandris E. 2010. Metacognitive beliefs increase vulnerability to rumination. *Appl Cogn Psychol*, 24: 351–364. DOI: 10.1002/acp.1681.
- Nolen-Hoeksema S. 1991. Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes. *J Abnormal Psych*, 100(4): 569-582. DOI: 10.1037//0021-843x.100.4.569.
- Nolen-Hoeksema S, Wisco BE, Lyubomirsky S. 2008. Rethinking rumination. *Perspect Psychol Sci*, 3(5): 400-424. DOI: 10.1111/j.1745-6924.2008.00088.x.
- Nordahl H, Nordahl HM, Vogel PA, Wells A. 2018. Explaining depression symptoms in patients with social anxiety disorder: Do maladaptive metacognitive beliefs play a role? *Clin Psychol Psychother*, 25(3): 457-464. DOI: 10.1002/cpp.2181.
- Olstad S, Solem S, Hjemdal O, Hagen R. 2015. Metacognition in eating disorders: Comparison of women with eating disorders, self-reported history of eating disorders or psychiatric problems, and healthy controls. *Eating Behav*, 16: 17-22. DOI: 10.1016/j.eatbeh.2014.10.019.
- Preacher KJ, Coffman DL. 2006. Computing power and minimum sample size for RMSEA. URL: <http://quantpsy.org/rmsear/rmsear.htm> (access date: 18.11.2019).
- Roelofs J, Papageorgiou C, Gerber RD, Huibers M, Peeters F, Arntz A. 2007. On the links between self-discrepancies, rumination, metacognitions, and symptoms of depression in undergraduates. *Behav Res Ther*, 45(6): 1295-305. DOI: 10.1016/j.brat.2006.10.005.
- Rudman A, Gustavsson JP. 2012. Burnout during nursing education predicts lower occupational preparedness and future clinical performance: A longitudinal study. *Int J Nursing Stud*, 49(8): 988-1001. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2012.03.010.
- Simpson C, Papageorgiou C. 2003. Metacognitive Beliefs about rumination in anger. *Cogn Behav Pract*, 10: 91-94. DOI: 10.1016/S1077-7229(03)80012-3.
- Smith JM, Alloy LB. 2009. A roadmap to rumination: A review of the definition, assessment, and conceptualization of this multifaceted construct. *Clin Psych Rev*, 29: 116-128. DOI: 10.1016/j.cpr.2008.10.003.
- Sun J. 2005. Assessing goodness of fit in confirmatory factor analysis. *Measur Eval Counseling and Deuelopmeni*, 37: 240-256.
- Vandevala T, Pavey L, Chelidoni O, Chang NF, Creagh-Brown B, Cox A. 2017. Psychological rumination and recovery from work in intensive care professionals: associations with stress, burnout, depression and health. *J Inten Care*, 5(16): 2-8. DOI: 10.1186/s40560-017-0209-0.
- Waltz CF, Strickland OL, Lenz ER. 2017. Measurement in nursing and health research. Springer Publishing Company, New York, USA, fifth edition, pp. 632.
- Wasmuth SL, Outcalt J, Buck K, Leonhardt BL, Vohs J, Lysaker PH. 2015. Metacognition in persons with substance abuse: Findings and implications for occupational therapists. *Can J Occup Ther*, 82(3): 150-159. DOI: 10.1177/0008417414564865.
- Watson R, Deary I, Thompson D, Li G. 2008. A study of stress and burnout in nursing students in Hong Kong: A questionnaire survey. *Int J Nurs Stud*, 45: 1534-542. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2007.11.003.
- Wells A, Cartwright-Hatton S. 2004. A short form of the metacognitions questionnaire: Properties of the MCQ-30. *Behav Res Therapy*, 42: 385-396. DOI: 10.1016/S0005-7967(03)00147-5.
- Wells A. 2011. Metacognitive therapy for anxiety and depression. Guilford Press, New York, USA, first edition pp. 316.
- Wells A. 2013. Advances in metacognitive therapy. *Int J Cognitive Ther*, 6 (2): 186-201. DOI: 10.1521/ijct.2013.6.2.186.
- Zaghini F, Biagioli V, Proiettic M, Badolamenti S, Fiorini J, Sili A. 2020. The role of occupational stress in the association between emotional labor and burnout in nurses: A cross-sectional study. *App Nursing Res*, 151277. DOI: 10.1016/j.apnr.2020.151277.



RETROSPECTIVE STUDY ABOUT THE TRANSFORMATION OF DAIRY CATTLE POPULATION IN TURKEY (1991-2019) AND POSSIBLE METABOLIC AND REPRODUCTIVE PROBLEMS

Kemal AKSOY^{1*}, Abdülkerim DENİZ², Mert METİN³

¹Mugla Sitki Kocman University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Internal Medicine, 48210, Milas, Mugla, Turkey

²Free Researcher, İstanbul, Turkey


³Mugla Sitki Kocman University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Biochemistry, 48210, Milas, Mugla, Turkey


Abstract: The present study analyzed the transformation of dairy cattle population and changes in yearly milk production and per lactation milk yield (1991 – 2019) in Turkey. In addition, metabolic and reproductive diseases frequently seen in high milk yielding dairy cows (HYDC) and problems causing low milk yield were investigated. The number of dairy cows, culled and sent to slaughter was investigated for the last three years in Turkey. On the other side, the cost of the most common metabolic diseases by region has been analyzed by a phone survey (40 vets were asked in different regions). The dairy cow population was 6118997 in 1991 (HYDC pure breed: 10.6% and traditional indigenous dairy breed: 55.3%). The dairy cow population reached 6580753 in 2019 (7.5 % increase compared to 1991) which consisted of pure breed HYDC of 49.4% and traditional dairy breed of 8.9%. This is a transformation in dairy cattle population in 28 years. Yearly total milk production increased by 141.2% from 8.616.412 tons (1991) to 20782374 tons (2019). Yearly milk production per lactation/cow increased from 1.4 tons (1991), to 1.65 tons (2000) and to 3.16 tons (2019) which means 17.5% and 124.3% increase, respectively. The growth of the number of HYDC pure breed and their total yearly milk production was 399.3% (650739 – 3249002) and 555.6% (1913438 tons to 12544507 tons) in 28 years, respectively. Numerous metabolic and reproductive diseases can often be observed in HYDCs due to genetic reasons as well as nutritional and maintenance mistakes during the transition and dry period which can cause economic loss related to milk yield and metabolic diseases. The treatment cost of the metabolic or reproductive diseases for the farmers was between 150-1200 TL per case. Many of the animals were sent to compulsory slaughter and culled because of these diseases. Indeed, a total of 738681 dairy cows have been sent to slaughter throughout the last three years.


Keywords: Dairy population, Milk yield, Metabolic diseases, Cost of diseases, Turkey

*Corresponding author: Mugla Sitki Kocman University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Internal Medicine, 48210, Milas, Mugla, Turkey

E mail: kemalaksay@mu.edu.tr (K. AKSOY)

Kemal AKSOY  <https://orcid.org/0000-0003-0149-6688>

Abdülkerim DENİZ  <https://orcid.org/0000-0002-5242-5671>

Mert METİN  <https://orcid.org/0000-0002-1402-4594>

Received: November 16, 2020

Accepted: December 27, 2020

Published: May 01, 2021

Cite as: Aksoy K, Deniz A, Metin M. 2021. Retrospective study about the transformation of dairy cattle population in Turkey (1991-2019) and possible metabolic and reproductive problems. *BSJ Health Sci*, 4(2): 77-84.

1. Introduction

The dairy cattle population and milk production show rapid development in the world, especially in developing countries, as well as in Turkey (TİGEM, 2017; TÜİK, 2019). Dairy cattle husbandry and milk production in Turkey is primarily executed in the style of small family business (Vural and Fidan 2007), which is of great importance in terms of rural development. Since 2002, the dairy cattle population has undergone a significant transformation and low milk yielding indigenous breeds have been replaced by high-yielding dairy pure and culture breeds. Thus, the volume of milk produced annually increased with the same number of dairy cattle (TÜİK, 2019). Milk production per animal in lactation is high in Turkey compared with the average milk yield per cow in the world, but it is still relatively low compared to other EU countries (TİGEM, 2017). However, some problems arise with this transformational change. In addition to the high milk yield of the pure and culture

breeds compared to indigenous breeds, the incidence of disease and maintenance costs are higher. Especially in Holstein dairy cows, post-partum milk fever, ketosis, abomasal displacement, downer cow syndrome, liver fatty diseases are common. In the first 6 weeks of the lactation, when the lactation reaches the peak, the energy deficit (negative energy balance, NEB) occurs in dairy cows, where the energy requirement is not met sufficiently. Consequently, lipid mobilization starts, which ends up with ketosis. Correa et al. (1993) demonstrate that dairy cows are linked to clinical ketosis and diseases such as metritis, abomasum displacement, and mastitis. Besides, some researchers (Dohoo and Martin, 1984; Whitaker et al., 1993) report that subclinical ketosis is associated with decreased milk yield, increased risk of post-partum diseases such as clinical ketosis, metritis, cystic ovaries, reduced reproductive performance, and other disorders. It is also reported that cattle foot diseases are more common in



culture pure breeds compared to indigenous breeds. The reason is that the culture breeds having more bodyweight than indigenous breeds and cross-breeds, other reasons are high milk yield characteristics and more susceptible to diseases in Turkey. Some studies were conducted in Turkey in order to determine the prevalence of foot diseases in different regions. Foot disease in culture breeds was found to be more frequent than in the indigenous breeds (İstek and Durgun, 2004; Özcan and Pamuk, 2009; Ünsaldı and Durmuş 1999; Yayla et al., 2012; Yurdakul and Şen, 2018; Yakan, 2018). In the study of Görgül (1988), the distribution of foot lesions among breeds was determined by 69.52% in Holstein, 24.76% in Montofon, 0.95% in Jersey, 1.92% in indigenous breeds, 2.85% in hybrid cows. İstek and Durgun (2004) reported that Holstein, Simental, Montofon, hybrid cows and indigenous breeds had foot lesions by 23.13%, 19.56%, 14.74%, 12.20%, and 10.26% respectively. The present study analyzed the transformation of dairy cattle population, changes in yearly and per lactation milk production (1991–2019) in Turkey based on data received from the internet web page of Turkish Statistic Institute and Turkish General Directorate of Agricultural Enterprises (TÜİK, 2019; TİGEM, 2019).

In this study, metabolic and reproductive diseases frequently seen in high milk yielding dairy cows (HYDC) and problems causing low milk yield were investigated. It is thought that cows with high milk yield go to slaughter at an early age and have a higher risk of getting metabolic diseases. This situation brings serious treatment costs for farmers. The number of dairy cows which were culled and sent to slaughter across the provinces in Turkey between 2017 - 2019 was investigated. Medical expenses of the most common metabolic diseases were calculated by region by a survey which was carried out with vets by phone.

2. Material and Methods

2.1. Dairy Cattle Statistics between 1991 and 2019

The number of dairy cows and the quantity of yearly milk production for each breed (1991 - 2019) were investigated by using the information received from the internet web page of the Turkish Statistic Institute (TÜİK, 2019) and the Turkish General Directorate of Agricultural Enterprises (TİGEM, 2019).

The growth rates and changes of animal numbers and milk yield by years (initial value-1991, final value-2019) were calculated according to the formula (final value-initial value) x 100/initial value. The growth rates and changes were presented in numbers and percentage. Metabolic and reproductive diseases frequently seen in high milk yielding dairy cows (HYDC) and problems causing low milk yield were investigated by using the literature review. The data obtained from different sources are presented in graphical and numerical charts.

2.2. Treatment Costs of Postpartum Metabolic and Reproductive Diseases

Forty veterinarians in 10 provinces of Turkey (Afyon, Kars, Konya, İzmir, Urfa, Antalya, Edirne, Muğla, Tokat, Zonguldak) were randomly chosen and asked by a phone survey about the average cost of the treatment for laminitis, metabolic (abomasal displacement, ketosis) and reproductive diseases (retained placenta, metritis, mastitis, cystic ovarian disease, artificial insemination) for farmers. Provinces were divided into 2 groups according to the number of lactating dairy cows in 2019. Group 1 represents provinces (Afyon, Kars, Konya, İzmir, Urfa) with over 120000 lactating dairy cows. Group 2 represents provinces (Antalya, Edirne, Muğla, Tokat, Zonguldak) with less than 120000 lactating dairy cows.

2.3. Number of Female Animals Culled and Sent to Slaughter by Provinces between 2017 and 2019

The numbers of female cattle, which were culled and sent to slaughter, were received from the Turkish Ministry of Agriculture and Forestry in response to the official letter related to the present study. The incoming raw data were arranged for the descriptive statistic in the excel file.

2.4. Statistical Analysis

The growth rates and changes in the animal numbers and milk yield by years (initial value-1991, final value-2019) were calculated according to the formula (final value-initial value) × 100 / initial value. The growth rates and changes were presented in numbers and percentages. SPSS (SPSS 20.0 Software Package Program Inc., Chicago, Illinois, USA) was used to statistical analysis of diseases treatment costs. Mann-Whitney U test was used to compare treatment costs between cities (group 1 and group 2). Descriptive statistic was used for the number of animals, milk production and number of female animals culled and sent to slaughter by provinces between 2017 - 2019.

3. Results

3.1. Transformation of Dairy Cattle Population in Turkey

When examined both breed distribution of dairy cows and the quantity of annual milk production from 1991 to 2019 in Turkey, there has been a transformation, especially after 2002. According to the information from TÜİK (2019), the number of dairy cows raised from 6118997 in 1991 to 6580753 in 2019 in Turkey, which means a growth of 7.5% and 461756 in absolute value in 28 years only (Figure 1).

When looked at the human population change concerning milk demand and consumption in the roughly same period, the population of Turkey was 56473035 and 82003882 in 1990 and 2018, respectively. This means an increase of approximately 45% and does require either an increase in milk production or dairy population to meet the requirement of the population.

However, the number of dairy cows did not proportionally increase between 1991 - 2019, but yearly total milk production raised from 8616412 tons to

20782374 tons, which means 141.2% increase (Figure 2). This significant increase was because that only 10.6% of dairy cow population was pure culture HYDC breeds in

1991 and it raised to 49.4% in 2019 with a respective increase of milk yield per lactation (124.3% increase).

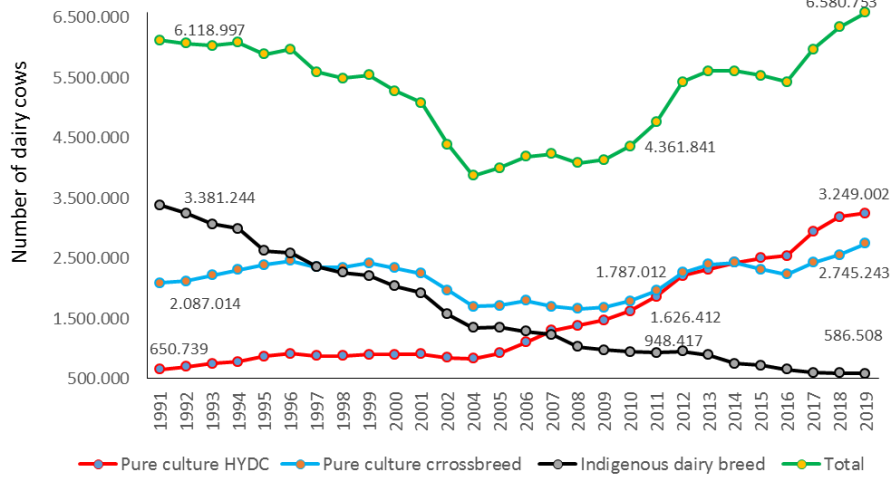


Figure 1. Change of dairy cattle population between 1991 and 2019 in Turkey.

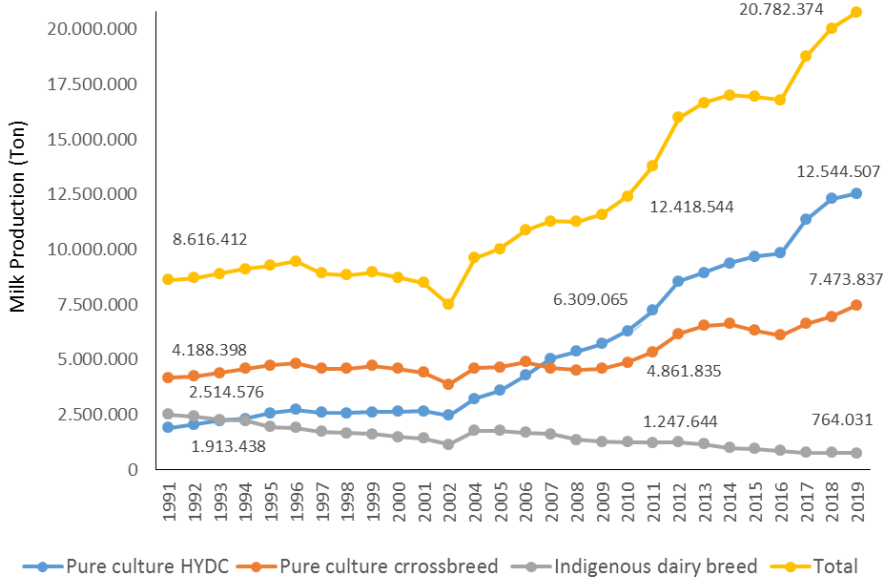


Figure 2. Change of annual milk production between 1991 and 2019 in Turkey.

The majority (55.3%) of the dairy population was indigenous dairy breeds with low milk production in 1991 (0.74 tons per lactation), however due to the transformation in dairy cow population breeds in the last 28 years, the majority of the dairy cow population became pure breed HYDC with 49.4% proportion among others in 2019 (Figure 1). When the number of domestic milking, pure breed HYDC and culture cross-breed dairy cows were examined between 1991 and 2019, the number of domestic milking cows decreased from 3381244 to 586508 while the number of pure breeds dairy cows increased from 650739 to 3249002. The number of pure culture crossbreed dairy cows increased from 2087014 to 2745243. Therefore, in the last 28 years Turkey's dairy cows' population changed from low milk

producing domestic breed to pure breed HYDC and cross-breeds, which means a transformation in the dairy cow population (Figure 1). The transformation in the dairy cow population was accelerated, especially after 2000. Between 2000 and 2019, the growth in the number of pure breeds HYDC reached 259%, while the total annual milk production increased by 138% from 8732041 tons to 20782374 tons (Figure 2). The annual amount of milk produced in one lactation per animal increased from an average of 1.41 tons in 1991 to 1.65 tons in 2000 and to 3.16 tons in 2019, approximately 124.3% increase in 28 years (Table 1). The effect of increased number of HYDC on the total annual milk production for the years of 1991, 2000 and 2019 was summarized in Figure 3. Although there has not been a considerable increase in the total

dairy cows' population in the past 28 years (Figure 1), the replacement of the indigenous dairy breed population with the pure culture HYDC breed has led to a remarkable increase of the annual milk production in Turkey. Milk production per lactation per cow (3.1 tons) in Turkey (average 305 days) became higher than the

world average (2.4 tons) and lower than EU countries (6.7 tons) and Western European countries (7.4 tons). Besides, milk production per animal per lactation in TİGEM (7485 kg) is competing with Western European countries (TİGEM, 2017) (Figure 4).

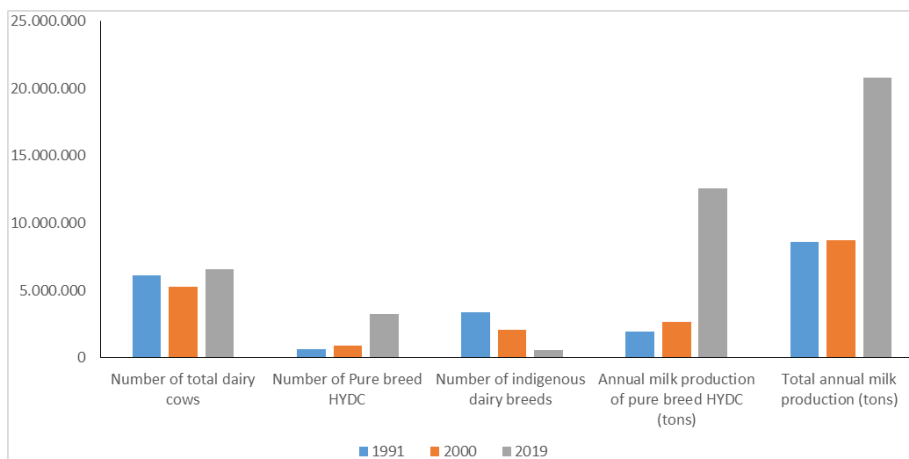


Figure 3. Summary for the change of dairy cow number and milk production in the years of 1991, 2000 and 2019.

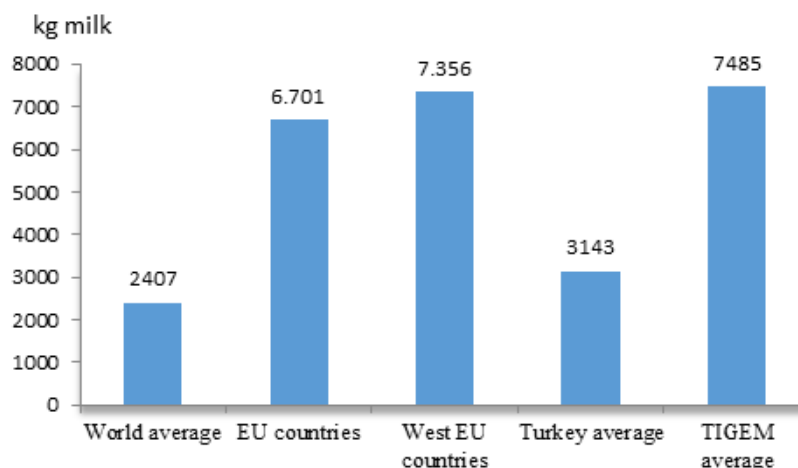


Figure 4. Milk yield per lactation per cow (TİGEM 2017).

Table 1. Milk production per lactation in different dairy breeds and its growth based on 1991 value as initial (Remark: Volume (ton) per lactation per cow was calculated by dividing the total milk yield with the respective number of lactating animals)

	Average total		Pure breed HYDC		Culture crossbreed dairy cows		Indigenous dairy breeds	
	Volume (ton)	% growth	Volume (ton)	% growth	Volume (ton)	% growth	Volume (ton)	% growth
1991	1.41	0	2.94	0	2.01	0	0.74	0
2000	1.65	17.45	2.92	-0.81	1.97	-2.02	0.73	-1
2010	2.85	102.19	3.88	31.92	2.72	35.6	1.32	77
2019	3.16	124.27	3.86	31.31	2.72	35.7	1.30	75

3.2. Most Common Metabolic Diseases and Treatment Costs in HYDC

Table 2 presents the average cost of each metabolic and reproductive disorder in the provinces. Overall treatment cost of the diseases for the farmers was the lowest in Kars province. The lowest treatment cost for the

abomasum displacement was 400 TL in Kars (Group 1), and the highest cost was 1175 TL in İzmir (Group 1). Clinical ketosis treatment cost was observed between 180 TL and 600 TL in different provinces. The treatment cost for laminitis was between 80-430 TL, while the cost of metritis treatment was between 100-600 TL. The cost

of retained placenta treatment was observed between 150-400 TL. Mastitis treatment cost varied between 150 and 650 TL, and cystic ovaries treatment varied between 100-350 TL. One-time artificial insemination application cost between 60-300 TL for the farmers in 10 different

provinces. Provinces were divided into two with regard to their dairy population < or > 120000. Afyon, Kars, Konya, İzmir and Urfa were allocated to group 1 (>120000), while Antalya, Edirne, Muğla, Tokat and Zonguldak were allocated to group 2 (<120000).

Table 2. Average treatment costs of most common metabolic diseases in high milk yielding animals (Turkish Lira)*

Groups	Provinces	AD	Clinic ketosis	Laminitis	Metritis	RP	Mastitis	CO	1× AI
G-1 >120000 lactating dairy cows	Afyon	825±350	325±87	263±48	225±61	225±29	250±73	200±58	120±0
	Kars	475±87	233±54	213±48	175±65	275±65	275±65	150±20	225±65
	Konya	700±41	525±132	300±71	288±25	150±0	325±65	153±5	110±12
	İzmir	1175±171	275±29	145±33	350±71	188±25	200±41	100±0	133±15
	Urfa	500±0	325±50	313±48	288±25	275±87	275±29	238±75	225±50
	Average G-1	735±68.5*	336.5±27.8	246.5±17.4	265±17.3	222.5±15.2*	265±14.6*	168±13.8	162.5± 13.9
G-2 <120000 lactating dairy cows	Antalya	750±58	388±48	388±25	263±25	263±25	313±25	200±0	184±42
	Edirne	963±75	538±210	260±113	313±75	305±6	380±0	150±0	126±5
	Muğla	900±115	300±71	263±85	450±100	250±71	500±122	125±29	158±17
	Tokat	875±150	263±48	170±60	238±48	225±87	275±65	183±109	115±44
	Zonguldak	800±216	338±25	323±61	263±48	238±25	300±108	243±72	233±54
	Average G-2	857.5±31.9*	365±30.1	280.5±22.3	305±21.7	256±12.2*	353.5±24.4*	180±15.1	163±12.12
Total average		796±209	351±104	264±73	285±75	239±45	309±82	174±47	163±50

*Treatment cost of abomasum displacement, retained placenta and mastitis was significantly higher for the farmers in group 2 than those in group 1 (P < 0.05). AD= abomasum displacement, RP= retained placenta, CO= cystic ovaries, AI= artificial insemination

Group 1 and Group 2 were compared in terms of treatment costs. The treatment cost of abomasum displacement, retained placenta and mastitis was significantly higher for the farmers in group 2 than those in group 1 (P < 0.05). Treatment cost of clinical ketosis, metritis, laminitis, cystic ovarian and artificial insemination was also an increasing tendency in group 2, but there was no significant difference (P > 0.05).

3.3. Slaughtered Dairy Lactating Cows by Provinces between 2017 and 2019

The number of lactating dairy cows sent to slaughter between 2017-2019 in 14 provinces with the highest dairy cows' population, was presented in Table 3 and Figure 5. The total number of slaughtered lactating dairy cows was 258596, 227452 and 295899 in 2017, 2018 and 2019 in Turkey, respectively. While the total number of slaughtered female animals decreased in 2018 (by 13.6%), there was an increase in 2019 (by 14.4%) compared to 2017. The increase in 2019 was observed in almost all provinces. Provinces such as Afyon, Aydın, Balıkesir, Bursa, Konya, Edirne, İzmir and Kırklareli are leading in the culling rate among others because more than 10000 lactating dairy cattle were slaughtered in those provinces in 2019.

4. Discussion

Annual milk production and HYDC population in Turkey had a significantly increasing trend in the last 28 years, especially after 2002. A clear transformation in dairy cattle population was observed when we analyzed the data on the TÜİK (2019) web page and in TİGEM (2017, 2018 and 2019) reports. The local indigenous breed was

replaced by HYDC breeds. Although there is not a remarkable increase in the number of total lactating dairy cattle, it turned out that the domestic dairy cattle population was replaced by high milk-producing pure culture breeds.

Table 3. Number of female cows going to slaughter between 2017 and 2019 in 14 provinces with the highest dairy cows' population*

Province	2017	2018	2019
Afyon	12268	12476	15299
Antalya	6153	4515	6093
Aydın	14942	13444	25886
Balıkesir	27821	14432	16635
Burdur	7941	6628	7512
Bursa	7457	10326	11746
Çanakkale	7657	8003	9913
Denizli	5770	3472	6334
Edirne	6363	6174	10739
İzmir	23276	19666	26139
Kırklareli	5735	7323	10040
Konya	30406	26094	29198
Muğla	6239	5779	7341
Tekirdag	8751	8007	8604

*According to letter of Turkish Ministry of Agriculture and Forestry dated on 15th January 2020.

According to TİGEM (2019) livestock report, Turkey has imported 566980 breeding cattle between 2000 and 2019, and has paid a total of 1557927243 US dollars. The number of dairy cows that were culled and sent to slaughter across the provinces was 781947 between 2017 and 2019. There was also a significant increase in the number of animals sent to the slaughterhouse in the

last 3 years. This situation is normally alarming in certain provinces especially for those having more than 10000 cullings per year. Although the number of pure culture breeds has increased significantly, milk yield during a lactation period per cow is still insufficient in Turkey compared to West European countries, except for the operation of TİGEM.

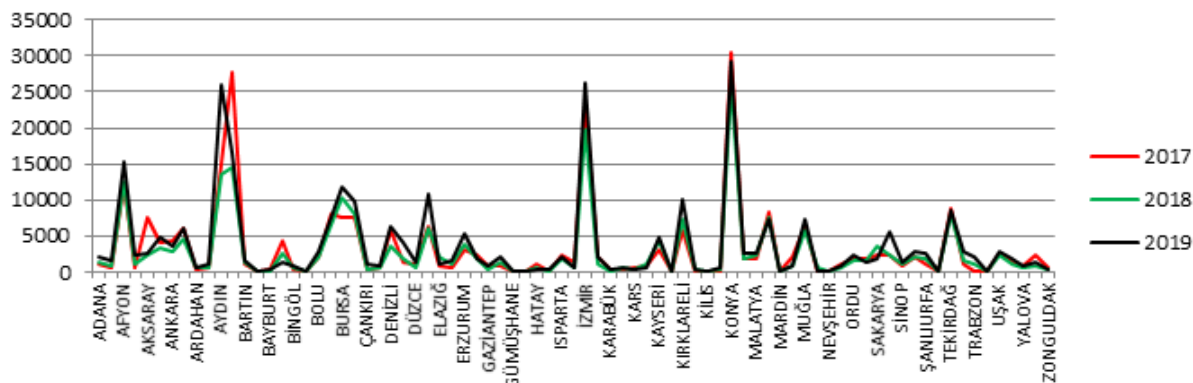


Figure 5. Number of female animals slaughtered by provinces between 2017 and 2019.

The performance of high producing dairy cows raised in TİGEM comparable to the West European countries, this should be extended to all over Turkey to increase the amount of milk produced in lactation per animal. The reasons for this may be that the majority of dairy farming is already in the family breeding style, metabolic and reproductive diseases that develop due to feeding, management and breeding. Majority of the livestock business in Turkey appears to be a small family business style so that over 90% of the dairy farms in the early 2000s was family breeding business with 1-10 cattle (Vural and Fidan, 2007). It has been reported that dairy cow enterprises consist of 90% family business type with average of 27.8 heads and %3 large integrated business type (Tutkun et al. 2017). In the study conducted on 95 dairy farms with at least 4 cows in farm districts of İzmir, 37.9% of the enterprises were reported to have 4-15 dairy cows and 63% to 4-30 dairy cows (Uzmay, 2017). This data shows that cattle farming business is still a family type small business in Turkey and need to have supports in terms of management and feeding of especially lactating dairy cattle to increase the milk production per head and to decrease the culling rate since still breeding HYDC are imported in Turkey. According to the internal profitability ratio calculations, the profitability of HYDC farming was 15.96%, and 4.78% in indigenous breeds in Tokat province (Altıntaş and Akçay, 2010). Although the increase of pure culture breed in the population increases the milk production and profitability compared to indigenous breeds, it also brings at the same time important problems in terms of metabolic and reproductive diseases (Grimard et al. 2006; Korkmaz and Küplülü, 2014; Morton et al. 2016; Ülker and Bakır, 2013). In dairy cattle farming, high milk yield, maintenance and feeding conditions have been reported to be the significant cause of fertility problems

(such as a decrease in conception rate) (Grimard et al. 2006). Due to the reproduction problems in HYDC, an average of 22.6% of culling cases was reported (Ülker and Bakır, 2013). According to a research finding of the cost of mastitis, a loss of 528 ₺ (equivalent to 310 L milk) in a mild/moderate mastitis case was calculated, while this loss can increase to 1207 ₺ (equivalent to 710 L milk) in severe cases. When this loss was generalized to overall Turkey, a loss of 1385856000 ₺ was calculated due to mastitis (Sarıözkan, 2019). Some metabolic diseases are often seen in HYDC related to energy metabolism (Drackley, 1999), significant increase of the proportion of HYDC in lactating dairy cows population in Turkey in the last 28 years will probably brought related metabolic and reproductive disorders, which might be a reason for the increasing culling rate in the last 3 years. The last 3 weeks of pregnancy and the first 3 weeks of the post-partum period is known as transition period (Deniz et al. 2020, Drackley 1999; Grummer 1995). According to Bell (1995), cows producing 30 kg milk daily need 2 times more amino acids, 4.5 times more fatty acids, and 2.7 times more glucose for lactation on day 4 post-calving than on day 4 pre-calving. This is a huge change and requirement for the metabolism of HYDC, which might result in NEB and associated post-partum metabolic and reproductive diseases (Deniz et al. 2020). Metabolic and reproductive diseases frequently encountered in the peripartum period in 61 herds in HYDCs are listed as follows: 7.2% milk fever (0-44.1%), 9% retained placenta (0-22.9%), 3.3% abomasum displacement (0-14%), 3.7% ketosis (0-20%), metritis 12.8% (0-66%), 13.5% cystic ovaries (0-58.8%) and 12.8% uterine infections (0-66%). Complications during the transition period may be more prominent in HYDC breeds, (Fürl et al. 2010; Grimard et al. 2006; Korkmaz and Küplülü, 2014; Morton et al. 2016). Additionally, as

found out in the present study, there is tremendous cost for the treatment of metabolic and reproductive diseases in HYDC, which is fluctuating among provinces. In that case, provinces having >120000 lactating dairy cows seem to be advantageous in terms of the cost for the treatment of certain metabolic and reproductive disorders. This situation might be due to the availability of enough number of patients for the veterinarian in that region, which might create a competition. However, the number of veterinarians dealing with the large animals in those regions must also be commented indeed.

5. Conclusion

Conclusively, this present retrospective study has indicated the clear transformation of lactating dairy cattle population from indigenous tradition breed producing low milk yield per lactation to HYDC breed producing high milk yield per lactation between 1991 and 2019. This did simultaneously increase the annual milk production from 8.6 mio tons in 1991 up to 20.7 mio tons in 2019. However, due to well-known problems in terms of genetic, management and feeding of HYDC, both early culling rate and incidence and cost of metabolic and reproductive diseases will be a costly long-term problem unless certain measures are taken. It was thought that dairy cows with high milk yield go to slaughter at an early age due to different health problems, which result in economic loss for Turkey and additional costs for the farmers.

Author Contributions

KA and AD originally conceived the idea and hypothesis. KA designed the study, and made the research organization, and collected the data. MM made the statistics and interpreted the results. KA and AD drafted the manuscript. All authors reviewed and approved the manuscript.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Acknowledgements

This research was presented as an oral presentation at the IV. International Congress on Domestic Animal Breeding Genetics and Husbandry – 2020 (ICABGEH-20) held on August 12-14, 2020, İzmir, Turkey.

References

- Altıntaş G, Akçay Y. 2010. Tokat ili Erbaa Ovası'nda süt siğirciliği yetiştiriciliğinin karlılığı (bir yatırım analizi örneği). *Verimlilik Der*, 109-128.
- Bell AW. 1995. Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation. *J Anim Sci*, 73: 2804-2819.
- Correa MT, Erb H, Scarlett J. 1993. Path analysis for seven postpartum disorders of Holstein cows. *J Dairy Sci*, 76:1305-1312.
- Deniz A, Aksoy K, Metin M. 2020. Transition period and subclinical ketosis in dairy cattle: Association with milk

- production, metabolic and reproductive disorders and economic aspects. *Med Weter*, 76 (9): 495-502.
- Dohoo IR, Martin SW. 1984. Subclinical ketosis: Prevalence and associations with production and disease. *Can J Comp Med*, 48:1-5.
- Drackley JK. 1999. Biology of dairy cows during the transition period: The final frontier? *J Dairy Sci*; 82: 2259-2273.
- Fürll M, Deniz A, Westphal B, Illing C, Constable, PD. 2010. Effect of multiple intravenous injections of butaphosphan and cyanocobalamin on the metabolism of periparturient dairy cows. *J Dairy Sci*, 93: 4155-4164.
- Görgül OS. 1988. Sığırlarda tırnak bakımı ve ayak hastalıklarının sebep ve sonuç ilişkileri. *Profesörlük Takdim Tezi*, Uludağ Üniv, Vet Fak, Bursa.
- Grimard B, Freret S, Chevallier A, Pinto A, Ponsart C, Humblot P. 2006. Genetic and environmental factors influencing first service conception rate and late embryonic/foetal mortality in low fertility dairy herds. *Anim Reprod Sci*, 91: 31-44.
- Grummer, RR. 1995. Impact of Changes in Organic Nutrient Metabolism on Feeding the Transition Dairy Cow. *J Anim Sci*, 73: 2820-2833.
- İstek Ö, Durgun T. 2004. Muş ve yöresindeki sığırlarda görülen ayak hastalıklarının prevalansı üzerine araştırmalar. *Doğu Anadolu Bölgesi Araş*, 39-47.
- Korkmaz O, Küplülü S. 2014. Yüksek süt verimli ineklerde infertilite nedenleri. *Harran Üniv Vet Fak Derg*, 3(1): 49-54.
- Morton JM, Auldism MJ, Douglas ML, Macmillan KL. 2016. Associations between milk protein concentration, milk yield, and reproductive performance in dairy cows. *J Dairy Sci*, 99: 10033-10043.
- Özcan S, Pamuk K. 2009. Afyonkarahisar ve çevresinde sığır ayak hastalıklarının insidansı. *Kocatepe Vet J*, 2(2), 15-19.
- Sarıözkan S. 2019. Türkiye'de süt siğirciliği işletmelerinde mastitis nedeniyle oluşan finansal kayıpların tahmin edilmesi. *Harran Üniv Vet Fak Derg*, 8 (2): 147-151.
- TİGEM. 2017. 2017 Yılı hayvancılık sektör raporu. TİGEM Sektörel Değerlendirme Raporları, URL: <https://www.tigem.gov.tr/WebUserFile/DosyaGaleri/2018/2/a374cc25-acc1-44e8-a54663b4c8bce146/dosya/2017%20TIGEM%20HAYVANCILIK%20SEKTOR%20RAPORU.pdf> (access date: 17.09.2019).
- TİGEM. 2018. 2018 Yılı hayvancılık sektör raporu. TİGEM Sektörel Değerlendirme Raporları, URL: <https://www.tigem.gov.tr/DosyaGaleriData/View/a374cc25-acc1-44e8-a546-63b4c8bce146> (accessed date: September 17, 2019).
- TİGEM. 2019. 2019 Yılı hayvancılık sektör raporu. TİGEM Sektörel Değerlendirme Raporları. URL: <https://www.tigem.gov.tr/WebUserFile/DosyaGaleri/2018/2/a374cc25acc144e8-a54663b4c8bce146/dosya/2019%20YILI%20HAYVANCILIK%20SEKTOR%20RAPORU.pdf> (accessed date: September 17, 2019).
- TÜİK. 2019. Hayvancılık istatistikleri. URL: <http://www.tuik.gov.tr> (accessed date: August 14, 2019).
- Tutkun M, Denli M, Sessiz A. 2017. Diyarbakır ili süt siğirciliği işletmelerinin yapısal durum analizi. *TURJAF*, 5(5): 476-483.
- Uzmay A. 2017. Hayvancılık sektöründe uygulanan politikaların süt siğirciliği işletmelerine etkisi üzerine üretici görüşlerinin saptanması: İzmir ili örneği. *Ege Üniv Ziraat Fak Derg*; 54 (2):167-175.
- Ülker H, Bakır G. 2013. Culling reasons and affecting factors in a Holstein dairy herd raised in southeast region of Turkey. *YYÜ Tar Bil Derg*, 23(2): 134-140.
- Ünsaldı E, Durmuş AS. 1999. 1994-1998 yılları arasında

- kliniğimize gelen sığırlarda gözlenen ayak hastalıkları ve sağaltımları. FÜ Sağ Bil Derg, 13, 405-412.
- Vural H, Fidan H. 2007. Türkiye’de hayvansal üretim ve hayvancılık işletmelerinin özellikleri. Tarım Ekon Derg, 13(2): 49-59.
- Yakan S. 2018. Ağrı ilinde sığırlarda ayak hastalıkları prevalansının belirlenmesi. Harran Üniv Vet Fak Derg, 7 (2): 207-212.
- Yayla S, Aksoy Ö, Kılıç E, Cihan M, Özaydın İ, Ermutlu CŞ. 2012. Kars ve yöresinde sığırların bakım ve barındırma koşulları ile ayak hastalıkları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Harran Üniv Vet Fak Derg, 1(1), 22-27.
- Yurdakul İ, Şen İ. 2018. Sivas ve yöresinde sığır ayak hastalıkları prevalansının belirlenmesi. Harran Üniv Vet Fak Derg, 7(1), 51-55.
- Whitaker DA, Smith EJ, da Rosa GO, Kelly JM. 1993. Some effects of nutrition and management on the fertility of dairy cattle. Vet Rec, 133:61-64.



TRAKYA BÖLGESİ'NDE AĞIZ HASTALIKLARININ ÖNLENMESİ İLE İLGİLİ ÇOCUK DOKTORLARININ BİLGİ, TUTUM, EĞİTİM VE UYGULAMALARI

Neslihan ÖZVEREN^{1*}, Sinem BATUR KARA², Kübra YAMAN ŞİŞMAN¹, Ezgi BALTACI¹

¹Trakya Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, 22030, Edirne, Türkiye

²Dentgroup Diş Klinikleri, 34000, İstanbul, Türkiye

Özet: Ağız sağlığı, genel sağlığın ayrılmaz bir parçasıdır. Çocuk doktorlarının bebekleri ve çocukları diş hekimlerinden daha erken görme olasılığı oldukça yüksektir. Çocuk doktorları, çocuklardaki oral hastalıkların önlenmesi ve yönetimi konusunda ailelere tavsiyede bulunabilecek en doğru kişilerdir. Bu çalışmanın amacı, Trakya bölgesinde çalışan çocuk doktorları arasında ağız hastalıklarının önlenmesine ilişkin bilgi, tutum ve uygulamaları belirlemektir. Trakya bölgesinde görev yapan 69 çocuk doktoruna kesitsel anket çalışması yapıldı. Çocuk doktorlarına sosyo-demografik bilgileri içeren ve ağız ve diş sağlığı ile ilgili bilgilerini, tutumlarını ve uygulamalarını değerlendiren sorular soruldu. Demografik veriler ile ankete verilen cevaplar arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Hekimlerin çoğu çocuk doktorlarının diş çürüğünün önlenmesi ve ağız sağlığının sağlanmasında önemli rolü olduğunu, bunun için ağız boşluğu ve dişlerin muayenesini yapmalarının gerektiğini, ancak koruyucu ağız sağlığı uygulamaları hakkında daha çok bilgiye gereksinim duyduklarını belirtmişlerdir. Hekimlerin %43,5'i ilk diş hekimi ziyaretinin ilk süt dişi çıkar çıkmaz yapılması gerektiğini, %45,1'i ağız diş temizliğinin ilk süt dişi çıktıktan sonra başlaması gerektiğini, %13'ü diş çürüğünün ilk belirtisinin dişlerde görülen beyaz lekeler olduğunu bildiklerini ifade etmişlerdir. Diş çürüklerinin önlenmesiyle ilgili çocuk doktorlarının bilgilendirilmesi koruyucu diş hekimliği açısından önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler: Diş çürüğü, Ağız sağlığı, Çocuk doktorları


Knowledge, Attitude, Training and Practices of Pediatricians in Relation to the Prevention of Oral Diseases in Thrace Region


Abstract: Oral health is an integral part of general health. Pediatricians are more likely to see babies and children earlier than dentists. Pediatricians are the right people to advise families on the prevention and management of oral diseases in children. The aim of this study was to determine the knowledge, attitudes and practices related to the prevention of oral diseases among pediatricians working in the Thrace region of Turkey. A cross-sectional questionnaire was conducted to 69 pediatricians working in the Thrace region of Turkey. Pediatricians were asked questions that included socio-demographic information and evaluated their knowledge, attitude and practices of oral and dental health. Pearson's chi-square test was used to determine the relationship between the demographic data and answers to the questionnaire. Most of the pediatricians stated that pediatricians play an important role in prevention of dental caries and oral health, they need to examine the oral cavity and teeth for this, but they need more information about preventive oral health practices. 43.5% of the pediatricians knew that the first dentist visit should be done as soon as the first primary tooth eruption, and 45.1% knew that oral tooth cleaning should start after the first primary tooth eruption, 13% of the pediatricians knew that the first sign of tooth decay was the white spots on tooth surface. Informing pediatricians about the prevention of dental caries is important for preventive dentistry.


Keywords: Dental caries, Oral health, Pediatricians


*Sorumlu yazar (Corresponding author): Trakya Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği AD, 22030, Edirne, Türkiye

E mail: neslihanozveren@trakya.edu.tr (N. ÖZVEREN)

Neslihan ÖZVEREN  <https://orcid.org/0000-0002-1090-5415>

Sinem BATUR KARA  <https://orcid.org/0000-0002-1041-574X>

Kübra YAMAN ŞİŞMAN  <https://orcid.org/0000-0003-3491-7397>

Ezgi BALTACI  <https://orcid.org/0000-0001-8553-3858>

Gönderi: 04 Kasım 2020

Kabul: 27 Kasım 2020

Yayınlanma: 01 Mayıs 2021

Received: November 04, 2020

Accepted: November 27, 2020

Published: May 01, 2021

Cite as: Özveren N, Batur Kara S, Yaman Şişman K, Baltacı E. 2021. Knowledge, attitude, training and practices of pediatricians in relation to the prevention of oral diseases in Thrace region. *BSJ Health Sci*, 4(2): 85-90.

1. Giriş

Diş çürükleri dünya üzerinde görülen en yaygın kronik enfeksiyöz hastalıklardan biridir. Erken çocukluk çağı çürükleri (EÇÇ), süt dişleri sürdükten hemen sonra başlayıp, hızlı ilerleyen çürüklerdir (Skeie ve ark., 2006). Ebeveynler tarafından çocukların oral hijyen bakımlarına geç yaşta başlanması, geceleri biberon ile sık beslenme,

karbonhidrattan zengin diyet, gecikmiş ilk diş hekimi muayenesi erken çocukluk çağı çürüklerinin gelişmesine sebep olur (AAPD, 2019/2020). EÇÇ'nin genel olarak sosyoekonomik düzeyi düşük, diyetlerinde şeker içerikli besinleri sık tüketen, ebeveynleri düşük eğitim seviyesine sahip bebeklerde görülme olasılığı yüksektir (Mobley ve ark., 2009). Bu hastalık sadece dişlere zarar vermekle kalmaz, aynı zamanda ağız boşluğunun ve diğer



vücut sistemlerinin rahatsızlıklarından sorumludur (Newacheck ve ark., 2000). EÇÇ'nin tedavisi; yüksek maliyetli ve olası sağlık riskleri içeren sedasyon/genel anestezi yöntemlerini gerektirmesi, tedavi sonrasında lezyonların sıklıkla tekrarlanması sebebiyle EÇÇ yönetiminde hastalık süreçlerinin önlenmesi ve durdurulmasına daha fazla önem verilmelidir (Berkowitz ve ark., 2011; Sinner ve ark., 2014).

Çocuk doktorları, çocuğun yaşamının ilk yıllarında yaptıkları rutin kontrollerde aileler ile sık görüşmeleri nedeniyle, çocuklardaki ağız hastalıklarının önlenmesi hakkında tavsiyelerde bulunabildikleri için önem arz ederler.

Amerikan Pediatrik Diş Hekimleri Birliği (AAPD), çocuk doktorlarının tüm çocuklarda 6 aylıktan itibaren ağız sağlığı risk değerlendirmesi yapmaları için eğitilmeleri gerektiğini vurgulamaktadır. AAPD bebeklik döneminde başlatılan profesyonel ağız sağlığı uygulamalarının çocukluk ve ergenlik döneminde de sürdürülerek hayat boyu ağız diş sağlığının korunmasının önemini vurgulamaktadır (AAPD, 2018). Profesyonel ağız sağlığı uygulamaları ve sıklığı, hastanın bireysel ihtiyaçlarına ve risk faktörlerine dayanmaktadır. Bebeklik döneminden itibaren yapılan kontroller ağız diş sağlığı için yaşam boyu sürecek olumlu alışkanlıkların kazanılmasına katkı sağlayacaktır. Çürük önleyici uygulamalar, çürüklerin erken tespiti ve yönetimi, çocuğun ağız, diş ve genel sağlığının devamlılığında önemlidir. Dental hastalıkların gecikmiş tanısı, daha kapsamlı ve yüksek maliyetli tedavileri gerektiren şiddetli sorunlara neden olabilir. Çocuk doktorları ve çocuk diş hekimleri arasında genel sağlık ve ağız diş sağlığının devamlılığı için iş birliği esastır (AAPD, 2018).

Çocuk sağlığı uzmanlarının ağız sağlığı önleyici programlarıyla ilgili bilgi, tutum ve uygulamalarına ne ölçüde katıldığı konusuna odaklanan dünya çapında (Di Giuseppe ve ark., 2006; Prakash ve ark., 2006; Murthy ve ark., 2010; Peedikayil ve ark., 2013; Niranjan ve ark., 2014; Wagner ve ark., 2014; Indira ve ark., 2015) ve ülkemizde konuyla ilgili olarak daha önce yayınlanmış çalışmalar mevcuttur (Sandallı ve ark., 2007; Sezer ve ark., 2013; Akyıldız ve ark., 2015; Arıkan ve ark., 2018). Bu tür çalışmalar çocuk doktorlarının ağız sağlığı hakkında bilgi düzeylerini, tutumlarını ve önleyici programların uygulanmasındaki başarı düzeylerini arttırmak adına önemlidir.

Bu araştırmanın amacı, Türkiye'nin Trakya bölgesinde görev yapmakta olan çocuk doktorlarının ağız hastalıklarının önlenmesine ilişkin bilgilerinin ve güncel uygulamalarının araştırılması ile çocuklarda oral hastalıkların önlenmesinde çocuk doktorlarının önemli bir konumda olmaları hakkında farkındalık oluşturmaktır.

2. Materyal ve Yöntem

Kesitsel bir anket çalışması olan bu çalışmada, çocuk doktorlarının bebek ve çocuklarda ağız ve diş sağlığının sağlanması ile ilgili bilgi düzeylerini, davranış ve

görüşlerini değerlendiren sorulara yer verildi. Beş farklı bölümden oluşan anket formları, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan çocuk doktorları ile Trakya bölgesinde yer alan Edirne, Kırklareli, Tekirdağ ve Çanakkale il ve ilçelerinde yer alan özel hastane ya da muayenehanelerde çalışan çocuk doktorlarına yönlendirildi. İlk bölüm cinsiyet, yaş, haftalık mesai saati, bir günde muayene edilen hasta sayısı, meslekte geçirilen yıl sayısı gibi sosyo-demografik bilgileri içermektedir. İkinci bölüm, oral hastalıklar için pediatrik risk faktörleri hakkındaki bilgi düzeyini ölçen soruları içermektedir. Üçüncü ve dördüncü bölümlerde doktorlara ağız hastalıklarının önlenmesi, muayene ve tedaviye ilişkin tutum ve davranışları hakkında sorular soruldu. Beşinci bölümde ise, çocuk doktorlarına ağız sağlığı konusundaki bilgilerinin kaynağı ve ne sıklıkta yenilediği hakkında sorular soruldu.

Demografik veriler ile anket içerisinde yer alan sorulara verilen cevaplar arasındaki ilişkinin tespitinde Pearson Ki-kare testi kullanıldı (Onder, 2018).

2.1. Etik Beyan

Helsinki İnsan Hakları Bildirisi ile ilgili kılavuz ilkelere uygun olarak yürütülmüş olan çalışmamız için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'ndan TÜTF-BAEK 2019/350 karar numarası ile etik onay alındı. Katılımcılardan bilgilendirilmiş yazılı onam alınmış olup, yanıtların gizliliği sağlanmıştır.

3. Bulgular

Çalışmamıza katılan 69 hekimin demografik verileri yüzde olarak Tablo 1'de yer almaktadır. Hekimlerin %75,4'ü 30 yaş üstü ve %63,7'si 5 yıldan daha uzun süredir görev yapmış olduklarını belirtmiştir. Hekimlerin cinsiyeti, yaşı, meslekte geçirdikleri süreler, mesai saatleri, günlük baktıkları hasta sayısı ya da kendi çocuklarının olup olmaması hiçbir soruda anlamlı sonuç farklılığına sebep olmamıştır ($P > 0,05$).

Tablo 1. Anketi dolduran hekimlere ait demografik veriler

Parametre	Değer (%)
Cinsiyet	
Kadın	48,8
Erkek	51,2
Haftada 40 saat ve üzeri çalışan hekim	91,3
Bir iş gününde 40'tan fazla hasta muayene eden hekim	43,5

Çocuk doktorlarının ağız sağlığı hakkındaki genel bilgilerinin değerlendirildiği kısımda elde edilen veriler Tablo 2'de yüzde olarak verilmiştir. Araştırmanın sonuçlarına göre hekimlerin çoğu, çürük yapan bakterilerin doğumdan sonra aneden bebeğe geçebileceğini, tedavi edilmeyen çürüklerin çocuğun genel sağlığı ve gelişimini etkileyebileceğini, diş çürüğünün önlenebilir olduğunu ve diş fırçalama eğitimi

verilmesi için tüm dişlerin çıkmasının beklenmesine gerek olmadığını ifade etmişlerdir. Hekimlerin tamamı ise gece uykusunda biberon ile beslenmenin, meyve suyu ve gazlı içeceklerin çocuklarda diş çürüklerine neden olabileceğini belirtmişlerdir. Çocuk doktorlarının ağız hastalıklarının önlenmesi hakkındaki tutumlarının değerlendirildiği kısımda elde edilen veriler Tablo 3'te yüzde olarak yer almaktadır.

Çalışmaya katılan hekimlerin çoğu çocuklarda diş çürüğünün önlenmesi ve ağız sağlığının sürdürülmesinde kendilerinin rol oynadıklarını, çürük şüphesi durumunda ebeveynlerin bilgilendirilip yönlendirilmesi gerektiğini ve ailelerin çocuk doktorları tarafından koruyucu ağız sağlığı uygulamaları hakkında bilgilendirilmesi gerektiğini belirtmiştir.

Tablo 2. Çocuk diş hekimliği ile ilgili genel bilgileri ölçmeye yönelik sorular

Parametre	Evet (%)	Hayır (%)	Bilmiyorum (%)
İlk süt dişi ortalama 6 aylıkken sürer.	87	13	0
Süt dişleri ortalama 3 yaşında tamamlanır.	87	4,3	8,7
Çocuklar ilk diş hekimi ziyaretlerini ilk süt dişi sürer sürmez yapmalıdır.	43,5	52,2	4,3
Bebek ve çocuklarda diş temizliğine ilk süt dişi çıktıktan sonra başlanmalıdır.	45,1	36,2	8,7
Ebeveynler doğumdan itibaren her öğün sonrası çocuklarının ağız boşluğunu temizlemeye başlamalıdır.	52,2	43,5	4,3
Çocukların dişleri fırçalanırken kullanılacak macun miktarı sürüntü şeklinde veya pirinç tanesi kadar olmalıdır.	82,7	4,3	13
Gece uykusunda biberonla beslenme diş çürüklerine neden olabilir.	100	0	0
Sukroz en karyojenik şekerdir, diş çürüklerine neden olabilir.	73,9	4,3	21,8
Meyve suyu ve gazlı içecekler diş çürüklerine neden olabilir.	100	0	0
Diş çürüğünün ilk belirtisi dişlerde görülen beyaz lekelerdir.	13	17,4	69,6
Süt dişleri tedavi edilmemelidir.	8,7	91,3	0

Tablo 3. Pediatristlerin ağız hastalıklarının önlenmesine yönelik tutumlarının değerlendirilmesi

Parametre	Evet (%)	Hayır (%)	Bilmiyorum (%)
Çocuk doktorları ağız boşluğu ve muayenesi yapmalıdır	95,7	4,3	0
Florür takviyesi diş çürüğünün önlenmesinde önemlidir	78,3	8,7	13

Çocuk doktorlarının ağız ve diş sağlığı konusundaki uygulamalarının değerlendirildiği kısımda elde edilen veriler Tablo 4'te yüzde olarak ifade edilmiştir. Hekimler ailelere oral hijyenin önemi konusunda bilgi verdiklerini ve hekimlerin %13'ü görev yaptıkları il ve ilçelerinde içme suyu flor oranları hakkında bilgileri olduğunu bildirmiştir. Hekimlerin çoğu hastaların beslenme alışkanlıklarını değerlendirdiklerini, ebeveynlere ve bakıcılara ağız diş sağlığı ile ilgili bilgi verdiklerini, çürük teşhis ettiklerinde çocukları diş hekimine

yönlendirdiklerini, ebeveynlere karyojenik gıdaların tüketimiyle ilgili olarak diyet önerilerinde bulduklarını ve çocuklarının dişlerini fırçalamaları gerektiği konusunda tavsiyede bulduklarını bildirmiştir. Çocuk doktorlarının ağız ve diş sağlığı konusunda bilgi edinme kaynaklarının değerlendirildiği kısımda elde edilen veriler Tablo 5'te yüzde olarak ifade edilmiştir. Hekimlerin tamamı ağız hastalıklarının önlenmesiyle ilgili daha fazla bilgiye ihtiyaçları olduğunu bildirmiştir.

Tablo 4. Pediatristlerin ağız diş sağlığı konusundaki uygulamalarının değerlendirilmesi

Parametre	Evet (%)	Hayır (%)
Hastalarınızın beslenme alışkanlıklarını değerlendiriyor musunuz?	95,6	4,4
Ağız - diş muayenesini hangi sıklıkta öneriyorsunuz?		
Yılda 1 kez		30,4
6 ayda 1		65,2
Problem varlığında		4,3
Hangi yaşta ilk oral sağlık muayenesini yapıyorsunuz?		
Doğumdan hemen sonra		21,7
0-2 yaş		65,2
2 yaş üzeri		13,1
Florür tabletler ile ilgili bilginiz var mı?	49,3	50,7
Ailelere florlu diş macunu hakkında bilgi veriyor musunuz?	13	87
Ebeveynlere çocuklarının dişlerini fırçalamalarını tavsiye ediyor musunuz?	100	0
Ebeveynlere veya bakıcılara diş çıkarma, diş bakımı ve çocukların ağız sağlığı hakkında danışmanlık yapıyorum.	56,5	43,5
Karyojenik gıda konusunda ebeveynler veya bakıcılara diyet önerilerinde bulunuyorum.	52,2	47,8
Çocukların dişlerini çürük açısından rutin olarak muayene ediyorum.	39,1	60,9
Tanımladığım bir çürüğü çocuğun dosyasına kaydediyorum.	47,8	52,2
Çürüğü olan çocukların ebeveynlerine diş hekimine gitmelerini öneriyorum.	100	0
Çürüğü olan bir çocuğu teşhis ettiğimde direkt diş hekimine konsulte ederim.	52,2	47,8

Tablo 5. Pediatristlerin ağız hastalıkları konusunda bilgi kaynaklarının değerlendirilmesi

Parametre	Değer
Ağız hastalıklarının önlenmesi hakkında nereden bilgi alıyorsunuz?	Bilgi almıyorum 43,4**
	Bilimsel dergiler 17,3
	Meslektaşlar 30,4
	Uzmanlık dersleri 17,3
	Diğer 13
Ağız hastalıklarının önlenmesi hakkında daha fazla bilgiye ihtiyacım olduğunu düşünüyorum.	100

Değerler yüzde (%) olarak değerlendirilmiştir.

**Sorada çoklu seçenek işaretlenebildiği için oranların toplamı %100'ü aşmaktadır.

4. Tartışma

Bu çalışmada, Trakya bölgesinde çalışan çocuk doktorlarının bebek ve çocuklarda ağız-diş sağlığı ve oral hastalıkların önlenmesi konusundaki bilgi düzeyleri, tutum ve uygulamaları değerlendirilmiştir.

AAPD güncel tedavi rehberleri ile ilk diş muayenesinin, çocuğun ilk dişi çıktığı zaman ve 12 aylıktan geç olmayacak şekilde yapılmasını önermektedir (AAPD, 2018). Araştırmamıza katılan çocuk doktorlarının %43,5'i ilk diş hekimi ziyaretinin ilk süt dişi sürer sürmez yapılması gerektiğini bildirirken, konuyla ilgili yapılan önceki çalışmalarda ilk dental muayenenin yapılma zamanıyla ilgili farklı görüşler vardır. Çocuk doktorlarının ilk dental muayenenin 0-1 yaş içinde

olması gerektiğini bildiren çalışmaların (Niranjan ve ark., 2014; Akyıldız ve ark., 2015) yanı sıra, çocuk doktorlarının ilk dental muayenenin 2-3 yaşından sonra yapılmasını önerdiği çalışmalar da mevcuttur (Ismail ve ark 2003; Prakash ve ark., 2006; Wagner ve ark., 2014). Çürük riskini belirlemede çocukların beslenme alışkanlıkları, biberon veya emzik kullanımı gibi faktörlerin değerlendirilmesi gerekmektedir. Çocuk doktorları tarafından bebeklerin gelişimi, genel sağlığı, hastalıklara karşı bağışıklık kazanmaları için uzun süre anne sütü ile beslenmeleri gerektiği vurgulanmaktadır. Besin değeri yüksek olan anne sütü ile beslenme şeklinin ve süresinin çürük oluşumunda risk faktörü olmadığı bildirilmekte, fakat geceleri sık aralıklarla ve 1 yaş sonrası günde 7'nin üzerinde anne sütü ile beslenmenin, gece beslenmelerinde şeker içeriği yüksek olan meyve suları, mamalar, ballı sütlerin verilmesinin çürük riskini arttırabileceği bildirilmektedir (Araz ve ark., 2015). Çocuk doktorları 1 yaş sonrası uzun süreli biberon kullanımının bırakılması için aileleri bilgilendirmeli, bebeklikten itibaren beslenme sonrası dişlerin ve ağız boşluğunun temizlenmesi gerektiğini ailelere anlatmalıdır. Konuyla ilgili olarak yapılan çalışmalarda çocuk doktorları, hastaların beslenme alışkanlıklarını değerlendirdiklerini bildirmişlerdir (Di Giuseppe ve ark., 2006; Akyıldız ve ark., 2015; Arıkan ve ark.; 2018). Murthy ve Mohandas (2010) yaptıkları çalışmada, ankete katılan çocuk doktorlarının %50'den fazlası, Sandallı ve ark. (2007) yaptıkları çalışmada çocuk doktorlarının %44,1'i, Sezer ve ark. (2013) yaptıkları araştırmada hekimlerin %11,2'si, Indira ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada ise çocuk doktorlarının %75'i EÇÇ'nin biberon

ile beslenen çocuklarda görüldüğünü belirtmişlerdir.

Literatürde, uzun süre emzirilen ve/veya emzirilerek uyuyan çocuklarda da EÇÇ riskinin arttığı gösterilmiştir (Brice ve ark., 1996). Bu araştırma, çalışmaya katılan çocuk doktorlarının çoğunun bebeklerin sık şeker alımı, gece beslenmesi ve kötü ağız hijyenlerinin diş çürüğünün olası risk faktörleri olarak kabul ettiğini ortaya koymuştur.

AAPD, 3 yaşından küçük çocukların sürüntü şeklinde az bir miktar, 3-6 yaş arasındaki çocukların ise bezelye büyüklüğü kadar florürlü diş macunu ile günde 2 kez yumuşak fırçalar ile ebeveynler tarafından fırçalanmasını önermektedir (AAPD, 2019/2020). Yapılan bu çalışmada, çocuk doktorlarının florürlü diş macunu ve içme suyundaki florid oranları ile ilgili sorulara yüksek oranda cevap vermekten kaçınmaları, konu hakkında daha fazla bilgi sahibi olmaları gerektiğinin göstergesi olabilir. Günümüzde florür kullanımı konusundaki tartışmalar ve florozis riski göz önüne alındığında, doktorların konu hakkında bilgilendirilmeleri gerektiği açıktır.

Ağız sağlığı değerlendirmesi genel muayenenin bir parçası olmalıdır böylece çocuk doktorları erken çürük oluşumunun tespit edilmesi ve önleyici diş tedavileri için çocukları diş hekimine yönlendirebilir. İtalya, Hindistan ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda çocuk doktorları rutin olarak ağız ve diş muayenesi yaptıklarını bildirmişlerdir (Di Giuseppe ve ark., 2006; Lewis ve ark., 2000; Indira ve ark., 2015). Bu araştırmaya katılan çocuk doktorları da %95,7 oranla ağız boşluğu muayenesi yapmaları gerektiğini belirtmiştir. Daha önce yapılan benzer çalışmalarda da katılımcıların %50'den fazlası, çocuk doktorlarının hastalarına ağız diş sağlığı alışkanlıklarının kazandırılmasında oldukça önemli rol oynadıklarını ve bunu bildiklerini ifade etmiştir (Prakash ve ark., 2006; Sandalli ve ark., 2007; Murthy ve ark., 2010; Sezer ve ark., 2013). Çocuk doktorlarının çocuk hastalarla daha erken ve sık karşılaştıkları ve oral hastalıkların erken teşhisinde önemli rol oynayabilecekleri göz önüne alındığında, ülkemizdeki çocuk doktorlarının konu hakkında bilgilendirilmesi ve teşvikinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Çocuklarda sıklıkla karşılaşılan diş çürüğü ve gingivitis gibi problemlerin en önemli sebeplerinden biri de yetersiz oral hijyen alışkanlıklarıdır. Akyıldız ve ark. (2015) Aydın ilinde yaptıkları çalışmaya katılan hekimlerin %63'ü, kötü oral hijyenin çürük oluşumuna neden olduğunu, Di Giuseppe ve ark. (2006) yaptıkları çalışmada ise hekimlerin %98'i kötü oral hijyenin diş çürüğü için risk faktörü olduğunu, %94'ü ise yetersiz oral hijyenin gingivitis için risk faktörü olduğunu belirtmiştir. Düzenli diş fırçalama, beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi gibi önlemlerle bu problemlerin önüne geçilebileceği bilinmektedir. Di Giuseppe ve ark. (2006) çalışmasında; hekimlerin %86'sı yetersiz diş fırçalamanın diş çürüğü için risk faktörü olduğunu, %84'ü yetersiz diş fırçalamanın gingivitis için risk faktörü olduğunu belirtmiştir. Yapılan bu araştırmada hekimlerin büyük bir çoğunluğu hastaların beslenme alışkanlıklarını

değerlendirdiklerini, ailelere oral hijyenin önemi konusunda bilgi verdiklerini ve tamamı ailelere çocuklarının dişlerini fırçalamalarını tavsiye ettiklerini bildirmeleri, yetersiz oral hijyenin çürük oluşumunda rol oynadığını bildiklerini göstermektedir.

Tıp fakültelerinde verilen eğitimin, çocuk doktorlarının ağız diş sağlığı ile ilgili bilgi düzeylerini geliştirmek açısından yetersiz olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Lewis ve ark., 2000; Krol, 2004; Peedikayil ve ark., 2013). Bu araştırmaya katılan hekimlerin tamamı ağız hastalıklarının önlenmesi için daha fazla bilgiye ihtiyacı olduğunu belirtmiştir (Tablo 5). Bu sonuçlar ışığında, tıp eğitiminin çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlık müfredatında ağız diş sağlığı ile ilgili bilgi ve beceri düzeylerini geliştirecek olan eğitim programlarına daha fazla yer verilmeli, yeni eğitim programlarını geliştirmek için teşvik sağlanmalıdır. Bebek ve çocukların ağız ve diş sağlığı hakkında çocuk doktorlarını bilgilendirmek ve bu bilgilerin güncelliğini devam ettirebilmek için uzmanlık sonrası eğitim ve kursların düzenlenmesi desteklenmelidir. Ayrıca pediatriğin bilimsel dergilerinde diş hekimliği ile ilgili içeriklere daha fazla yer verilmesi, ağız sağlığı hakkında farkındalığın çoğalmasını sağlayabilir.

4. Sonuç

Bu araştırma, çalışmaya katılan hekimlerin koruyucu diş hekimliği ve diş çürüklerinin önlenmesiyle ilgili daha fazla bilgilendirilmeleri gerektiğini gösterdi. Çocuk doktorları, rutin genel sağlık kontrollerinde çocukların diş muayenelerini de yaparak ebeveynleri bilgilendirmeli ve gerektiğinde çocukları diş hekimlerine konsülte etmelidir. Çocuk doktorları ve diş hekimleri arasındaki iletişimin devamlılığı esas olmalıdır.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, çocuk doktorlarının AAPD'nin güncel önerilerini takip etmesi, koruyucu diş hekimliği konularına tıbbi müfredatta daha fazla yer verilmesi, sürekli eğitim programlarının uygulanması ve koruyucu diş hekimliğiyle ilgili çalışmalara tıp dergileri ve kongrelerinde daha fazla yer verilmesi önerilebilir. Bu konular hakkında bilgilendirici broşür veya posterler ile de hekimlerin bilgilerinin güncelliği sağlanabilir.

Katkı Oranı Beyanı

NÖ; araştırmayı tasarladı. SBK, KYŞ ve EB; araştırmanın verilerini topladı. NÖ ve SBK; sonuçları yorumladı. NÖ ve SBK; makaleyi yazdı. Tüm yazarlar makaleyi gözden geçirdi ve onayladıklarını beyan etti.

Çatışma Beyanı

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

Kaynaklar

Akyıldız MB, Doğusal G, Sönmez I. 2015. Aydın ve İzmir illerindeki pediatristlerin ağız-diş sağlığı hakkındaki bilgilerinin araştırılması. J Pediatric Res, 2(1): 21-25.
American Academy of Pediatric Dentistry. 2018. Periodicity of

- Examination, Preventive Dental Services, Anticipatory Guidance/Counseling, and Oral Treatment for Infants, Children, and Adolescents. AAPD Ref Manual, 40(6): 194-204.
- American Academy of Pediatric Dentistry. 2019-2020. Policy on Early Childhood Caries (ECC): Classifications, Consequences, and Preventive Strategies. The Ref Manual of Pediatric Dent, 71-73.
- Araz M, Güven Y, Aktören O. 2015. Bebeklerde beslenme modelleri ve erken çocukluk çağı çürükleri. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg, 25(suppl. 11): 64-70.
- Arikan V, Tuğba S, Yelken N, Döğür C. 2018. pediatristlerin ağız ve diş sağlığı konusundaki bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi. Kırıkkale Üniv Tıp Fakültesi Derg, 20(1): 73-83.
- Berkowitz RJ, Amante A, Kopycka-Kedzierawski DT, Billings RJ, Feng C. 2011. Dental caries recurrence following clinical treatment for severe early childhood caries. *Pediatr Dent*, 33(7): 510-514.
- Brice DM, Blum JR, Steinberg BJ. 1996. The etiology, treatment and prevention of nursing caries. *Compend Contin Educ Dent*, 17(1): 92-98.
- Di Giuseppe G, Nobile CG, Marinelli A, Angelillo IF. 2006. Knowledge, attitude and practices of pediatricians regarding the prevention of oral diseases in Italy. *BMC Public Health*, 6: 176.
- Indira M, Dhull KS, Nandlal B. 2015. Knowledge, attitude and practice toward infant oral healthcare among the pediatricians of mysore: a questionnaire survey. *Int J Clin Pediat Dent*, 8(3): 211-214.
- Ismail AI, Nainar S, Sohn W. 2003. Children's first dental visit: attitudes and practices of US pediatricians and family physicians. *Pediat Dent*, 25(5): 425-430.
- Krol DM. 2004. Educating pediatricians on children's oral health: past, present, and future. *Pediatrics*, 113(5): 487-492.
- Lewis CW, Grossman DC, Domoto PK, Deyo RA. 2000. The role of the pediatrician in the oral health of children: a national survey. *Pediatrics*, 106(6): 1-7.
- Mobley C, Marshall TA, Milgrom P, Coldwell SE. 2009. The contribution of dietary factors to dental caries and disparities in caries. *Acad Pediatr*, 9(6): 410-414.
- Murthy G, Mohandas U. 2010. The knowledge, attitude and practice in prevention of dental caries amongst pediatricians in Bangalore: a cross-sectional study. *J Indian Society of Pedodontics and Preventive Dent*, 28(2): 100-103.
- Newacheck P, Hughes DC, Hung YY, Wong S, Stoddard JJ. 2000. The unmet health needs of America's children. *Pediatrics*, 105(4 Pt 2): 989-997.
- Niranjan B, Devendrappa SN, Singla S, Thakur R. 2014. Pediatricians view about oral health care and treatment needs of children in Bhopal city: bridging the gap between pediatricians and pedodontist. *SRM J Res Dent Sci*, 5(1): 1-5.
- Onder, H., 2018. Nonparametric statistical methods used in biological experiments, *BSJ Eng Sci*, 1(1): 1-6.
- Peedikayil FC, Kottayi S, Kenchamba V. 2013. Knowledge, attitude and practices of pediatricians regarding prevention of dental caries. *Health Sci*, 2(2): JS002.
- Prakash P, Lawrence HP, Harvey BJ, McIsaac WJ, Limeback H, Leake JL. 2006. Early childhood caries and infant oral health: Paediatricians' and family physicians' knowledge, practices and training. *Pediatrics & Child Health*, 11(3): 151-157.
- Sandalli N, Kuvvetli SS, Cildir SK, Ergeneli S. 2007. The pediatricians' role in the oral health of children. *J OHDMBSC*, 6(4): 18-27.
- Sezer RG, Paketci C, Bozaykut A. 2013. Paediatricians' awareness of children's oral health: Knowledge, training, attitudes and practices among Turkish paediatricians. *Paediatrics & Child Health*. 18(4): 15-19.
- Sinner B, Beck K, Engelhard K. 2014. General anesthetics and the developing brain: an overview. *Anesthesia*, 69(9): 1009-1022.
- Skeie MS, Raadal M, Strand GV, Espelid I. 2006. The relationship between caries in the primary dentition at 5 years of age and permanent dentition at 10 years of age - a longitudinal study. *Int J Paediatr Dent*, 16(3): 152-160.
- Wagner Y, Heinrich-Weltzien R. 2014. Pediatricians' oral health recommendations for 0-to 3-year-old children: results of a survey in Thuringia, Germany. *BMC Oral Health*, 14: 44.



CLASSIFICATION TREE METHOD FOR DETERMINING FACTORS ASSOCIATED WITH HALITOSIS

Mahmut KOPARAL¹, Utku Nezh YILMAZ², Ayse OZCAN-KUCUK³, Aydin KESKINRUZGAR¹, Fatih UCKARDES^{4*}

¹Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Adiyaman University, 02040, Adiyaman, Turkey

²Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Dicle University, 21280, Diyarbakir, Turkey

³Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Mersin University, 33190, Mersin, Turkey


⁴Department of Biostatistics and Medical Informatics, Adiyaman University, Research and Education Hospital, 02040, Adiyaman, Turkey


Abstract: Decision trees are data mining techniques for extracting hidden knowledge from large databases. This study was performed to establish the risk factors associated with halitosis by applying a decision tree model in a Turkish population and examining the interactions between these factors. We obtained data from a total of 1.290 patients, consisting of 645 patients with halitosis and 645 healthy controls. The subjects' demographic characteristics, smoking status, alcohol intake, medical history and medications were assessed. The presence of potential intraoral causes of halitosis was determined by investigating perceived oral health problems such as caries, periodontal diseases, tongue coating, and oral cavity pathologies. Halitosis level was evaluated using an organoleptic scale. All data were subjected to classification tree analyses. Halitosis was significantly more common in patients with (80.9%) than without (20.7%) oral health problems ($P < 0.001$). Halitosis was significantly less common in non-smokers without oral health problems than in smokers with oral health problems (14.5%; $P < .001$). Halitosis was evident in all patients with oral health problems, smokers, and those with respiratory diseases (100%). The effects of systemic diseases on halitosis were significant in non-smokers without oral health problems ($P < 0.05$). Respiratory conditions showed significant effects on halitosis in smokers with oral health problems ($P < 0.01$). We developed a decision tree model to identify risk factors associated with halitosis. The classification tree method showed that the most significant factors affecting halitosis were oral health problems followed by smoking status.


Keywords: Halitosis, Bad breath, Classification tree method, Data mining, Decision tree, Causes


*Corresponding author: Department of Biostatistics and Medical Informatics, Adiyaman University, Research and Education Hospital, 02040, Adiyaman, Turkey


E mail: fatihuckardes@adiyaman.edu.tr (F. UCKARDES)

Mahmut KOPARAL  <https://orcid.org/0000-0003-1817-1230>

Utku Nezh YILMAZ  <https://orcid.org/0000-0002-7794-1744>

Ayşe OZCAN-KUCUK  <https://orcid.org/0000-0002-8289-8066>

Aydin KESKINRUZGAR  <https://orcid.org/0000-0001-5735-6890>

Fatih UCKARDES  <https://orcid.org/0000-0003-0677-7606>

Received: December 24, 2020

Accepted: January 10, 2021

Published: May 01, 2021

Cite as: Koparal M, Yilmaz UN, Ozcan-Kucuk A, Keskinruzgar A, Uckardes F. 2021. Classification tree method for determining factors associated with halitosis. *BSJ Health Sci*, 4(2): 91-97.

1. Introduction

Halitosis, also known as oral malodour or bad breath, is defined as an unpleasant or offensive odour emanating from the mouth and breath that is noticed by others (Kapoor et al., 2016). It is divided into three categories (i.e., genuine halitosis, pseudo-halitosis, and halitophobia) (Murata et al., 2002). A diagnosis of genuine halitosis is made in cases in which obvious malodour with intensity beyond the socially acceptable level is perceived and can be treated with methods that eliminate the etiological factors such as poor oral hygiene, periodontal diseases, or systemic conditions. Patients who complain of halitosis but who have no obvious malodour perceptible to others are diagnosed with pseudo-halitosis. A diagnosis of halitophobia is made in patients who still believe that they have bad breath after treatment of either genuine or pseudo-halitosis; such patients are referred to a mental health

specialist for effective management (Van den Broek et al., 2007).

The causes of halitosis are multifactorial (Rösing et al., 2015; Oyetola et al., 2016), and with both oral and non-oral factors as sources (Eldarrat, 2016). The oral sources of halitosis include necrotic pulpal exposure, deep carious lesions, food impaction, oral infections, periodontal diseases, faulty restorations, unclean dentures, reduced salivary flow, and poor oral hygiene including not brushing and flossing (Van den Broek et al., 2007; Cortelli et al., 2008; Nazir et al., 2017). The non-oral sources of halitosis are poor eating habits and systemic diseases such as respiratory and gastrointestinal conditions, some metabolic diseases, carcinomas, and certain medications (Van den Broek et al., 2007; Nazir et al., 2017). Co-factors that facilitate halitosis include stress, reduced quantities of saliva, smoking, high coffee consumption, and onions, garlic, and spicy food (Schumacher et al., 2017).



It is important to manage or control halitosis, as oral malodour can have negative effects on quality of life and human relationships. Diagnosis of halitosis requires a series of systematic steps including medical history taking, halitosis-specific questionnaire, clinical examination, and specific tests to assess/quantify the problem (Codinach and Salas, 2010). There are different subjective and objective methods for determining the presence of halitosis, with the organoleptic test considered the gold standard. However, several systems have been designed to objectively determine the presence of the volatile sulphur compounds responsible for halitosis including sulphide monitors, gas chromatography, and the BANA test (N-benzoyl-DL-arginine-2-naphthylamide). Treatment of halitosis involves the identification and elimination of the underlying cause, if possible the reported prevalence of halitosis ranges from 14% to >50% in different populations (Zhang et al., 2016). The incidence of halitosis is reportedly about 28% in Turkish individuals >60 years old (Nalcaci and Baran, 2008). Bad breath is a universal problem in both sexes and in all age groups in different cultures and societies (Nalcaci and Baran, 2008).

Data mining is a retrospective computational method for extracting knowledge from large databases. It involves many different algorithms for performing different tasks, all of which attempt to identify a model that best describes the properties of the data being examined. Different algorithms are used in data mining procedures including traditional statistical methods (e.g., linear regression analyses), neural networks, association rule mining, and decision trees (Kurt et al., 2008; Alizadehsani et al., 2013; Tayefi et al., 2017a; Tayefi et al., 2017b). The data mining technique, Classification and Regression Tree (CART) analysis, is an innovative and powerful statistical technique with significant clinical utility. CART analyses use a decision tree to classify data. As the trees are clear and easy to interpret, CART is widely used in medicine (D'Alisa et al., 2006; Kurt et al., 2008; Alizadehsani et al., 2013; Barlin et al., 2013; Patel et al., 2014; Zimmerman et al., 2016; Tayefi et al., 2017a; Tayefi et al., 2017b), biology (Vayssières et al., 2000) and psychology (Rosenfeld et al., 2005). In addition, the CART technique has recently been used in dentistry (Ito et al., 2011; Arino et al., 2016; Machuca et al., 2017).

This study investigated the risk factors associated with halitosis by applying a decision tree model in a Turkish population and examined the interactions between these factors. These results will be useful for identifying patients at increased risk for halitosis.

2. Material and Methods

This study included 645 patients who attended the clinic complaining about bad breath, and 645 healthy controls were selected among people who attended clinics for routine dental assessment. The subjects with halitosis were patients who presented to our Oral Diagnosis clinic

because of halitosis or perceived halitosis. We obtained data from a total of 1290 patients. Patients who complained of bad breath or those with perceivable halitosis on clinical examination were included in the study. Patients <18 years and those who did not provide consent were excluded from the study. The healthy subjects had no halitosis and none of the non-oral risk factors for halitosis such as respiratory and gastrointestinal conditions, metabolic diseases, carcinomas, and certain medications. Subjects >18 years old, who provided consent, and were not pregnant or breastfeeding, were included in the healthy control group. The subjects' oral health status and halitosis levels were assessed. Assessment of oral health status included dental caries, periodontal status, dental plaque, oral cavity pathologies, dental crowding, tongue coating, and prosthetic factors, such as non-cleaning of the dental bridge body, keeping dentures in at night or not regularly cleaning dentures and poorly adapted restorative crowns. Halitosis levels were assessed using the organoleptic scale established by Rosenberg et al. (1992). This scale ranges from 0 to 5, where 0 represents no oral alodour; 1, barely noticeable odour; 2, slight but clearly noticeable odour; 3, moderate odour; 4, strong odour; and 5, extremely strong odour. Scores of 0 and 1 were assigned to the group with normal odour/no presence of halitosis (healthy controls), and individuals with a score ≥ 2 were assigned to the group with malodour/presence of halitosis. In addition, medical history and medications related to oral health and halitosis, smoking status and demographic factors (age, sex) were also investigated and noted.

The classification tree method allows visualization of discrete dependent variables and the relationships between independent and dependent variables through visual nodes (Yamauchi et al., 2001; Chang et al. 2006; Hebert et al., 2006). The initial node, called the root node, is the most heterogeneous. The following nodes (child nodes) are more homogenous compared to the root node, with the terminal node being the most homogenous (Camdeviren et al., 2007). Establishment of the classification tree begins from the root node, which completely includes all dependent and independent variables. The aim of the tree is to separate the terminal node from child nodes homogeneously at the highest level, and to exclude those variables that are not related to the dependent variable. This latter processing is called splitting. We used the classification tree method to evaluate the effects of independent variables on halitosis and the effects of interactions effects among the factors. The growth method featured chi-square automatic interaction detection to identify the independent (predictor) variable exhibiting the strongest interaction with the dependent variable. The algorithm selects a set of predictors, examines their interactions, and predicts the optimal value of the dependent variable, eventually creating a classification tree. All statistical analyses were performed using SPSS ver. 15.0 for Windows. $P < 0.05$

was taken to indicate statistical significance.

2.1. Ethical Consideration

This study was approved by the Human Ethics Committee (Approval No. 2018/4-22) and was performed in accordance with the Declaration of Helsinki.

3. Results

The descriptive statistics of halitosis in accordance with oral health problems, smoking, systemic diseases, respiratory problems, sex, age, alcohol intake, gastrointestinal conditions and medications are given in Table 1. The structure of the optimum tree is shown in Figure 1.

Table 1. Descriptive statistics and the effects of various factors on halitosis

	Group			
	Halitosis		Control	
	n	%	n	%
	645	50	645	50
Risk factor	Yes		No	
Oral Health problems	627	48.6	663	51.4
Smoking status	402	31.2	888	68.8
Alcohol intake	171	13.3	1119	86.7
Medications	190	14.7	1100	85.3
Respiratory diseases	1075	83.3	215	16.7
Gastrointestinal diseases	150	11.6	1140	88.4
Systemic diseases	388	30.1	902	69.9
	Mean	SD	Mean	SD
Age	35.06	11.56	34.72	12.35
Sex	Female		Male	
	n	%	n	%
	599	46.4	691	53.6

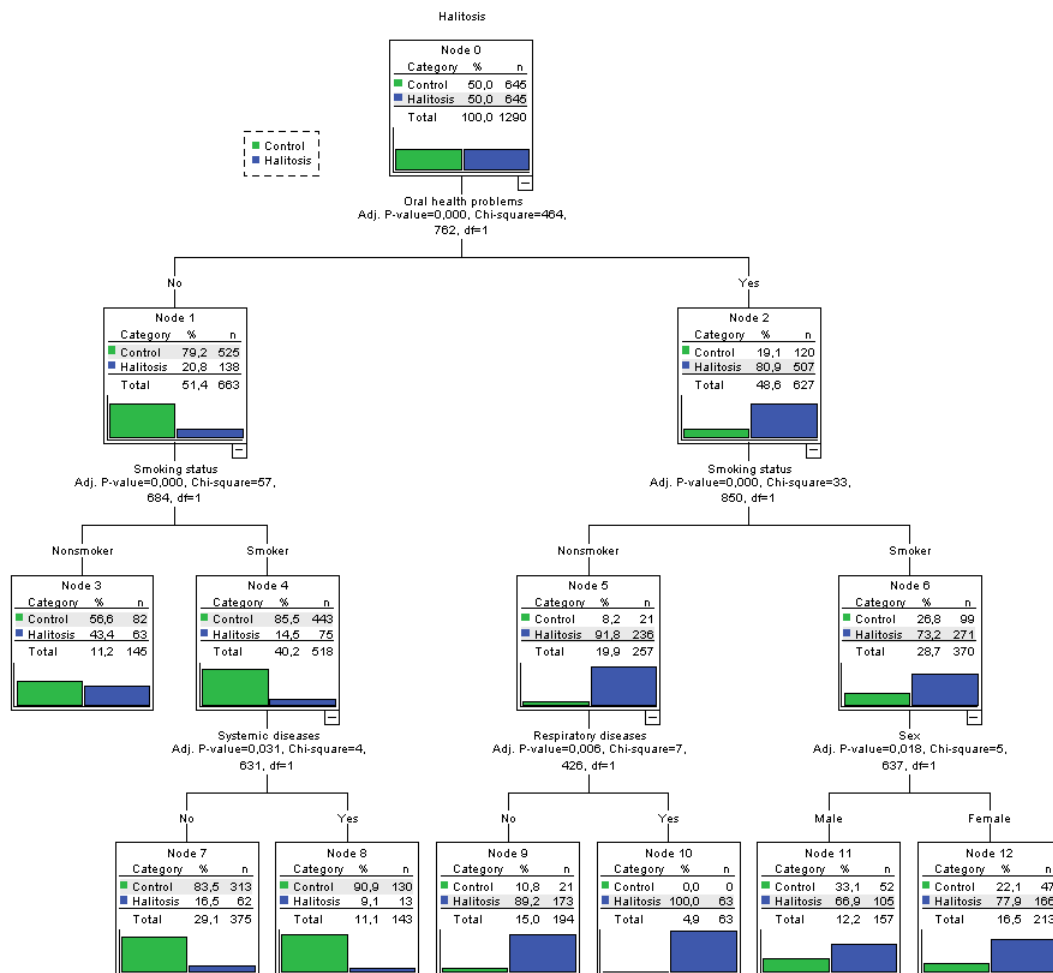


Figure 1. Optimal regression tree.

The optimal tree shows the predictions of halitosis using the variables including oral health problems, smoking, systemic diseases, respiratory problems, and sex. The root node (Node 0) contained descriptive halitosis statistics, which was the most heterogeneous node (Figure 1). Oral health problems, smoking, systemic diseases, respiratory problems and sex were significantly associated with the incidence of halitosis ($P < 0.001$). Oral health problems represented the most significant factor, and thus constituted the terminal node. The other factors formed child nodes in which oral health problems were either present or absent. The rate of halitosis was significantly higher in patients with oral health problems (Node 2, 80.9%) than in those without oral health problems (Node 1, 20.8%) ($P < 0.001$). The rate of halitosis was highest in patients who smoked and had oral health problems (Node 5, 91.8%), whereas it was significantly less common in non-smokers without oral health problems (Node 4, 14.5%) ($P < 0.001$). In non-smokers without oral health problems, the effects of systemic diseases on halitosis were significant ($P < 0.05$). Interestingly, the rate of halitosis was higher in patients without systemic diseases (Node 7, 16.5%) than in patients with systemic diseases (Node 8, 9.1%). The effects of sex on halitosis were significant among non-smokers with oral health problems ($P < 0.05$). The rate of halitosis was higher in females (Node 12, 77.9%) and lower in males (Node 11, 66.9%). In smokers with oral health problems, the effects of respiratory conditions on halitosis were significant ($P < 0.01$). Halitosis was detected in 100% of patients with respiratory conditions (Node 10), and it was more common in those without such respiratory conditions (Node 9; 89.2%).

4. Discussion

Halitosis is a common health problem with significant psychological and social effects. Therefore, increasing numbers of patients with halitosis visit dental clinics. Dentists play important roles in the diagnosis and treatment of halitosis and in the referral of patients to a physician or medical specialist if necessary. There have been several studies during the last decade regarding the prevalence and factors associated with halitosis in diverse populations such as white collar employees, adults, university students, young mothers, the elderly, army recruits, high school students, and adolescents (Nalcaci et al., 2008; Bornstein et al., 2009; Yokoyama et al., 2010; AlSadhan et al., 2016; Chen et al., 2016; Eldarrat et al., 2016).

Recently, the use of decision tree methods in medicine and biology has become increasingly common (Vayssières et al., 2000; Fonarow et al., 2005; D'Alisa et al., 2006; Barlin et al., 2013; Patel et al., 2014; Zimmerman et al., 2016) For example, classification trees have been used in medicine for the diagnosis of a medical condition from the pattern of symptoms, in which the classes defined by the decision tree could either be different clinical subtypes of a condition, or in

determining which patients with a condition should receive different therapies (Song et al., 2015). Unfortunately, there have been few reports of the use of decision tree algorithms in the field of dentistry (Ito et al., 2011; Arino et al., 2016; Machuca et al., 2017).

In this study, we constructed a decision tree based on data from a cross-sectional study to investigate the associated risk factors for halitosis. We performed data mining analyses using a decision tree algorithm in 1.290 patients including nine major risk factors of halitosis. Among the risk factors of halitosis, oral health problems, smoking, systemic diseases, respiratory problems and sex were entered into the algorithm, whereas age, alcohol intake, gastrointestinal conditions, and medications were not considered because they showed no significant differences between healthy controls and patients with halitosis. The major factors related to halitosis were oral health problems and smoking.

The node generated by oral health problems is called the terminal node, and this node is closest to the root node. The terminal node had a slightly more homogenous structure and was separated into two different nodes (Node 1 and Node 2). The highest rate of halitosis (80.9%) was evident in patients with oral health problems (Node 2), and was significantly greater than that (25.3%) in patients without oral health problems (Node 1). Oral health problems such as periodontal diseases, tongue coating, open caries lesions, poor oral hygiene, local infections such as pericoronitis and peri-implantitis, or various combinations of these factors, have been considered important in the onset of halitosis. Most clinicians agree that the oral cavity is the main source of halitosis in the majority of cases (80–90%) (Bollen and Beikler, 2012; Eldarrat, 2016). Söder et al. (2007) reported that halitosis was correlated with oral hygiene and dental visits, and that periodontitis patients with halitosis had more severe disease than those without halitosis. Chen et al. (2011) reported that halitosis was significantly related to tongue coating thickness and periodontal pocket depth. A systemic review of the intraoral and extraoral causes of halitosis reported that the aetiology of halitosis is complex, but tongue coating and periodontal diseases are the main aetiological factors (Codinach et al., 2014). Moreover, age, prevalence and severity of dental caries are significantly related to halitosis (Nalçaci et al., 2008).

There are co-factors that significantly influence halitosis including smoking, coffee or alcohol consumption reduced salivary flow rate, stress, mouth breathing, an unbalanced diet, and low daily amount of water (Christen et al., 1992; Rosenberg et al., 2007; Van den Broek et al., 2007). The possible relationships between smoking and otorhinolaryngological symptoms in smokers, non-smokers, and ex-smokers were investigated by Şanlı et al. (2016). In this study, the rate of bad breath was significantly higher in current smokers than in non-smokers and ex-smokers (Şanlı et al. 2016). Jiun et al. (2015) reported an association between oral hygiene

status and halitosis among smokers and non-smokers; halitosis and volatile sulphur compound levels were significantly higher among smokers than non-smokers. In this study, smoking status was significantly associated with the incidence of halitosis, which was 43.4% in smokers lacking oral health problems (Node 3) and 91.8% in smokers with oral health problems (Node 5).

Extra-oral sources of halitosis include respiratory, gastrointestinal and metabolic conditions (Scully and Greenman, 2012). In addition, drugs and psychogenic or psychosomatic factors can cause bad breath (Scully and Greenman, 2012). There have been a number of reports and reviews of halitosis caused by respiratory diseases such as chronic caseous tonsillitis (Rio et al., 2008), tonsilloliths (Ansai et al., 2005; Rio et al., 2008), foreign bodies in the nose (Haumann et al., (2000), adenoid hypertrophy (Sikorska-Żuk and Bochnia (2018), and postnasal drip (Amir et al., 1999). Bronchiectasis and other lung infections such as cancer, asthma and bronchitis, may also cause halitosis (Porter and Scully, 2006; Madhushankari et al., 2015). In this study, the effects of respiratory conditions on halitosis were significant in smokers with oral health problems ($P < 0.01$). All patients with respiratory conditions had halitosis in this study (Node 10), representing a much higher rate than that seen in patients without such respiratory conditions (Node 9; 89.2%).

Metabolic disorders that may result in bad breath include diabetes, hepatic disease, renal disease, trimethylaminuria, dimethylglycinuria, cystinosis, hypermethioninaemia, and liver disease (Scully and Greenman, 2012). In this study, the effects of systemic diseases on halitosis were significant in non-smokers without oral health problems ($P < 0.05$). Interestingly, the rate of halitosis was higher in patients without systemic disease (Node 7, 16.5%) than in those with systemic disease (Node 8, 9.1%).

The association between halitosis and gastroesophageal reflux disease remains controversial. Moshkowitz et al. (2007) suggested that halitosis may be a result of gastroesophageal reflux disease. Struch et al. (2008) reported that gastroesophageal reflux disease increases the risk for halitosis in both edentulous and dentate subjects. By contrast, some studies have shown no association between halitosis and erosive gastroesophageal reflux disease (Tas et al., 2011; Kisligh et al., 2013). In contrast to previous reports (Moshkowitz et al., 2007; Struch et al., 2008), the effects of gastrointestinal conditions on halitosis were not significant in this study.

We examined the effects of various factors on halitosis and interactions among these factors and have developed a decision tree model to identify the risk factors associated with halitosis that may be useful to develop programs for halitosis diagnosis and management. Oral health problems were more important factors related to halitosis than smoking, respiratory diseases, systemic diseases or sex. Classification tree methods can be used

when several factors must be examined together, particularly if the dataset is large.

Author Contributions

MK: data collection or management, manuscript writing and language editing, UNY: data collection or management, AOK: data collection or management, manuscript writing and language editing, AK: data collection or management, FU: statistical analysis, language editing, manuscript editing and corresponding author.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

References

- Alizadehsani R, Habibi J, Hosseini MJ, Mashayekhi H, Boghrati R, Ghandeharioun A, Bahadorian B, Sani ZA. 2013. A data mining approach for diagnosis of coronary artery disease. *Comput Methods Programs Biomed*, 111(1): 52-61.
- AlSadhan SA. 2016. Self-perceived halitosis and related factors among adults residing in Riyadh, Saudi Arabia. A cross-sectional study. *Saudi Dent J*, 28(3):118-123.
- Amir E, Shimonov R, Rosenberg M. 1999. Halitosis in children. *J Pediatr*, 134: 338-343.
- Ansai T, Takehara T. 2005. Tonsillolith as a halitosis-inducing factor. *Br Dent J*, 198(5): 263-264.
- Arino M, Ito A, Fujiki S, Sugiyama S, Hayashi M. 2016. Multicenter study on caries risk assessment in adults using survival classification and regression trees. *Sci Rep*, 6: 29190.
- Barlin JN, Zhou Q, St Clair CM, Iasonos A, Soslow RA, Alektiar KM, Hensley ML, Jr, Leitao MM, Barakat RR, Abu-Rustum NR. 2013. Classification and regression tree (CART) analysis of endometrial carcinoma: Seeing the forest for the trees. *Gynecol Oncol*, 130: 452-456.
- Bollen CM, Beikler T. 2012. Halitosis: the multidisciplinary approach. *Int J Oral Sci*, 4(2): 55-63.
- Bornstein MM, Stocker BL, Seemann R, Bürgin WB, Lussi A. 2009. Prevalence of halitosis in young male adults: a study in Swiss army recruits comparing self-reported and clinical data. *J Periodontol*, 80(1): 24-31.
- Camdeviren HA, Yazici AC, Akkus Z, Bugdayci R, Sungur MA. 2007. Comparison of logistic regression model and classification tree: An application to postpartum depression data. *Expert Sys App*, 32: 987-994.
- Chang LY, Wang HW. 2006. Analysis of traffic injury severity: an application of non-parametric classification tree techniques. *Acc Anly Prev*, 38: 1019-1127.
- Chen X, Zhang Y, Lu HX, Feng XP. 2016. Factors associated with halitosis in white-collar employees in Shanghai, China. *PLoS One*, 11: e0155592.
- Christen AG. 1992. The impact of tobacco use and cessation on oral and dental diseases and conditions. *Am J Med*, 93: 25-31.
- Codinach MM, Salas EJ. 2014. Halitosis: Diagnóstico y tratamiento. *Av Odontostomatol*, 30: 155-160.
- Cortelli JR, Barbosa MD, Westphal MA. 2008. Halitosis: A review of associated factors and therapeutic approach. *Braz Oral Res*, 22: 44-54.
- D'Alisa S, Miscio G, Baudo S, Simone A, Tesio L, Mauro A. 2006. Depression is the main determinant of quality of life in multiple sclerosis: A classification regression (CART) study. *Disabil Rehabil*, 28: 307-314.
- Eldarrat AH. 2016. Influence of oral health and lifestyle on oral

- malodour. *Int Dent J*, 61(1): 47-51.
- Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. 2005. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: Classification and regression tree analysis. *JAMA*, 293: 572-580.
- Haumann TJ, Kneepkens CM. 2000. Halitosis in two children caused by a foreign body in the nose. *Ned Tijdschr Geneesk*, 144: 1129-1130.
- Hebert M, Collin-Vezina D, Daigneault I, Parent N, Tremblay C. 2006. Factors linked to outcomes in sexually abused girls: a regression tree analysis. *Comp Psych*, 47: 443-455.
- Ito A, Hayashi M, Hamasaki T, Ebisu S. 2011. Risk assessment of dental caries by using Classification and Regression Trees. *J Dent*, 39: 457-463.
- Jiun IL, Siddik SN, Malik SN, Tin-Oo MM, Alam MK, Khan MM. 2015. Association between oral hygiene status and halitosis among smokers and nonsmokers. *Oral Health Prev Dent*, 13(5): 395-405.
- Kapoor U, Sharma G, Juneja M, Nagpal A. 2016. Halitosis: Current concepts on etiology, diagnosis and management. *Eur J Dent*, 10: 292-300.
- Kislig K, Wilder-Smith CH, Bornstein MM, Lussi A, Seemann R. 2013. Halitosis and tongue coating in patients with erosive gastroesophageal reflux disease versus nonerosive gastroesophageal reflux disease. *Clin Oral Investig*, 17: 159-165.
- Kurt I, Ture M, Kurum AT. 2008. Comparing performances of logistic regression, classification and regression tree, and neural networks for predicting coronary artery disease. *Expert Syst Appl*, 34(1): 366-374.
- Machuca C, Vettore MV, Krasuska M, Baker SR, Robinson PG. 2017. Using classification and regression tree modelling to investigate response shift patterns in dentine hypersensitivity. *BMC Med Res Methodol*, 17: 120-130.
- Madhushankari GS, Yamunadevi A, Selvamani M, Mohan Kumar KP, Basandi PS. 2015. Halitosis—An overview: Part-I—Classification, etiology, and pathophysiology of halitosis. *J Pharm Bioallied Sci*, 7: 339-343.
- Monfort-Codinach M, Chimenos-Küstner E, Alburquerque R, López-López J. 2014. Update of intra and extra oral causes of halitosis: a systematic review. *OHDM*, 13: 975-981.
- Moshkowitz M, Horowitz N, Leshno M, Halpern Z. (2007) Halitosis and gastroesophageal reflux disease: a possible association. *Oral Dis*, 13(6): 581-585.
- Murata T, Yamaga T, Iida T, Miyazaki H, Yaegaki K. 2002. Classification and examination of halitosis. *Int Dent J*, 52: 181-186.
- Nalcaci R, Baran I. 2008. Factors associated with self-reported halitosis (SRH) and perceived taste disturbance (PTD) in elderly. *Arch Gerontol Geriatr*, 46(3): 307-316.
- Nalçacı R, Dülgergil T, Oba AA, Gelgör IE. 2008. Prevalence of breath malodour in 7–11-year-old children living in Middle Anatolia, Turkey. *Community Dent Health*, 25(3): 173-177.
- Nazir MA, Almas K, Majeed MI. 2017. The prevalence of halitosis (oral malodour) and associated factors among dental students and interns Lahore. *Pakistan Eur J Dent*, 11(4): 480-485.
- Oyetola OE, Owotade FJ, Fatusi OA, Olatunji S. 2016. Pattern of presentation and outcome of routine dental interventions in patients with halitosis. *Niger Postgrad Med J*, 23(4): 215-220.
- Patel RB, Mathur MB, Gould M, Uyeki TM, Bhattacharya J, Xiao Y, Khazeni N. 2014. Demographic and clinical predictors of mortality from highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus infection: CART analysis of international cases. *PLoS One*, 25: 9:e91630.
- Porter SR, Scully C. 2006. Oral malodour (halitosis). *BMJ*, 333(7569): 632-635.
- Rio AC, Franchi-Teixeira, AR, Nicola EM. 2008. Relationship between the presence of tonsilloliths and halitosis in patients with chronic caseous tonsillitis. *Br Dent J*, 204(2): E4.
- Rosenberg M, Gelernter I, Barki M, Bar-Ness R. 1992. Day-long reduction of oral malodor by a two-phase oil: water mouthrinse as compared to chlorhexidine and placebo rinses. *J Periodontol*, 63(1): 39-43.
- Rosenfeld B, Lewis C. 2005. Assessing violence risk in stalking cases: A regression tree approach. *Law Hum Behav*, 29: 343-357.
- Rosenberg M, Knaan T, Cohen D. 2007. Association among bad breath, body mass index, and alcohol intake. *J Dent Res*, 86: 997-1000.
- Rösing CK, Loesche W. 2015. Halitosis: An overview of epidemiology, etiology and clinical management. *Braz Oral Res*, 25: 466-471.
- Sikorska-Żuk M, Bochnia M. 2018. Halitosis in children with adenoid hypertrophy. *J Breath Res*, 12(2): 026011.
- Schumacher MG, Zürcher A, Filippi A. 2017. Evaluation of a halitosis clinic over a period of eleven years. *Swiss Dent J*, 127(10): 846-851.
- Scully C, Greenman J. 2012. Halitology (breath odour: aetiopathogenesis and management). *Oral Dis*, 18(4): 333-345.
- Song YY, Lu Y. 2015. Decision tree methods: Applications for classification and prediction. *Shanghai Arch Psychiatry*, 27(2): 130-135.
- Söder B, Johansson B, Söder PO. 2000. The relation between foetor ex ore, oral hygiene and periodontal disease. *Swed Dent J*, 24(3): 73–82.
- Struch F, Schwahn C, Wallaschofski H, Grabe HJ, Völzke H, Lerch MM, Meisel P, Kocher T. 2008. Self-reported halitosis and gastro-esophageal reflux disease in the general population. *J Gen Intern Med*, 23(3): 260-266.
- Şanlı A, Bekmez E, Yıldız G, Erdoğan BA, Yılmaz HB, Altın G. 2016. Relationship between smoking and otorhinolaryngological symptoms. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*, 26(1): 28-33.
- Tas A, Köklü S, Yüksel I, Basar O, Akbal E, Cimbeç A. 2011. No significant association between halitosis and upper gastrointestinal endoscopic findings: a prospective study. *Chin Med J*, 124: 3707-3710.
- Tayefi M, Esmaeili H, Saberi Karimian M, Amirabadi Zadeh A, Ebrahimi M, Safarian M, Nematy M, Parizadeh SMR, Ferns GA, Mobarhan MG. 2017a. The application of a decision tree to establish the parameters associated with hypertension. *Comput Methods Programs Biomed*, 139: 83–91.
- Tayefi M, Tajfard M, Saffar S, Hanachi P, Amirabadizadeh AR, Esmaeili H, Taghipour A, Ferns GA, Moohebaty M, Mobarhan MG. 2017b. hs-CRP is strongly associated with coronary heart disease (CHD): A data mining approach using decision tree algorithm. *Comput Methods Programs Biomed*, 141: 105-109.
- Van den Broek AM, Feenstra L, De Baat C. 2007. A review of the current literature on aetiology and measurement methods of halitosis. *J Dent*, 35: 627-635.
- Vayssières MP, Plant RE, Allen-Diaz BH. 2000. Classification trees: An alternative non-parametric approach for predicting species distributions. *J Veg Sci*, 11: 679-694.
- Yamauchi K, Ono Y, Baba K, Ikegami N. 2001. The actual process of rating the global assessment of functioning scale. *Compr Psychiatry*, 42: 403-409.
- Yokoyama S, Ohnuki M, Shinada K, Ueno M, Wright FA,

- Kawaguchi Y. 2010. Oral malodor and related factors in Japanese senior high school students, *J Sch Health*, 80(7): 346-352.
- Zimmerman RK, Balasubramani GK, Nowalk MP, Eng H, Urbanski L, Jackson ML, Jackson LA, McLean HQ, Belongia EA, Monto AS, Malosh RE, Gaglani M, Clipper L, Flannery B, Wisniewski SR. 2016. Classification and Regression Tree (CART) analysis to predict influenza in primary care patients. *BMC Infect Dis*, 16: 503-513.



A CLASSIFICATION TREE TO IDENTIFY FACTORS AFFECTING TEMPOROMANDIBULAR DISORDERS

Ayşe OZCAN-KUCUK¹, Utku Nezi̇h YILMAZ², Bilal EGE³, Mahmut KOPARAL³, Eda Didem YALÇIN⁴, Fatih UCKARDES^{5*}

¹Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Mersin University, 33190, Mersin, Turkey

²Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Dicle University, 21280, Diyarbakir, Turkey

³Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Adiyaman University, 02040, Adiyaman, Turkey

⁴Department of Dentomaxillofacial Radiology, Faculty of Dentistry, Gaziantep University, 27410, Sehitkamil, Gaziantep, Turkey

⁵Department of Biostatistics and Medical Informatics, Adiyaman University, Research and Education Hospital, 02040, Adiyaman, Turkey

Abstract: To examine the effects of stress, bruxism, malocclusion, and oral habits on the incidence of temporomandibular disorders (TMDs) using a classification tree method (CTM). We obtained data from a total of 1.338 patients: 669 who had TMDs and 669 who had not TMDs. We recorded interview data on stress and oral habits, and during oral examination, noted malocclusions, bruxism, and any sign of poor oral habits. All data were subjected to CTM analyses. The TMD rate was highest in stressed patients (96.8%), and significantly lower in stress-free patients (25.3%) ($P < 0.001$). TMD was evident in all patients exhibiting both stress and bruxism (100.0%). In stressed patients lacking bruxism, the effects of malocclusion on TMD were significant ($P < 0.001$). CTM analyses showed that the most significant factor affecting TMD was stress, followed by bruxism and malocclusion. This is the first report to use CTM to define factors affecting TMD.

Keywords: Bruxism, Classification tree method, Data mining, Stress, Temporomandibular disorders

*Corresponding author: Department of Biostatistics and Medical Informatics, Adiyaman University, Research and Education Hospital, 02040, Adiyaman, Turkey

E-mail: fatihuckardes@adiyaman.edu.tr (F. UCKARDES)

Ayşe OZCAN-KUCUK



<https://orcid.org/0000-0002-8289-8066>

Utku Nezi̇h YILMAZ



<https://orcid.org/0000-0002-7794-1744>

Bilal EGE



<https://orcid.org/0000-0002-1279-0893>

Mahmut KOPARAL



<https://orcid.org/0000-0003-1817-1230>

Eda Didem YALÇIN



<https://orcid.org/0000-0001-8970-7579>

Fatih UCKARDES



<https://orcid.org/0000-0003-0677-7606>

Received: December 25, 2020

Accepted: January 10, 2021

Published: May 01, 2021

Cite as: Ozcan-Kucuk A, Yilmaz UN, Ege B, Koparal M, Yalçin ED, Uckardes F. 2021. A classification tree to identify factors affecting temporomandibular disorders. *BSJ Health Sci*, 4(2): 98-103.

1. Introduction

Temporomandibular disorders (TMDs) include conditions of the masticatory muscles, the temporomandibular joint (TMJ), or both, and constitute a subgroup of musculoskeletal disorders (Scrivani et al., 2008). The most important signs and symptoms of TMD are joint pain during mandibular function, restricted mandibular movement, limited mouth-opening, jaw-locking when the mouth is open or closed, and a noisy TMJ during jaw movement (Mujakperuo et al., 2010; Leite et al., 2013). Traditionally, these disorders have been the concerns of dentists. Several epidemiological studies on the prevalence of TMD in children and adolescents have been published, and rates of 9.8–80% have been reported. However, the prevalence in Turkey remains poorly known. Approximately 75% of the general population exhibits at least one sign of TMD and approximately 33% has at least one symptom (List et al., 1999; Luther et al., 2016), but only 25% are aware of the symptoms and signs and report them to specialists (List et al., 1999).

The aetiology of TMD is both complex and multifactorial. Many factors including bruxism and other parafunctional habits, occlusal abnormalities, psychological features, and biological parameters can contribute to its development (Al-Ani et al., 2004; Chisnoiu et al., 2015). However, the detailed aetiology of the condition remains unknown. Therefore, TMD is difficult to diagnose and manage. Successful management requires identification and control of risk factors. An understanding of TMD aetiology is extremely important in this context. Oral parafunctional habits are generally considered to contribute to the aetiology of TMDs and have been studied in children and adults. Tooth-clenching and grinding (bruxism), nail-biting, and gum-chewing are the most common such factors reported (Michelotti et al., 2010). Epidemiological studies have found associations between oral parafunctions and TMD signs and symptoms. Widmalm et al. (1995) reported that parafunctional habits, particularly bruxism, may be risk factors for TMD. However, few other studies have found any statistically significant associations between



parafunctional habits and TMDs (Castelo et al., 2005; van der Meulen et al., 2006). Over the past 20 years, many studies have investigated the relationship between stress and TMD (Kanehira et al., 2008; Mottaghi et al., 2011). Stress is significantly associated with TMD symptoms and parafunctionality (Kanehira et al., 2008). Matsuka et al. (2008) compared factors contributing to TMD and concluded that psychological features were the most important. Deleeuw and Bertoli (2005) found that stress were significantly associated with the incidence of TMD. Occlusion is also a major aetiological factor; different types of malocclusion are associated with various TMD signs and symptoms. The most common such factors are a large overjet, an anterior open bite, a posterior crossbite, and Angle Class II or III dental relationships. An extensive systematic review reported significant associations between the presence of some occlusal factors (a skeletal open bite, a unilateral crossbite, the absence of five or more teeth, a deep overbite, and a severe overjet) and TMD signs and symptoms (McNamara Jr et al., 1995). Tagkli et al. (2017) reported that patients with normal occlusion had fewer TMD symptoms than those with any type of malocclusion, either treated or untreated.

Data mining (often termed knowledge discovery) is a powerful statistical method; a large dataset gathered from different perspectives can be summarised and analysed to yield useful practical information revealing important relationships (Kantardzic, 2008). Technically, data mining features the discovery of correlations or patterns among dozens of fields in large relational databases (Ito et al., 2011). Classification and Regression Tree (CART) analysis, a data mining technique, is innovative, powerful, and of significant clinical utility. CART analyses use a decision tree to classify data. The trees are clear and easy to interpret. Thus, they are widely used in medicine (D'Alisa et al., 2006; Barlin et al., 2013; Patel et al., 2014; Zimmerman et al., 2016), biology (Vayssières et al., 2000), and psychology (Rosenfeld and Lewis, 2005). They have recently been used in dentistry (Ito et al., 2011; Arino et al., 2016; Machuca et al., 2018). Here, we employed the classification tree method (CTM) to analyse aetiological factors in patients with TMDs. We also sought interactions among such factors. The results can be used to identify those at higher risk for TMD.

2. Material and Methods

We obtained data from a total of 1.338 patients: 669 had TMDs and 669 received routine treatment for dental problems and did not have TMDs. Each participant underwent a full TMD examination. Interviews explored stress and oral habits (bruxism, biting of foreign objects, nail-biting, bottle-opening with the teeth, and gum-chewing). In intraoral examinations, tooth wear, soft tissue signs of bruxism (linea alba), and tongue indentations were noted to establish whether parafunctional activities were associated with the anamnestic and clinical findings of TMD. In addition,

malocclusion was noted as present or absent. All patients were aged 18–60 years old. The exclusion criteria were an age outside this range, receipt of TMD treatment elsewhere, receipt of orthodontic treatment, edentulous status, any central or peripheral neurological disorder, and/or a history of trauma.

CTM examines discrete dependent variables and the relationships between independent and dependent variables (Yamauchi et al., 2001; Chang et al., 2006) represented by visual nodes (Hebert et al., 2006). The initial node, termed the root node, is the most heterogeneous. The following nodes (the child nodes) are more homogenous, and the terminal node is the most homogenous (Camdeviren et al., 2007). The root node includes all dependent and independent variables. The aim is to homogeneously separate the terminal node from the child nodes at the highest level, and to exclude variables that are not related to the dependent variables. Such processing is termed splitting. We used the CTM to evaluate the effects of independent variables (malocclusion, bruxism, parafunction, and stress) on TMD and interactions among the factors.

The growth method featured chi-square automatic interaction detection (CHAID). This identifies the independent (predictor) variable exhibiting the strongest interaction with the dependent variable. The algorithm selects a set of predictors, examines their interactions, and predicts the optimal value of the dependent variable, eventually creating a classification tree. All statistical analyses were performed using SPSS ver. 15.0 for Windows. A P-value < 0.05 was considered statistically significant.

2.1. Ethical Consideration

This study was approved by the Human Ethics Committee (Approval number: 218/3-13) and was performed in accordance with the Declaration of Helsinki.

3. Results

Table 1 lists subject age and sex and the incidences of stress, psychological problems, malocclusion, bruxism, and poor oral habits. TMD incidence was not associated with age, sex, or any psychological problems (all P > 0.05). Thus, these factors were not included in the decision tree. The optimum tree is shown in Figure 1; it predicts TMD by reference to stress, bruxism, malocclusion, and poor oral habits. Node 0 (the root node) contains descriptive TMD statistics, and was the most heterogeneous node (Figure 1). Stress, malocclusion, bruxism, and poor oral habits were significantly associated with the incidence of TMD (all P < 0.001); stress was the most significant factor. Thus, stress constituted the terminal node. The other factors formed child nodes in which stress was present or absent. TMD was most prominent in stressed patients (Node 1; 96.8%), and significantly less common in those without stress (Node 2; 25.3%) (P < 0.001).

Table 1. Descriptive statistics and the effects of various factors on temporomandibular disorders

Aetiological factor	Group			
	TMD		Control	
	n	%	n	%
	669	50	669	50
Aetiological factor	Yes		No	
Poor oral habits	472	35.3	866	64.7
Malocclusion	532	39.8	806	60.2
Psychological problems	168	12.6	1170	87.4
Bruxism	294	22.0	1044	78
Stress	462	34.5	876	65.5
Age	Mean	SD	Mean	SD
	33.23	12.789	33.91	13.082
Sex	Female		Male	
	n	%	n	%
	724	54.1	614	45.9

TMD= temporomandibular disorders, SD= standard deviation.

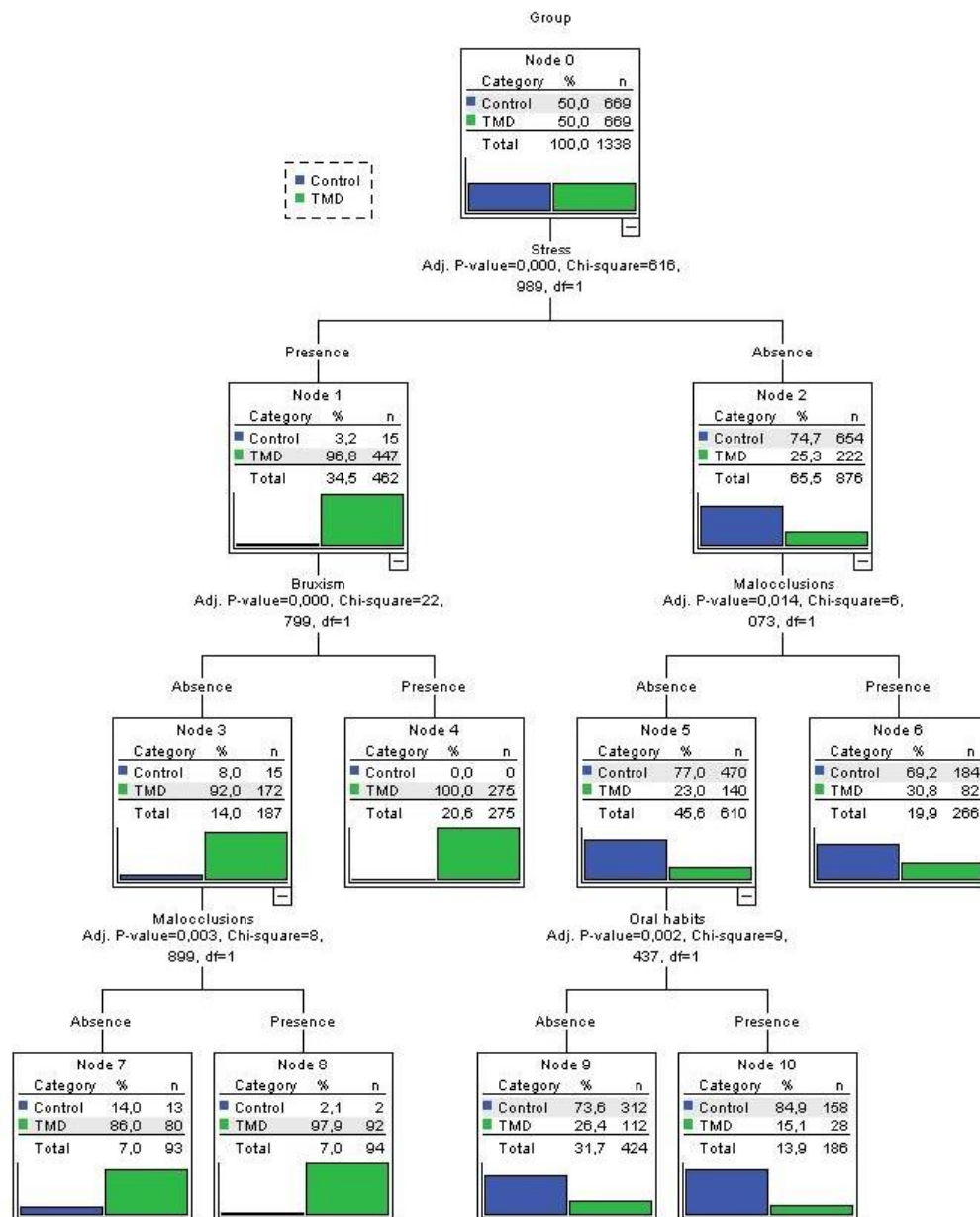


Figure 1. Optimal regression tree.

TMD was detected in all patients with both stress and bruxism (Node 4; 100.0%), but was significantly less prevalent in stressed patients without bruxism (92.0%) ($P < 0.001$). In patients who were stressed and did not exhibit bruxism, the effects of malocclusion on TMD were significant ($P < 0.001$). TMD was detected in 97.9% of patients with malocclusion (Node 8) and in 86.0% without malocclusion (Node 7), a significant difference ($P < 0.01$).

Malocclusion and poor oral habits were associated with a higher rate of TMD in non-stressed patients ($P < 0.001$). TMD incidence was higher in stress-free patients with than without malocclusions (Node 6, 30.8%; Node 5, 23.0%, respectively) ($P < 0.05$). Poor oral habits were associated with a higher incidence of TMD in patients without stress but with malocclusion ($P < 0.001$). TMD was detected in 15.1% of patients with poor oral habits (Node 10), being more common in such patients than in those without such habits (Node 9; 26.4%).

We used CHAID to grow the tree. We employed risk and classification data to evaluate model performance. The risk estimate was 0.177, indicating that the category predicted by the model was wrong in 17.7% of cases. Thus the model classified approximately 82.3% of TMD cases correctly. Thus, 82.3% of the variation in TMD is explained by the independent variables that had significant effects on tree growth.

4. Discussion

It is essential to understand the aetiology of TMD to identify and manage pathological factors. Stress, bruxism, malocclusion, oral habits, age, sex, and physiological problems are among possible TMD predictors. Four factors were significantly associated with TMD; these were stress, bruxism, malocclusion, and poor oral habits. CTM is not widely used in dentistry but finds many applications in biology and medicine. We use this method to identify the most important aetiological factors of TMD.

The effects of stress on TMD were more significant than those of bruxism, malocclusion, or poor oral habits; stress lay nearest to the root node (and was thus the terminal node). This node was rather homogenous in structure and could be separated into two different nodes (1 and 2). The highest TMD rate (96.8%) was evident in stressed patients (Node 1), being only 25.3% in stress-free patients (Node 2). Stress has been considered important in terms of TMD onset. Many studies have evaluated the importance of stress in this context; some have found relevant associations (Vanderas and Papagiannoulis, 2002; Uhac et al., 2003; Deleeuw and Bertoli, 2005; Kanehira et al., 2008). List et al. (1999) found that psychosocial factors, such as increased stress, played more prominent roles than dental factors in adolescents with TMD. Filho et al. (2007) concluded that stress can strongly predispose one to TMD and inhibit recovery.

Oral parafunctional habits involve the mouth, tongue, and

jaw, and may include bruxism, nail-biting, gum-chewing, pencil- or pen-chewing, tongue-thrusting, and thumb-sucking. Of these, bruxism has been considered significant in terms of TMD development (Gavish et al., 2000; Sato et al., 2006). Michelotti et al. (2010) found an association between tooth-clenching/grinding and disc displacement; daytime bruxism was significantly more common among TMD patients than controls. Melchior found that bruxism, but not gum-chewing or onychophagia, affected TMD progression and/or non-remission (Melchior et al., 2012). Cortese and Biondi reported that various dysfunctions and parafunctions were significantly associated with TMD symptoms (Cortese and Biondi, 2009). We found that bruxism significantly affected the incidence of TMD, which was 92% in stressed patients lacking bruxism (Node 3). TMD was present in all patients exhibiting both stress and bruxism (Node 4; 100%). In addition, poor oral habits were associated with a higher incidence of TMD in stress-free patients without malocclusion. However, TMD was detected in 15.1% of patients who engaged in nail-biting, gum-chewing, or biting of foreign objects.

The aetiological importance of certain occlusal factors in terms of TMD development has been studied (Pullinger and Seligman, 2000; Egermark et al., 2003), but the results are controversial. An extensive systematic review, concluded that significant associations were evident between certain occlusal factors (a skeletal open bite, a unilateral crossbite, the absence of five or more teeth, a deep overbite, and a severe overjet) and TMD signs and symptoms (McNamara Jr et al., 1995). Pullinger et al. (1993) found only a weak correlation between occlusion and TMD; the incidence of TMD was affected only slightly by occlusal factors such as an open bite, an overjet $> 6-7$ mm, contact/intercuspal retrusion with sliding > 4 mm, a unilateral lingual cross-bite, five or more missing posterior teeth, faulty restorations, and ill-fitting prostheses. Seven years later, the same researchers estimated that occlusal factors contributed about 10-20% to the total spectrum of aetiological factors differentiating healthy persons from those with TMD (Pullinger and Seligman, 2000). We found that malocclusion significantly affected TMD. The TMD rate (30.8%) was higher in stress-free patients with than without malocclusions; 97.9% of stressed patients without bruxism had malocclusion and TMD.

We examined the effects of various factors on TMD and interactions among the factors. Stress was more important than bruxism, malocclusion, or oral habits. CTM can be used when several factors must be examined together, particularly if the dataset is large.

Author Contributions

AOK: data collection or management, manuscript writing and language editing, UNY: data collection or management, BE: data collection or management, MK: data collection or management and consultant, EDY: data collection or management, FU: statistical analysis,

language editing and corresponding author.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

References

- Al-Ani MZ, Davies SJ, Gray RJM, Sloan P, Glenny AM. 2004. Stabilisation splint therapy for temporomandibular pain dysfunction syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 1: CD002778.
- Arino M, Ito A, Fujiki S, Sugiyama S, Hayashi M. 2016. Multicenter study on caries risk assessment in adults using survival classification and regression trees. *Sci Rep*, 6: 29190.
- Barlin JN, Zhou Q, St Clair CM, Iasonos A, Soslow RA, Alektiar KM, Hensley ML, Jr, Leitao MM, Barakat RR, Abu-Rustum NR. 2013. Classification and regression tree (CART) analysis of endometrial carcinoma: Seeing the forest for the trees. *Gynecol Oncol*, 130: 452-456.
- Camdeviren HA, Yazici AC, Akkus Z, Bugdayci R, Sungur MA. 2007. Comparison of logistic regression model and classification tree: An application to postpartum depression data. *Expert Sys App*, 32: 987-994.
- Castelo PM, Gavião MB, Pereira LJ, Bonjardim LR. 2005. Relationship between oral parafunctional/nutritive sucking habits and temporomandibular joint dysfunction in primary dentition. *Int J Paediatr Dent*, 15: 29-36.
- Chang LY, Wang HW. 2006. Analysis of traffic injury severity: An application of non-parametric classification tree techniques. *Acc Anly Prev*, 38: 1019-1027.
- Chisnoiu AM, Picos AM, Popa S, Chisnoiu DP, Lascu L, Picos A, Chisnoiu R. 2015. Factors involved in the etiology of temporomandibular disorders: A literature review. *Clujul Med*, 88: 473-478.
- Cortese SG, Biondi AM. 2009. Relationship between dysfunctions and parafunctional oral habits, and temporomandibular disorders in children and teenagers. *Arch Argent Pediatr*, 107: 134-138.
- D'Alisa S, Miscio G, Baudo S, Simone A, Tesio L, Mauro A. 2006. Depression is the main determinant of quality of life in multiple sclerosis: A classification regression (CART) study. *Disabil Rehabil*, 28: 307-314.
- Deleeuw R, Bertoli E. 2005. Prevalence of traumatic stressor in patient with temporomandibular disorders. *J Oral Maxillofac Surg*, 63: 42-50.
- Egermark I, Magnusson T, Carlsson GE. 2003. A 20-year follow-up of signs and symptoms of temporomandibular disorders and malocclusions in subjects with and without orthodontic treatment in childhood. *Angle Orthod*, 73: 109-115.
- Filho J, Manzi FR, de Freitas DQ, Bóscolo NF, de Almeida MS. 2007; Evaluation of temporomandibular joint in stress-free patients. *Dentomaxillofac Radiol*, 36: 336-340.
- Flannery B, Wisniewski SR. 2016. Classification and Regression Tree [CART] analysis to predict influenza in primary care patients. *BMC Infect Dis*, 16: 503-513.
- Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. 2005. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: Classification and regression tree analysis. *JAMA*, 293: 572-580.
- Gavish A, Halachmi M, Winocur E, Gazit E. 2000. Oral habits and their association with signs and symptoms of temporomandibular disorders in adolescent girls. *J Oral Rehabil*, 27: 22-32.
- Hebert M, Collin-Vezina D, Daigneault I, Parent N, Tremblay C. 2006. Factors linked to outcomes in sexually abused girls: a regression tree analysis. *Comp Psych*, 47: 443-455.
- Ito A, Hayashi M, Hamasaki T, Ebisu S. 2011. Risk assessment of dental caries by using classification and regression trees. *J Dent*, 39: 457-463.
- Kanehira H, Agariguchi A, Kato H, Pozveh ZE, Jahangirmoghaddam M. 2008. Association between stress and temporomandibular disorder. *Nihon Hotetsu Shika Gakkai Zasshi*, 52: 375-380.
- Kantardzic M. 2003. *Data mining: Concepts, models, methods, and algorithms*, 2nd ed. John Wiley & Sons, New York, USA.
- Leite RA, Rodrigues JF, Sakima MT, Sakima T. 2013. Relationship between temporomandibular disorders and orthodontic treatment: A literature review. *Dental Press J Orthod*, 18: 150-157.
- List T, Stenstrom B, Lundstrom I, Dworkin FS. 1999. TMD in patients with primary Sjogren syndrome: A comparison with temporomandibular clinic cases and controls. *J Orofac Pain*, 13: 21-28.
- List T, Wahlund K, Larsson B. 2001. Psychosocial functioning and dental factors in adolescents with temporomandibular disorders: A case-control study. *J Orofac Pain*, 15: 218-227.
- Luther F, Layton S, McDonald F. 2016. Orthodontics for treating temporomandibular joint (TMJ) disorders. *Cochrane Database Syst Rev*, 7: CD006541.
- Machuca C, Vettore MV, Krasuska M, Baker SR, Robinson PG. 2017. Using classification and regression tree modelling to investigate response shift patterns in dentine hypersensitivity. *BMC Med Res Methodol*, 17: 120-130.
- Matsuka Y, Yatan H, Kuboki T. 2008. Temporomandibular disorders in the adult population. *J Am Dent Assoc*, 24: 158-162.
- McNamara Jr JA, Seligman DA, Okeson JP. 1995 Occlusion, orthodontic treatment, and temporomandibular disorders: A review. *J Orofacial Pain*, 9: 73-90.
- Melchior MO, Mazzetto MO, Felício CM. 2012. Temporomandibular disorders and parafunctional oral habits: An anamnestic study. *Dental Press J Orthod*, 17: 83-89.
- Michelotti A, Cioffi I, Festa P, Scala G, Farella. 2010. Oral parafunctions as risk factors for diagnostic TMD subgroups. *J Oral Rehabil*, 37: 157-162.
- Mottaghi A, Razavi SM, Pozveh EZ, Jahangirmoghaddam M. 2011. Assessment of the relationship between stress and temporomandibular joint disorder in female students before university entrance exam (Konkour exam). *Dent Res J (Isfahan)*, 8: 76-79.
- Mujakperuo HR, Watson M, Morrison R, Macfarlane VT. 2010. Pharmacological interventions for pain in patients with temporomandibular disorders. *Cochrane Database Syst Rev*, 10: CD004715.
- Patel RB, Mathur MB, Gould M, Uyeki TM, Bhattacharya J, Xiao Y, Khazeni N. 2014. Demographic and clinical predictors of mortality from highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus infection: CART analysis of international cases. *PLoS One*. 25(9): e91630.
- Pullinger AG, Seligman DA. 2000. Quantification and validation of predictive values of occlusal variables in temporomandibular disorders using a multifactorial analysis. *J Prosthet Dent*, 83: 66-75.
- Pullinger AG, Seligman DA, Gornbein JA. 1993. A multiple regression analysis of risk and relative odds of temporomandibular disorders as a function of common occlusal features. *J Dent Res*, 72: 968-979.
- Rosenfeld B, Lewis C. 2005. Assessing violence risk in stalking cases: A regression tree approach. *Law Hum Behav*, 29: 343-

- 357.
- Sato F, Kino K, Sugisaki M, Haketa A, Amemori Y, Ishikawa T, Shibuya T, Amagasa T, Shibuya T, Tanabe H, Yoda T, Sakamoto I, Omura K, Miyaoka H. 2006. Teeth contacting habit as a contributing factor to chronic pain in patients with temporomandibular disorders. *J Med Dent Sci*, 53: 103-109.
- Scrivani SJ, Keith DA, Kaban LB. 2008. Temporomandibular disorders. *N Engl J Med*, 359: 2693-2705.
- Tagkli A, Paschalidi P, Katsadouris A, Tsolakis IA. 2017. Relationship between orthodontics and temporomandibular disorders. *Balk J Dent Med*, 21: 127-132.
- Uhac I, Kovac Z, Valentic-Peruzovic M, Juretić M, Moro LJ, Grzić R. 2003. The influence of war stress on the prevalence of signs and symptoms of temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil*, 30: 211-217.
- Van den Broek AM, Feenstra L, De Baat C. 2007. A review of the current literature on aetiology and measurement methods of halitosis. *J Dent*, 35: 627-635.
- Vanderas AP, Papagiannoulis L. 2002. Multifactorial analysis of the aetiology of craniomandibular dysfunction in children. *Int J Paediatr Dent*, 12: 336-346.
- Vayssières MP, Plant RE, Allen-Diaz BH. 2000. Classification trees: An alternative non-parametric approach for predicting species distributions. *J Veg Sci*, 11: 679-694.
- Widmalm SE, Christiansen RL, Gunn SM. 1995. Oral parafunctions as temporomandibular disorder risk factors in children. *Cranio*, 13: 242-246.
- Yamauchi K, Ono Y, Baba K, Ikegami N. 2001. The actual process of rating the global assessment of functioning scale. *Compr Psychiatry*, 42: 403-409.
- Zimmerman RK, Balasubramani GK, Nowalk MP, Eng H, Urbanski L, Jackson ML, Jackson LA, McLean HQ, Belongia EA, Monto AS, Malosh RE, Gaglani M, Clipper L, Flannery B, Wisniewski SR. 2016. Classification and regression tree [CART] analysis to predict influenza in primary care patients. *BMC Infect Dis*, 16: 503-513.



ÜNİVERSİTE ÖĞRENCİLERİNDE SOSYAL ONAY İHTİYACININ SİGARA BAĞIMLILIĞI ÜZERİNE ETKİSİ: BİR YAPISAL EŞİTLİK MODELLEMESİ

Mahmut EVLİ¹, Nuray ŞİMŞEK¹, Nurcan UZDİL^{1*}

¹Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, 38039, Kayseri, Türkiye

Özet: Bu çalışmada üniversite öğrencilerinde sosyal onay ihtiyacının sigara bağımlılığı üzerine etkisini derinlemesine araştırmak amacıyla yapısal eşitlik modellemesi kullanılmıştır. Araştırma Erciyes Üniversitesi'nde öğrenim gören 227 öğrenci ile yürütülmüştür. Verilerin toplanmasında tanıtıcı bilgi formu, Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi ve Sosyal Onay İhtiyacı Ölçeği kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde bağımsız örneklem t testi, tek yönlü varyans analizi ve Pearson Korelasyon analizi uygulanmıştır. Araştırmanın temel amacına yönelik olarak ise yapısal eşitlik modellemesi kurulmuştur. Fagerström Nikotin Bağımlılık puanlarının erkeklerde, baskıcı otoriter aileye sahip olanlarda, günde içilen sigara sayısı fazla olanlarda ve bireysel aylık harcaması 1000 tl üzeri olanlarda yüksek olduğu belirlenmiştir. Sosyal onay ihtiyacı toplam puanlarının da erkeklerde ve ailesinin yanında eğitimine devam edenlerde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ailesinin yanında eğitimine devam edenlerde sosyal onay ihtiyacının alt ölçeklerinden başkalarının yargılarına duyarlılık ve sosyal geri çekilme puanlarının yüksek olduğu saptanmıştır. Sosyal onay ihtiyacı ve nikotin bağımlılığı arasındaki korelasyonu gösteren path katsayısı -0,09 olarak hesaplanmıştır. Bununla birlikte sosyal onay ihtiyacı ve alt ölçekleri ile Fagerström Nikotin Bağımlılık puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür. Bireysel sigara içme davranışı ve toplumsal etkileşimlerin ortaya çıkarılması için, sosyal onay, sosyal norm ve sosyal uyum gibi faktörlerle ilgili çalışmaların artırılması önerilebilir.

Anahtar kelimeler: Sosyal onay, Bağımlılık, Öğrenci

The Effect on Smoking Addiction of Social Approval Needs in University Students: A Structural Equation Modeling

Abstract: In this study, structural equation modeling was used to aim with investigate in depth the effect of social approval requirement on cigarette addiction among university students. The study was conducted with 227 students studying at Erciyes University. Data were collected by using the descriptive information form, Fagerström Test for Nicotine Dependence and Social Approval Scale. Independent Sample t Test, One Way ANOVA Test and Pearson Correlation Analysis were used to evaluate the data. For the main purpose of the study, structural equation modeling was established. Fagerström Nicotine Dependence scores were found to be higher in males, having oppressive authoritarian family, having more cigarettes per day and having individual monthly expenditure more than 1000tl. It was found that the total scores of the social approval were also high in males and those who continued their education with their families. Sensitivity to the judgment of others and social withdrawal scores were found to be high in those who continued their education with their families. The path coefficient showing the correlation between social approval requirement and nicotine dependence was calculated as -0,09. However, there was no statistically significant relationship between social approval needs and subscales and Fagerström Nicotine Dependence scores. It may be suggested to increase the studies about factors such as social approval, social norm and social harmony in order to reveal individual smoking behavior and social interactions.


Keywords: Social approval, Addiction, Student

*Sorumlu yazar (Corresponding author): Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, 38039, Kayseri, Türkiye

E mail: nuzdil@erciyes.edu.tr (N. UZDİL)

Mahmut EVLİ  <https://orcid.org/0000-0002-5113-7619>

Nuray ŞİMŞEK  <https://orcid.org/0000-0003-2325-791X>

Nurcan UZDİL  <https://orcid.org/0000-0001-8559-8299>

Gönderi: 10 Ekim 2020

Received: October 10, 2020

Kabul: 12 Aralık 2020

Accepted: December 12, 2020

Yayınlanma: 01 Mayıs 2021

Published: May 01, 2021

Cite as: Evli M, Şimşek N, Uzdil N. 2021. The effect on smoking addiction of social approval needs in university students: a structural equation modeling. BSJ Health Sci, 4(2): 104-110.

1. Giriş

Bağımlılık Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, tekrarlanan madde kullanımı sonrası gelişen fizyolojik, bilişsel ve davranışsal değişiklikler olarak tanımlanmaktadır. Bu tanımdaki değişiklikler, bağımlılık yapan maddeye karşı güçlü bir kullanma isteğinin olması ve bu isteğin davranışa dönüşmesi, bağımlılık yapan maddenin kullanım kontrol zorluğu, madde kullanım

davranışının diğer davranışların önüne geçmesi, sonuçlarını bilmesine rağmen maddeyi kullanmaya devam etmesi, bağımlılık yapan madde miktarını giderek artırması, fizyolojik olarak geri çekilme belirtilerinin gözlenmesi olarak nitelendirilmektedir. Bağımlılık yapıcı maddeler kapsamında değerlendirilen maddelerden biri de tütün ürünleridir (World Health Organization, 1992; World Health Organization, 2018).



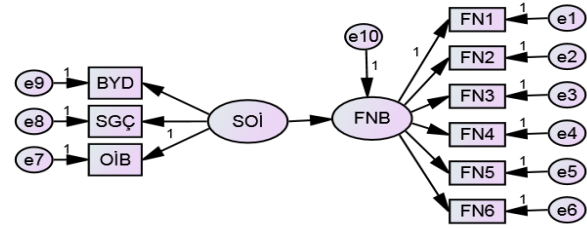
Önemli bir halk sağlığı sorunu olan tütün bağımlılığı (Aslan, 2009), her altı saniyede bir kişinin ve her yıl 7 milyondan daha fazla insanın ölümünden sorumludur (World Health Organization, 2017; World Health Organization, 2019). 1,6 milyar insanın sigara kullandığı dünyada sigara kullanımı gelişmiş ülkelerde azalırken, az gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelerde artış göstermektedir (World Health Organization, 2015). DSÖ 2018 sağlık istatistikleri raporuna göre 15 yaş üstü erkeklerde sigara kullanım oranları Tunus'ta %65,1, Küba'da %53,3, Fransa'da %35,6, Japonya'da %33,7, Almanya'da %33,1, Türkiye'de % 41,1 olarak bildirilmektedir (World Health Statistics, 2018). Ülkemizde Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre 15-24 yaş arası nüfusta her gün sigara kullananların oranı 2010 yılında %16,4 iken, 2016 yılında bu oran 18,1'e yükselmiştir (Türkiye Sağlık Araştırmaları, 2019). Mevcut tütün içiminin yaygınlığı, tütünle ilişkili hastalıkların gelecekteki yükünün önemli bir yordayıcısıdır (World Health Organization, 2015). Ölümle sonuçlanmayan tahmini elli kadar hastalık sigara ile ilgilidir. Akciğer kanseri, kronik obsrükatif akciğer hastalığı gibi pek çok hastalığın asıl nedeni sigaradır (Karlıkaya ve ark., 2006). Sigaraya bağlı oluşan bu hastalıkların sağlık harcama maliyetlerini artırdığı bilinmektedir (Hacıevliyagil ve ark., 2006). Bu nedenlerle sigara içme ve nikotin bağımlılığı üzerine etkili olan faktörlerin irdelenmesi oldukça önemlidir.

Yapılan çalışmalarda sigara içmenin cinsiyet ve yaş gibi kişisel özelliklerden etkilenmesinin yanı sıra gelir durumu ve yakın çevrede sigara kullanılması gibi sosyal özelliklerden etkilendiği bilinmektedir (Bergen ve Caporaso, 1999; Kutlu ve ark., 2005). TÜİK sağlık araştırması verilerine göre 15 yaş üstü grupta sigaraya başlama nedeni olarak %29,7 oranıyla ilk sırada özenti, ikinci sırada da %29,1 oranıyla arkadaş etkisi sunulmuştur (Türkiye Sağlık Araştırmaları, 2019). Üniversite çağlarını da kapsayan ergenlik dönemi hem bedensel, ruhsal ve sosyal açıdan oldukça çeşitli ve hızlı değişimlerin yaşandığı hem de arkadaşlık ilişkilerinin ve karşılıklı paylaşımların en yoğun olduğu dönemdir. Yeni bir sosyal çevreye adım atan bireyler hem kişilik gelişimi ve eşlik eden sorunlarla hem de aile ve yakınlarından uzak kalma ve üniversite yaşantısının getirdiği sorunlarla baş başa kalma tehlikesi altındadırlar (Yeşil, 1986). Bu nedenlerle bireyler önceleri sigara içmeseler bile özenti, arkadaş etkisi gibi sosyal etkilerden dolayı sigaraya başlayabilirler.

Sosyal onay ihtiyacı, bir bireyin diğerlerinin beklentilerini önemli görmesi, kendisinden başka bireylerin hükümlerini önemsemesi ve sosyal alanlarda bireyin uyumuna yönelik hareketlere değer vermesiyle ilişkili bir kavramdır. Sosyal onay ihtiyacı kavramı bireylerin sosyal bağlar kurmaları ve kişiler arası ilişkilerinde oldukça değerli olan bir durumdur (Karaşar ve Öğülmüş, 2016). Ergenlik döneminde beğenilme, takdir edilme ve sosyal onay ihtiyacının oldukça belirgin olduğu düşünülürse sigaraya başlama ve kullanmanın bu

dönemde daha yoğun yaşanmasının beklenen bir durum olduğu söylenebilir.

Literatürde üniversite kazanan genç bireylerin sigara bağımlılığı üzerine çalışmalar bulunmaktadır (Oğuz ve ark., 2018; Öz ve Alkeveli, 2018). Ancak ergenlik döneminde olan üniversite öğrencilerinin sosyal olarak onaylanma ihtiyacının sigara bağımlılığını nasıl etkilediği ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma üniversite öğrencilerinde sosyal onay ihtiyacının sigara bağımlılığı üzerine etkisini yapısal eşitlik modelleme kurarak derinlemesine araştırmayı amaçlamaktadır. Yapısal Eşitlik Modeli ile araştırmacı birçok değişkenin birlikte bilimsel olarak neyi ifade ettiğini açıklayabilir. Araştırma üniversite öğrencilerinde sosyal onay ihtiyacının sigara bağımlılığı üzerine etkisini yapısal eşitlik modelleme kurarak derinlemesine araştırmak amacı ile tanımlayıcı ilişkisel olarak yapılmıştır. Bu amaçla kurulan yapısal eşitlikçi model aşağıda verilmiştir.



Şekil 1. Araştırma modeli. FNB= fagerström nikotin bağımlılık, SOİ= sosyal onay ihtiyacı, BYD= başkalarının yargılarına duyarlılık, SGÇ= sosyal geri çekilme, OİB= olumlu izlenim bırakma.

2. Materyal ve Yöntem

Mevcut çalışmada "Üniversite öğrencilerinde sigara bağımlılığı üzerine sosyal onay ihtiyacının etkisi var mıdır?" sorusuna cevap aranmıştır. Araştırma Kayseri ilinde, 2018-2019 güz döneminde Erciyes Üniversitesi'nde öğrenim gören öğrencilerde yapılmıştır.

2.1. Araştırmanın Evreni - Örneklemi

Araştırmanın evrenini 2018-2019 güz döneminde Erciyes Üniversitesi'nde öğrenim gören öğrenciler oluşturmaktadır. Çalışma örnekleme yapısal eşitlik modele yönelik literatür bilgisine göre hesaplanmıştır. Yapısal eşitlik modellemesinde örneklem sayısı hakkında net bir fikir birliği yoktur (Waltz ve ark., 2010). Araştırmanın örneklemini literatürün önerisi doğrultusunda modeldeki değişken sayısının 10-20 katı arasında olmasına ve 200'den az olmamasına (Andrew ve ark., 2011; Kline, 2005) dikkat edilerek ve kayıp veriler dikkate alınarak sigara içen 250 öğrenci oluşturmasına karar verilmiştir. Ancak 23 öğrenci anketleri eksik doldurması nedeni ile çalışmadan çıkarılmış ve çalışma 227 öğrenci ile tamamlanmıştır. Çalışmaya 18 yaş ve üzerinde olan, sigara kullanan, herhangi bir psikiyatrik ya da organik rahatsızlığı olmayan, bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu (BGOF) onaylayan, bireyler alınmıştır.

2.2. Veri Toplama Araçları

Verilerin toplanmasında kullanılan anket formu üç bölümden oluşmaktadır. Birinci bölüm; tanıtıcı bilgi formunu, ikinci bölüm, Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi'ni (Uysal ve ark., 2004), üçüncü bölüm ise Sosyal Onay İhtiyacı Ölçeği'ni içermektedir (Karaşar ve Ögülmüş, 2016).

2.2.1. Tanıtıcı bilgi formu

Tanıtıcı bilgi formu cinsiyet, yaş, akademik başarı, akademik başarı, ailenin aylık geliri ve bireyin aylık harcaması gibi özellikleri içeren 11 sorudan oluşmaktadır.

2.2.2. Fagerström nikotin bağımlılık testi (FNBT)

FNBT Fagerstrom ve ark.'ları tarafından geliştirilmiş olup, 6 sorudan oluşmaktadır. Her sorunun yanıtına göre belirli puanları vardır (Heathorn ve ark., 1991). Test sonucu elde edilen puanlar şu şekilde sınıflandırılmaktadır: 1) Düşük (0 - 4 puan); 2) Orta (5 - 6 puan); 3) Yüksek (7 - 8 puan) ve 4) Çok yüksek (9 - 10 puan). Uysal ve arkadaşları (2004) tarafından Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği yapılan FNBT'nin orta düzeyde güvenilirlik gösterdiği ve Cronbach alfa katsayısının 0,56 olduğu bildirilmiştir (Uysal ve ark., 2004). Çalışmamızda ölçeğin Cronbach alfa katsayısı 0,65 olarak belirlenmiştir.

2.2.3. Sosyal onay ihtiyacı ölçeği

Karaşar ve Ögülmüş (2016) tarafından bireylerin sosyal onay ihtiyacını ölçmek amacıyla geliştirilen Sosyal Onay İhtiyacı Ölçeği 5'li likert türü bir ölçektir. Üç alt boyuttan oluşan Sosyal Onay İhtiyacı Ölçeği toplam 25 maddeden oluşmaktadır. Sosyal Onay İhtiyacı Ölçeği başkalarının yargılarına duyarlılık, sosyal geri çekilme, olumlu izlenim bırakma olmak üzere üç alt boyuttan oluşmaktadır. Ölçek maddeleri "5-Tamamen Katılıyorum" ve "1-Kesinlikle Katılmıyorum" arasında puanlanmaktadır. Ölçekten alınabilecek puanlar 25 ile 125 arasında değişmektedir. Ölçeğin ters puanlanan maddesi bulunmamaktadır. Ölçeğin toplam Cronbach alfa katsayısı 0,90 olarak belirlenmiştir. Ölçeği oluşturan üç faktörün Cronbach alfa katsayısı; başkalarının yargılarına duyarlılık için 0,83, sosyal geri çekilme için 0,80, olumlu izlenim bırakma için 0,80 olduğu bildirilmiştir. Araştırmadan elde edilen bulgular, Sosyal Onay İhtiyacı Ölçeği'nin üniversite öğrencilerinin sosyal onay ihtiyaçlarını ölçmede geçerli ve güvenilir bir ölçme aracı olduğunu göstermiştir (Karaşar ve Ögülmüş, 2016). Çalışmamızda ölçeğin toplam Cronbach alfa katsayısı 0,88, alt boyutlarından başkalarının yargılarına duyarlılık için 0,69, sosyal geri çekilme için 0,80, olumlu izlenim bırakma için 0,78 bulunmuştur.

2.3. Verilerin Toplanması

Veri formları öğrencilere verilerek kendilerinin doldurmaları istenmiştir. Bu sırada araştırmacı öğrencilerin yanında bulunmuştur.

2.4. İstatistik Analiz

Araştırmadan elde edilen veriler bilgisayar ortamında değerlendirilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde normal dağılıma uygunluk değerlendirmesi için Kolmogorov Smirnov testi uygulanmış ve normal dağılım

gösterdiği tespit edilmiştir. Sonrasında iki farklı bağımsız değişkenler için parametrik istatistik testlerden bağımsız örneklem t testi, üç ya da daha fazla bağımsız değişkenler için tek yönlü varyans analizi ve korelasyon için Pearson Korelasyon analizi uygulanmıştır. Karşılaştırmalarda P < 0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (Gürbüz ve Şahin 2018).

Araştırmanın temel amacına yönelik olarak ise yapısal eşitlik modellemesi kurulmuş ve modelde ilk olarak kestirim yöntemi olarak Maximum Likelihood (ML) uygulanmıştır. İkinci olarak uyum indekslerinin değerlendirilmesinde Chi-square (X^2) değeri örneklem büyüklüğünden çok çabuk etkilendiği için bunun yerine CMIN/DF<3, Degrees of freedom (df)>0, regression weights için P < 0,05, modelin örneklemdeki kovaryans matrisini ne oranda ölçtüğünü gösteren Goodness of Fit Index (GFI)>90, GFI'nın yüksek örneklemdeki eksikliğini gidermek için Adjusted Goodness of Fit Index (AGFI)>90, kurulan modelin yokluk modelinden farkını veren Comparative Fit Index (CFI)>90 ve ana kütledeki yaklaşık uyumun ölçüsü olan Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA)<0,05 kullanılmıştır (Munro, 2005; Waltz ve ark., 2010).

2.5. Etik Beyan

Araştırma verileri toplanmadan önce ilgili kamu üniversitesinin Sosyal ve Beşeri Bilimler Etik Kurul'undan etik onay (Başvuru no:80; Tarih: 30.10.2018) ve araştırmanın yürütüleceği kurumdan yazılı izin alınmıştır. Aynı zamanda öğrencilerden "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" alınmıştır.

2.6. Araştırmanın Sınırlılığı

Çalışmaya katılan gönüllülerin verdiği cevaplar kişisel bildirimlerine dayanmaktadır ve doğru kabul edilmiştir. Araştırmanın genellenebilirliği çalışma grubunu kapsamaktadır. Çalışmaya katılan grubun tek olması gruplar arası karşılaştırmaları ve genellenebilirliği kısıtlamaktadır.

3. Bulgular

Çalışmamızda sigara içen bireylerde sosyal onay ihtiyacı ve nikotin bağımlılığını etkileyen sosyo-demografik değişkenler Tablo 1'de, bağımlı değişkenler arasındaki korelasyon durumuna yönelik bulgular Tablo 2'de, sosyal onay ihtiyacının nikotin bağımlılığı üzerindeki etkisine yönelik bulgular Şekil 1 ve Tablo 3'te, modele ait regresyon ağırlıkları da Tablo 4'te verilmiştir. Gönüllülerin %66,5'i erkek, yaş ortalaması 21,93 ± 2,37, günde içilen sigara sayısı ortalaması 14,14 ± 6,85, ailenin aylık gelir ortalaması 3754,18 ± 2329,23, bireysel aylık harcama ortalaması ise 900,83 ± 464,09'dur. Ayrıca gönüllülerin %60,4'ünün okulu ailesinden farklı bir ildir ve %40,1'i öğrenci evinde kalmaktadır. Katılımcıların %47,6'sı ailesinin hoşgörülü ve güven verici bir tutuma sahip olduğunu bildirmiştir.

Tablo 1'e göre Fagerström Nikotin Bağımlılık puanlarının erkeklerde, baskıcı otoriter aileye sahip olanlarda, günde içilen sigara sayısı fazla olanlarda ve bireysel aylık harcaması 1000 tl üzeri olanlarda yüksek olduğu ve bu

yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ($P < 0,05$). Sosyal onay ihtiyacı toplam puanlarının da erkeklerde ve ailesinin yanında eğitime devam edenlerde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sosyal onay ihtiyacının alt ölçeklerine bakıldığında, başkalarının yargılarına duyarlılık puanının ailesinin yanında

eğitime devam edenlerde, sosyal geri çekilme puanlarının ise erkeklerde ve ailesinin yanında eğitime devam edenlerde yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ($P < 0,05$).

Tablo1. Demografik değişkenlere göre sosyal onay ihtiyacı ve alt ölçekleri ile fagerström nikotin bağımlılık testi puan ortalamalarının karşılaştırılması (N=227)

Demografik değişkenler	Ölçekler (X±SS)				
	FNB	SOİ	BYD	SGÇ	OİB
Cinsiyet					
Kadın	3,05±2,23	61,59±15,20	26,92±7,04	15,50±5,18	19,17±5,92
Erkek	3,76±2,55	66,32±16,88	28,78±7,23	18,29±6,07	19,24±6,28
P	0,048	0,041	0,105	0,001	0,893
İkamet edilen yer					
Ailesinin yanında	3,70±2,73	67,95±17,16	29,23±6,88	18,52±5,82	20,20±6,49
Ailesinden farklı bir ilde	3,40±2,28	62,62±15,68	27,45±7,36	16,59±5,89	18,57±5,85
P	0,596	0,019	0,035	0,010	0,077
Kalınan yer					
Devlet yurdu	3,55±2,41	62,30±16,02	27,80±7,78	16,07±5,57	18,42±5,95
Öğrenci evi	3,38±2,25	63,71±15,59	27,71±7,14	17,29±6,02	18,70±5,65
Aile	3,66±2,75	67,61±17,47	28,92±6,90	18,32±5,94	20,36±6,71
P	0,930	0,152	0,288	0,080	0,206
Aile tutumu					
Baskıcı ve otoriter	5,08±3,41 ^a	66,41±18,16	28,75±7,30	18,00±7,94	19,66±5,34
Aşırı hoşgörülü	3,47±2,07 ^{ab}	66,41±19,48	29,30±8,52	18,02±6,82	19,08±7,34
Kararsız dengesiz	3,76±2,58 ^{ab}	71,57±17,55	29,73±7,36	19,46±5,66	22,38±7,05
Aşırı koruyucu	3,48±2,45 ^{ab}	63,27±15,62	27,33±7,54	17,24±5,03	18,69±5,79
Hoşgörülü ve güven verici	3,14±2,22 ^b	62,61±14,62	27,52±6,57	16,51±5,31	18,56±5,61
P	0,014	0,126	0,294	0,186	0,087
Günde İçilen Sigara Sayısı (Adet)					
0-10	1,60±1,19 ^a	64,80±17,01	27,87±7,89	17,25±5,69	19,67±6,14
10-20	4,50±2,16 ^b	65,24±15,63	28,54±6,13	17,49±6,03	19,21±6,04
20-30	6,40±1,89 ^c	62,28±18,29	27,60±8,94	17,12±6,52	17,56±6,58
P	0,001	0,719	0,741	0,940	0,313
Bireysel Aylık Harcama (TL)					
0-500	2,92±2,87 ^a	63,07±16,19	27,61±7,05	16,69±5,50	18,76±5,83
501-1000	3,57±2,37 ^{ab}	65,18±17,14	28,32±7,79	17,33±5,94	19,53±6,39
1001-2000	4,08±2,08 ^b	65,50±15,09	28,37±5,78	18,18±6,36	18,93±5,93
P	0,005	0,687	0,814	0,442	0,698

* $P < 0,05$, FNB= fagerström nikotin bağımlılık, SOİ= sosyal onay ihtiyacı, BYD= başkalarının yargılarına duyarlılık, SGÇ= sosyal geri çekilme, OİB= olumlu izlenim bırakma.

Tablo 2'de öğrencilerin Fagerström Nikotin Bağımlılık puan ortalamalarının $3,52 \pm 2,47$ görülmektedir. Bununla birlikte sosyal onay ihtiyacı ve alt ölçekleri ile Fagerström Nikotin Bağımlılık puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı

görülmektedir ($P > 0,05$). Fagerström Nikotin Bağımlılık puan ortalamasının bireysel aylık harcama ile pozitif yönde anlamlı bir ilişki içerisinde olduğu saptanmıştır ($P < 0,05$). Şekil 1'de sosyal onay ihtiyacı ve Fagerström Nikotin Bağımlılığı arasındaki doğrudan ilişki test

edilmiştir. Modelde sosyal onay ihtiyacının üç alt ölçeği ve Fagerström Nikotin Bağımlılığının altı sorusu gözlenen değişkenler, sosyal onay ihtiyacı ve Fagerström Nikotin Bağımlılığı gizil değişkenler olarak kabul edilmiştir. İki gizil değişken arasındaki korelasyonu gösteren path katsayısının -0,09 olduğu görülmektedir. Şekil 1'deki yapısal eşitlik modellemesinin uyum

istatistikleri incelendiğinde $df=26$, "P" = 0,082 olduğu tespit edilmiştir. $df > 0$ olması nedeniyle modelin tam doymuş bir model olduğu, $P > 0,05$ büyük olması nedeniyle modelin verilere uyum sağladığı söylenebilir. Ayrıca modelin uyum indeks değerleri de bu bulguyu desteklemektedir.

Tablo 2. Sosyal onay ihtiyacı ve alt ölçekleri ve fagerström nikotin bağımlılık testi ile diğer değişkenlere ait ortalama, standart sapma ve korelasyon değerleri (N=227)

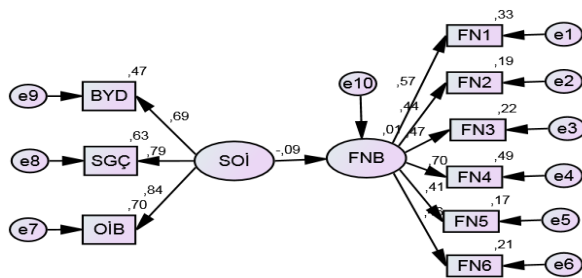
Değişkenler	X	SS	1	2	3	4	5	6	7
1. FNB	3,52	2,47	-						
2. SOİ	64,74	16,46	-0,047	-					
3. BYD	28,16	7,21	-0,058	0,855**	-				
4. SGÇ	17,35	5,92	-0,047	0,848**	0,578**				
5. OİB	19,22	6,15	-0,030	0,864**	0,595**	-0,668**	-		
6. BAH	900,83	464,09	0,241**	-0,014	-0,003	0,012	-0,028	-	
7. Yaş	21,93	2,37	0,095	0,003	0,061	-0,007	-0,021	0,225**	-

**P < 0,01, FNB= fagerström nikotin bağımlılık, SOİ= sosyal onay ihtiyacı, BYD= başkalarının yargılarına duyarlılık, SGÇ= sosyal geri çekilme, OİB= olumlu izlenim bırakma, BAH= bireysel aylık harcama.

Tablo 3. Yapısal eşitlik modeline ilişkin uyum indeksleri

Uyum Ölçüsü	Değeri	İyi Uyum	Kabul Edilebilir Uyum	Uyum
χ^2 "P" değeri	0,082	$0,05 \leq p \leq 1$	$0,01 \leq p \leq 0,05$	İyi
CMIN/df	1,407	$0 \leq \text{CMIN}/df \leq 2$	$2 \leq \text{CMIN}/df \leq 3$	İyi
GFI	0,967	$0,95 \leq \text{GFI} \leq 1,00$	$0,90 \leq \text{GFI} \leq 0,95$	İyi
CFI	0,974	$0,97 \leq \text{CFI} \leq 1,00$	$0,95 \leq \text{CFI} \leq 0,97$	İyi
AGFI	0,942	$0,90 \leq \text{AGFI} \leq 1,00$	$0,85 \leq \text{AGFI} \leq 0,90$	İyi
RMSEA	0,042	$0 \leq \text{RMSEA} \leq 0,05$	$0,05 \leq \text{RMSEA} \leq 0,08$	İyi

Tablo 3'teki değerler verilerin modeli desteklediği ve uyum indekslerinin kabul edilebilir olduğunu göstermiştir (Marsh ve ark., 1988; Sun, 2005).



Şekil 2. Sosyal onay ihtiyacı ile Fagerström Nikotin Bağımlılık arasındaki ilişkiyi gösteren yapısal eşitlik modeli. FNB= fagerström nikotin bağımlılık, SOİ= sosyal onay ihtiyacı, BYD= başkalarının yargılarına duyarlılık, SGÇ= sosyal geri çekilme, OİB= olumlu izlenim bırakma.

Tablo 4'e göre sosyal onay ihtiyacındaki bir puanlık artış, Fagerström Nikotin Bağımlılık puanında 0,004 puanlık bir düşüşe neden olmaktadır. Benzer şekilde sosyal onay

ihtiyacındaki bir standart sapmalık değişim Fagerström Nikotin Bağımlılığında 0,085'lik bir standart sapma oluşturmaktadır. Ancak bu iki değişken arasında oluşan bu değişimler istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmemektedir ($P > 0,05$). Ayrıca Fagerström Nikotin Bağımlılığındaki varyans değişimlerinin %0,07'sinin sosyal onay ihtiyacı yani bu model tarafından açıklanmaktadır.

Sosyal onay ihtiyacı ve alt ölçekleri arasındaki değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiş olup ($P < 0,05$), alt ölçeklerden başkalarının yargılarına duyarlılıktaki varyans değişimlerinin %47,2'si, sosyal geri çekilmedeki varyans değişimlerinin %63,0'i ve olumlu izlenim bırakmadaki varyans değişimlerinin %69,8'i bu model tarafından açıklanmaktadır.

4. Tartışma

Sigara bağımlılığı üzerine sosyal onay ihtiyacının ne düzeyde etkili olduğunu belirlemeye yönelik yapılan bu çalışmada öğrencilerin sigara bağımlılığı ve sosyal onay puan ortalamalarının düşük düzeyde olduğu tespit

edilmiştir.

Sosyal onay ihtiyacı bireylerin davranışlarını olumlu yöne kanalize edebildiği gibi olumsuz davranışların da artmasına neden olabilmektedir (Kowalska ve Winnicka, 2013; Weiss ve Kipp, 2015; Yang ve ark., 2014). Diğer bir ifade ile sağlıklı davranışların sosyal çevre ve normlar tarafından dışlanması ve küçümsenmesi bireylerin bu davranışlarla ilgilenmelerini önleyecektir (Berkowitz, 2004). Sosyal onayın şekillenmesinde etkili olan sosyal normların sigara içme davranışı ile yakından ilişkili olduğu bilinmekte (Riou ve ark., 2009; Yamamura, 2011)

ve sigara içme ve bırakma gibi durumlarda bireyin yakın çevresindeki sosyal değişkenlerin göz önünde bulundurulmasının önemine vurgu yapılmaktadır (Karasek ve ark., 2012). Çalışmamıza katılan gönüllülerin sosyal onay ihtiyacı puan ortalamalarının $64,74 \pm 16,46$ olduğu (Tablo 2) ve bu ihtiyaçlarının düşük olduğu söylenebilir (Karaşar ve Öğülmüş, 2016). Sosyal onay ihtiyacının nikotin bağımlılığı üzerine ise istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (Şekil 1, Tablo 4).

Tablo 4. Modele ait regresyon ağırlıkları, standardize regresyon ağırlıkları ve kareli çoklu korelasyonları

Değişkenler	β^1	β^0	S,E,	t	p
FNB <--- SOİ	-0,004	-0,085	0,004	-0,976	0,329
BYD <--- SOİ	1,000	0,687	--	-	-
SGÇ <--- SOİ	0,949	0,793	0,099	0,620	0,001
OİB <--- SOİ	1,000	0,836	0,108	9,587	0,001
SMC					
FNB	0,007				
OİB	0,698				
SGÇ	0,630				
BYD	0,472				

FNB= fagerström nikotin bağımlılık, SOİ= sosyal onay ihtiyacı, BYD= başkalarının yargılarına duyarlılık, SGÇ= sosyal geri çekilme, OİB= olumlu izlenim bırakma, SE= standard error, SMC= squared multiple correlations, β^1 : Standartlaştırılmamış β , β^0 : Standartlaştırılmış β .

Bireyin sigara içme davranışı, içinde yaşadığı toplumdan etkilenmektedir. Toplum içinde bulunan anne-baba, kardeşler, arkadaş ve akranlar bireyin sigara içme riski ve bağımlılık düzeyini artırmaktadır (Doğan ve Ulukol, 2010; Öncel ve Erdugan, 2015; Tyas ve Pederson, 1998). Mcvicar ve Polanski (2014) İngiltere’de adölesanlarla yapmış oldukları çalışmalarında özellikle sınıf arkadaşları sigara kullanan ergenlerin sigara bağımlılıklarının arttığı bildirilmektedir (McVicar ve Polanski, 2014). Benzer olarak Akkuş, Karaca, Şener ve Ankaralı (2017) lise öğrencilerinde yürüttükleri çalışmalarında arkadaş çevresinde sigara-alkol kullanımının öğrencilerin sigara kullanım sıklığını arttığını belirtmişlerdir (Akkuş ve ark., 2017).

Sosyal onay alma sigaraya başlama ve bağımlılık düzeyini etkilediği gibi bırakma davranışını da etkilemektedir (Chandola ve ark., 2004; Song ve Ling, 2011). Yapılan çalışmalarda sigara içme konusunda olumsuz bir öngörüye sahip olan sosyal ortamlarda sigara içme prevelansının düştüğü ve sigara bırakma oranlarının arttığı görülmektedir (Ahern ve ark., 2009; Karasek ve ark., 2012). Bu çalışmalar daha çok erken ergenlik dönemini kapsamaktadır. Çalışmamızda sosyal onay ihtiyacı ile nikotin bağımlılığı arasında bir ilişki bulunamamasında yaş grubunun geç ergenlik dönemini kapsamaması etkili olmuş olabilir. Yine çalışmamızda sosyal onay ihtiyacının düşük olması da sonucumuzda etkili olan bir durum olabilir.

5.Sonuç

Literatürde sosyal çevre ile bağımlılıklar arasındaki ilişki vurgulanmasına rağmen, çalışmamızda sosyal onay ihtiyacı ile nikotin bağımlılığı arasında anlamlı düzeyde bir ilişki olmadığı görülmüştür. Buna göre bireysel sigara içme davranışı ve toplumsal etkileşimlerin ortaya çıkarılması için, sosyal onay, sosyal norm ve sosyal uyum gibi faktörlerle ilgili çalışmaların artırılması önerilebilir. Ek olarak daha geniş örneklem gruplarında karşılaştırmalı çalışmaların yapılması da yararlı olacaktır.

Katkı Oranı Beyanı

Tüm yazarlar aynı oranda katkıya sahip olup, tüm yazarlar makaleyi incelemiş ve onaylamıştır.

Çatışma Beyanı

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

Destek ve Teşekkür Beyanı

Bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Ahern J, Galea S, Hubbard A, Syme, SL. 2009. Neighborhood smoking norms modify the relation between collective efficacy and smoking behavior. *Drug Alcohol Depend*, 100(1-2): 138-145.
- Akkuş D, Karaca A, Şener DK, Ankaralı, H. 2017. Lise öğrencileri arasında sigara ve alkol kullanma sıklığı ve etkileyen faktörler. *Anadolu Kliniği* 22(1), 36-45.

- Andrew DPS, Pedersen PM, McEvoy CD. 2011. Research methods in sport management. Champaign: Human Kinetics. p. 203-207.
- Aslan D. Halk sağlığı ile ilgili güncel sorunlar ve yaklaşımlar. Ankara. 2009.
- Bergen AW, Caporaso N. 1999. Cigarette Smoking. *J Natl Cancer Inst*, 91: 1365-1375.
- Berkowitz AD. 2004. The social norms approach: theory, research, and annotated bibliography. Higher Education Center for Alcohol and Other Drug Abuse and Violence Prevention. U.S. Department of Education.
- Chandola T, Head J, Bartley M. 2004. Socio-demographic predictors of quitting smoking: how important are household factors? *Addiction*, 99(6): 770-777.
- Doğan DG, Ulukol B. 2010. Ergenlerin sigara içmesini etkileyen faktörler ve sigara karşıtı iki eğitim modelinin etkinliği. *İnönü Üniv Tıp Fak Derg*, 17(3): 179-85.
- Gürbüz S, Şahin F. 2018. Sosyal bilimlerde araştırma yöntemleri: felsefe-yöntem-analiz. Keşfedici Faktör Analizi ve Güvenirlilik Analiz, Seçkin Yayıncılık. p. 225-257.
- Hacıevliyagil SS, Mutlu LC, Gülbaş G, Yetkin Ö, Günen H. 2006. Göğüs hastalıkları servisine yatan hastaların hastane yatış maliyetlerinin karşılaştırılması. *Toraks Derg*, 7(1): 11-16.
- Heathorn TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. 1991. The Fagerstrom test for nicotine dependence: A revision of the Fagerstrom tolerance questionnaire. *Br J Addict*, 86: 1119-1127.
- Karasek D, Ahern J, Galea S. 2012. Social norms, collective efficacy, and smoking cessation in urban neighborhoods. *Am J Public Health*, 102(2): 343-351.
- Karaşar B, Öğülmüş S. 2016. Sosyal onay ihtiyacı ölçeği: geçerlik ve güvenilirlik analizi. *Ege Eğitim Derg*, 1(17): 84-104.
- Karlıkaya C, Öztuna F, Solak AZ, Özkan M, Örsel O. 2006. Tütün kontrolü. *Toraks Derg*, 7(1), 51-64.
- Kline RB. 2005. Principles and practice of structural equation modeling. New York: Guilford Press. p. 154-186.
- Kowalska J, Winnicka J. 2013. Attitudes of undergraduate students towards persons with disabilities. the role of the need for social approval. *Polish Psychol Bullet*, 44(1): 40-49.
- Kutlu R, Marakoğlu K. 2005. Çivi S. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemşirelerinde Sigara İçme Durumu ve Etkileyen Faktörler. *CÜ Tıp Fak Derg*, 27(1): 29-34.
- Marsh HW, Balla JR, McDonald RP. 1988. Goodness of fit indexes in confirmatory factor analysis: the effect of sample size. *Psychol Bullet*, 103: 391-410.
- McVicar D, Polanski A. 2014. Peer effects in UK adolescent substance use: never mind the classmates? *Oxford Bull Econ Stat*, 76(4): 589-604.
- Munro BH. 2005. Statistical Methods For Health Care Research. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p. 351-76.
- Oğuz S, Çamcı G, Kazan M. 2018. Üniversite öğrencilerinin sigara kullanım sıklığı ve sigaranın neden olduğu hastalıkları bilme durumu. *Van Tıp Derg*, 25(3): 332-33.
- Öncel SY, Erdugan F. 2015. Kontenjans tablolarının analizinde log- lineer modellerin kullanımı ve sigara bağımlılığı üzerine bir uygulama. *SAÜ Fen Bil Der*, 19(2): 221-235.
- Öz B, Alkeveli A. 2018. Öğrencilerin madde kullanımı ve bağımlılığında etkili olan faktörlere bakışının demografik özelliklere göre incelenmesi: Çukurova üniversitesi örneği. *Selçuk Üniv Sos Bil Enst Derg*, 39: 29-43.
- Riou França L, Dautzenberg B, Falissard B, Reynaud M. 2009. Are social norms associated with smoking in French university students? A survey report on smoking correlates. *Subst Abuse Treat Prev Policy*, 4(4): 1-14.
- Song VA, Ling MP. 2011. Social smoking among young adults: investigation of intentions and attempts to quit. *American J Pub Health*, 101(7): 1291-1296.
- Sun J. 2005. Assessing Goodness of Fit in Confirmatory Factor Analysis. *Measur Evaluat Counsel Develop*, 37(4): 240-256.
- Türkiye Sağlık Araştırmaları. 2019. URL: http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1095 (Erişim tarihi: 16 Kasım 2020)
- Tyas SL, Pederson LL. 1998. Psychosocial factors related to adolescent smoking: a critical review of the literature. *Tob Control* 7(4): 409-420,
- Uysal AM, Kadakal F, Karşıdağ Ç, Bayram GN, Uysal Ö, Yılmaz V. 2004. Fagerstrom test for nicotine dependence: reliability in a Turkish sample and factor analysis. *Tüberküloz Toraks Derg*, 52(2): 115-121.
- Weiss MR, Kipp LE, Goodman D. 2015. Unsportsmanlike play in youth ice hockey: gender and age differences in attitudes and perceived social approval. *International Journal of Sport Psychology* 46(1): 1-17.
- Waltz CF, Strickland OL, Lenz ER. 2010. Measurement in Nursing and Health Research. New York: Springer Publishing Company. p. 176-178.
- World Health Organization. 1992. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva. URL: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/37958> (Erişim tarihi: 15 Kasım 2020)
- World Health Organization. 2019. Addiction to Nicotine. Gender, Women, and the Tobacco Epidemic. URL: http://www.who.int/tobacco/publications/gender/en_tfi_gender_women_addiction_nicotine.pdf (Erişim tarihi: 17.11.2020)
- World Health Organization. 2015. Who Report on the Global Tobacco Epidemic. Geneva, https://www.who.int/tobacco/global_report/previous/en/ (Erişim tarihi: 20 Kasım 2020)
- World Health Organization. 2017. Monitoring tobacco use and prevention policies. Who Report On The Global Tobacco Epidemic. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255874/9789241512824-eng.pdf;jsessionid=309277A3EE364EE48D01207054608782?sequence=1> (Erişim tarihi: 20 Kasım 2020)
- World Health Organization. 2018. Dependence syndrome. URL: http://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/en/ (Erişim tarihi: 15 Kasım 2020)
- World Health Statistics. 2018. Monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. URL: https://www.tuseb.gov.tr/enstitu/tacese/yuklemeler/haberler/2018_istatistikleri.pdf (Erişim tarihi: 15 Kasım 2020)
- Yamamura E. 2011. The effects of the social norm on cigarette consumption: Evidence from Japan using panel data. *Japan World Econ*, 23(1): 6-12.
- Yang J, Yang Y, Li H, Hou Y, Qi M, Guan L, et al. 2014. Correlation between self-esteem and stress response in Chinese college students: The mediating role of the need for social approval. *Personal Individ Differen*, 70: 212-217.
- Yeşil YB. 1986. Üniversite gençlerinin psikolojik sorunları. *Psikol Derg*, 5(20): 8-80.



EVALUATION OF DENTISTS' KNOWLEDGE IN INFECTIVE ENDOCARDITIS PROPHYLAXIS

Emine TATAR ŞATIROĞLU^{1*}, Aliye KAMALAK²

¹Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Faculty of Dentistry, Department of Pediatric Dentistry, 46040, Kahramanmaraş, Turkey


²Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Dentistry, Department of Endodontics, 46040, Kahramanmaraş, Turkey


Abstract: Infective endocarditis (IE) is an infection caused by microorganisms affecting the natural/prosthetic heart valve and surrounding tissues. Antibiotic prophylaxis is necessary to prevent IE in some dental procedures due to mortality rate. This particular study was primarily motivated to evaluate the dentists' knowledge in IE prophylaxis. Participants of the study were 80 dentists who were selected through the purposive sampling method (Female= 44; Male= 36). To collect data, a questionnaire with questions about prophylaxis data on heart diseases, dental procedures, the purpose, frequency, duration and dose of the drugs used was used. The participants were informed about prophylaxis of IE after the data collection during a seminar. Subsequently, their responses to the questionnaire items were statistically analyzed and the relevant results were presented in the following section. 36 male and 44 female dentists working in Kahramanmaraş city center and districts participated in the study on a voluntary basis. It was revealed that the respondents tend to decide on IE prophylaxis mostly requesting consultation from cardiologists (68.8%), family physicians (2.6%) and infectious diseases specialists (1.3%) while 3.9% of them applied prescription only based on their professional experience. This particular research has shown that dentists made some mistakes while performing antibiotic prophylaxis such as unnecessary use of antibiotics. Based on this finding, they should be provided in-service training programmes organized on a regular basis to contribute to their professional development by updating their field knowledge.

Keywords: Infective endocarditis, Dentistry, Antibiotic therapy, Dental treatment

*Corresponding author: Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Faculty of Dentistry, Department of Pediatric Dentistry, 46040, Kahramanmaraş, Turkey

E mail: dteminetatar@gmail.com (E. TATAR ŞATIROĞLU U)

Emine TATAR ŞATIROĞLU  <https://orcid.org/0000-0001-7294-712X>

Aliye KAMALAK  <https://orcid.org/0000-0003-2103-0826>

Received: September 23, 2020

Accepted: January 06, 2021

Published: May 01, 2021

Cite as: Tatar Şatiroglu E, Kamalak A. 2021. Evaluation of dentists' knowledge in infective endocarditis prophylaxis. BSJ Health Sci, 4(2): 111-113.

1. Introduction

Infective endocarditis (IE) is an infection caused by microorganisms affecting the natural or prosthetic heart valve and surrounding tissues (Gencay Keçeli et al., 2013). IE is a uncommon but serious disease with an in-hospital mortality rate of approximately 20% and a five-year mortality rate of 40% (Tubiana et al., 2017). Bacteria that exist in the oral flora do not cause IE even if they trigger bacteraemia in healthy individuals. Infection usually occurs in previously damaged otherwise malformed areas of the heart tissue. It is usually treatable with antibiotics but IE is life-threatening since up to 30% of the sufferers who are treated with antibiotic therapy can die of it (Glenny et al., 2013). The recommendation of prophylactic antibiotics (PA) prior to dental treatment is common although factors that influence the prescription process are poorly understood (McCarthy et al., 2019). Antibiotic prophylaxis is necessary to prevent IE in some dental procedures due to the afore-mentioned mortality rate. This particular study was primarily motivated to evaluate the dentists' knowledge in IE prophylaxis.

2. Material and Methods

Participants of the study were 80 dentists who were selected through the purposive sampling method

(Female= 44; Male= 36). At the time of data collection, they were working at oral dental health hospitals and faculty of dentistry affiliated to a state university located in the province of Kahramanmaraş, Turkey. The latter was elicited through such details about the preferred dental procedures in certain disorders, the purpose, frequency, duration and dosage of the preferred drugs. Informed consent form was obtained from the participants before the questionnaire was applied. The participants were informed about prophylaxis of IE after the data collection during a seminar. Subsequently, their responses to the questionnaire items prepared as multiple choice were analyzed statistically and the relevant results are presented in the following section. In the statistical evaluation, frequency analyzes were made.

2.1. Ethical Consideration

It is noteworthy that the ethical standards of the Ethics Committee of Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine were considered during the data collection procedure (Decision No: 11, Date: 13.11.2019).

3. Results

36 male and 44 female dentists working in Kahramanmaraş city centre and districts participated in the study on a voluntary basis. The majority of their age

ranges from 24 from 30 age range (62.5%) (Figure 1). It was revealed that the respondents tend to decide on IE prophylaxis mostly requesting consultation from cardiologists (68.8%), family physicians (2.6%) and infectious diseases specialists (1.3%) while 3.9% of them applied prescription only based on their professional experience. The remaining 23.4%, on the other hand, reported that they requested consultation from multiple sources to decide on prophylaxis.

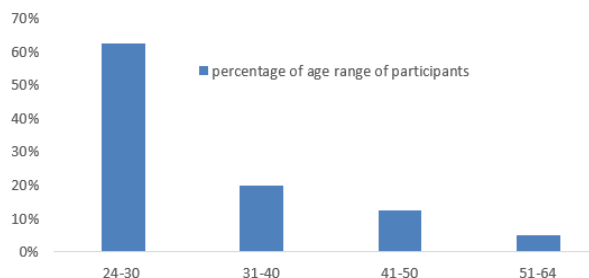


Figure 1. Distribution of age range of participant.

The findings have demonstrated that prophylaxis is performed by all participants during tooth extraction, followed by manipulation of the gingiva and periapical region (88.3%), in cases where the oral mucosa may be perforated (74%), root canal treatment (64.9%), orthodontic appliances and placement of removable prosthodontic instruments (9.1%), removal of suture (5.2%), and dental radiography (1%).

Their responses to the question on the use of prophylaxis in heart diseases showed that it is mostly implemented in history of passed IE (96.1%), prosthetic heart valves (92.1%), rheumatic fever-associated cardiac diseases (88.2%), congenital, unrepaired complex cyanotic heart disease (75%), valvulopathy developed heart transplant (56.6%), mitral valve prolapse (36.8%), coronary artery disease (18.4%) and unspecified (5%).

Their responses on the use of drugs in adults indicated that oral amoxicillin+clavulonate was mostly preferred (71.1%), followed by oral amoxicillin (36.8%), oral clindamycin (6.6%), IM ampicillin (3.9%) and IV ampicillin (1.3%). The drugs used by dentists for prophylaxis in paediatric patients are given in Figure 2.

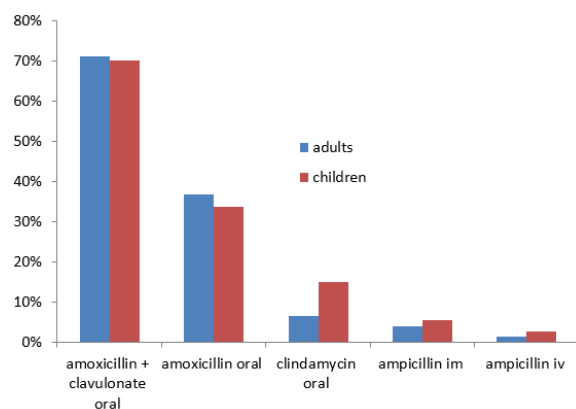


Figure 2. Distribution of prescribed drugs.

As a follow up question, they were asked to state when they perform prophylaxis prior to the treatment. All of the dentists informed that they performed it 30-60 minutes before the procedure.

The last question required them to specify the duration of drug use in concern. Most of the participants reported that they use a single dose (71.1%) while 13.2% informed that they use it one day. These are followed by those who stated that they use it for 3 days (9.2%), 5 days (6.6%) and 7 days (1.3%).

4. Discussion

IE is a microbial disease caused by retention of bacteria on damaged heart tissue. Several dental procedures cause bacteremia and it was believed that this might lead to infective endocarditis in a few people (Glenny et al., 2013). Antibiotics are generally prescribed for dental, orofacial infections and as prophylaxis against infections which cause endocarditis at risky patients (Anjum et al., 2014). In this study, we evaluated a group of dentists' current knowledge in IE prophylaxis and informed them about the prophylaxis with the right indication.

While the 2008 NICE guideline suggests that no prophylaxis is required in dental procedures, the 2016 update reveals that prophylaxis is recommended in high-risk dental procedures instead of routine procedures. Oral use of amoxicillin 3 g or clindamycin 600 mg is extensively recommended one hour before the treatment (Chambers et al., 2016). Even though one could argue that the 2008 NICE guidelines were strict, the ESC and AHA guidelines take a sensible method in that regard. Nonetheless they both recommend antibiotic prophylaxis in patients with the highest risk for IE, in which an IE period carries possibly the highest morbidity and mortality, although they inform a significant lack of evidence regarding antibiotic prophylaxis and restriction in its widespread use (Charitos and Sinning, 2019). In their large-scale research conducted in France, Tubiana et al. (2017) concluded that invasive dental treatments may contribute to the development of IE in adults with prosthetic heart valves.

Prophylaxis is recommended by the guidelines: (i) Patients with prosthetic valves or those who used prosthetic materials for heart valve repair, (ii) Patients who previously had IE, and (iii) People with congenital heart disease (a. Cyanotic congenital heart disease without surgical repair, b. Patients with congenital heart disease who underwent full surgical repair using prosthetic material (surgical or percutaneous technique) up to 6 months after the procedure, and c. Continuous residual defect or valve regurgitation in the area where the prosthesis material or device is placed). These findings of our research largely overlap with Spittle et al. (2017) who previously concluded that patients with a history of IE and prosthetic heart valves were correctly identified by the majority of dentists as 'in need of antibiotic prophylaxis'. However, only one-third of the dentists reportedly prescribed antibiotic prophylaxis

appropriately for patients with a congenital heart defect prosthetic material or device placed during the first 6 months after the procedure and cyanotic congenital heart disease that had not been repaired.

Guidelines can be followed in the administration of antibiotic prophylaxis to prevent the development of infective endocarditis, and consultation may be requested from cardiologists in order not to take risks in cases where there is doubt. In the study by Tong et al., It was reported that a significant number of dentists routinely consult cardiologists for advice on the need for PA for their patients (Tong et al., 2014). In this study, only 3.9% of dentists stated that they performed PA by following their own professional knowledge, while the majority reported that they consult with cardiologists.

According to the latest guidelines, prophylaxis is not recommended during dental suture removal, placement of orthodontic appliances and dental radiography. Ryalat et al. (2016) reported that most of the dentists performed PA in dental extractions (87.4%), followed by periodontal operation (88.2%) and that only 17.3% of them thought that PA is necessary in simple tooth restorations. Similar to the results of our study, in the study conducted by Al-Fouzan et al. (2015), most of the dentists indicated that they performed PA in invasive procedures and they did not apply PA in dental radiography and non-banded orthodontic appliances.

Appropriate drug selection is one of the most important steps in PA. Current study has shown that only 36.8% of dentists use the correct antibiotics. In the survey study of Cloitre et al. (2018) 79.9% of dentists reported that they prescribed AP prior to a risky dental procedure, but only 22.5% prescribed an appropriate adult primary care AP (2 g amoxicillin), and 43% prescribed clindamycin in case of penicillin allergy.

Lastly, the research finding on the duration of drug use revealed that most of the dentists reportedly use a single dose (71.1%). However, the prophylaxis dose should be used in a single dose; in other words, its use should be avoided the following days once it is implemented once. The misuse of prophylactic antibiotics may lead to multiple unfavorable consequences for patients such as unsuccessful drug therapy, avoidable adverse effects, destructive drug interactions and avoidable costs (Lisboa et al., 2015).

5. Conclusion

This particular research has shown that dentists made some mistakes while performing antibiotic prophylaxis such as unnecessary use of antibiotics. Based on this finding, they should be provided in-service training programmes organized on a regular basis to contribute to their professional development by updating their field knowledge.

Author Contributions

All authors' contributions were equal.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

References

- Al-Fouzan AF, Al-Shinaiber RM, Al-Baijan RS, Al-Balawi MM. 2015. Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis in adult and child patients knowledge among dentists in Saudi Arabia. *Saudi Medical J*, 36(5): 554-561.
- Anjum MS, Parthasarathi P, Monica M, Yadav K, Irram A, Keerthi T, Kistigari P. 2014. Evaluating the knowledge of interns in prescribing basic drugs used in dentistry- A cross-sectional study. *Webmed Central Harmac*, 5(3): 1-11.
- Chambers J, Thornhill M, Dayer M, Shanson D. 2016. British heart valve society update a change in the NICE guidelines on antibiotic prophylaxis. *British J General Pract*, 23: 91-92.
- Charitos EI, Sinning JM. 2019. Incidence of infective valve endocarditis as after antibiotic prophylaxis guidelines changed—there is no change. *Annals of Cardiothoracic Surg*, 8(6): 681.
- Cloitre A, Duval X, Hoen B, Alla F, Lesclous P. 2018. A nationwide survey of French dentists' knowledge and implementation of current guidelines for antibiotic prophylaxis of infective endocarditis in patients with predisposing cardiac conditions. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol and Oral Radiol*, 125(4): 295-303.
- Glenny AM, Oliver R, Roberts GJ, Hooper L, Worthington HV. 2013. Antibiotics for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database of Syst Rev*, (10).
- Karadağ FY, Şimşek Yavuz S, Aydın GC, Tükenmez Tigen E, Sirmatel F, Karadeniz A, Aydın O, Ergen P, Yılmaz N, Cabadak H, Tekin R, Aydın M, Koc MM, Sensoy A, Ocalmaz MS, Timurkaynak F. 2019. Assessment of the knowledge and awareness levels of dentists regarding prophylaxis for infective endocarditis. *Medeniyet Medical J*, 34(1): 39-46.
- Keçeli HG, Hatipoğlu H, Aydemir H. 2013. Diş hekimliği ve enfektif endokardit. güncel bir bakış. *EÜ Dişhek Fak Derg*, 34(1): 17-26.
- Lisboa SM, Martins MAP, de Castilho LS, e Silva MEDS, Abreu MHNG. 2015. Prescribing errors in antibiotic prophylaxis by dentists in a large Brazilian city. *American J Infection Cont*, 43(7): 767-768.
- McCarthy M, Andrews R, Banach DB. 2020. Prophylactic antibiotics prior to dental procedures: A cross-disciplinary survey of dentists and medical providers. *American J Infection Cont*, 48(1): 116-118.
- Ryalat S, Hassona Y, Al-Shayyab M, Abo-Ghosh M, Sawair F. 2016. Dentists' knowledge and practice regarding prevention of infective endocarditis. *European J Dent*, 10(4): 480.
- Spittle LS. 2016. Current prescribing practices for antibiotic prophylaxis: a survey of dental practitioners. Doctoral dissertation, Texas A&M University, USA.
- Tong HJ, Hu S, Mok BYY, Islam I, Hong CHL. 2014. Antibiotic prophylaxis prescribing practices of dentists in Singapore. *Int Dental J*, 64(2): 108-114.
- Tubiana S, Blotière PO, Hoen B, Lesclous P, Millot S, Rudant J, Duval X. 2017. Dental procedures, antibiotic prophylaxis, and endocarditis among people with prosthetic heart valves: nationwide population-based cohort and a case crossover study. *BMJ*, 358: j3776.



VOIDING DYSFUNCTIONS AND PREVENTION AFTER PROSTATE BIOPSY: PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

Aykut BAŞER^{1*}, Mehmet Murat BAYKAM¹, Mustafa Serdar ÇAĞLAYAN¹, Cemil AYDIN¹, Muhammet YAYTOKGIL¹, Musa EKICI¹







¹Hitit University, Medical Faculty, Department of Urology, 19040, Corum, Turkey

Abstract: The possible side effects of transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy (TRUS-Bx), which is one of the most common procedure of urology practice, are common but tend to limit themselves. TRUS-Bx may be associated with Lower Urinary System Symptoms (LUTS). We aimed to investigate the effects of TRUS-Bx on LUTS and the factors that decrease or increase these effects and to provide information about the exposure periods of these factors. This study is a prospective observational study involving patients undergoing prostate biopsy between August 1st, 2019 to 2020. Detailed history was obtained and physical examinations were evaluated from all patients. Patients' age, PSA levels, prostate volumes, Body-Mass-Index measurements and use of alpha blocker were recorded. The effects of recorded information of patients with prostate biopsy on LUTS and uroflowmetry parameters were investigated. A total of 143 patients were included in the study after determining the exclusion criteria. A significant correlation was found only between Qmax changes after TRUS-Bx and the use of alpha blockers. All patients, have decreased Qmax flow rate observed at postprocedure 1th day compared to baseline values. During the controls performed in the 4th week, while the decrease in patients using alpha blockers reached a significantly higher value than its baseline value, it could not return to its baseline value in patients who do not use alpha blockers. Prostate biopsy is expected to cause a temporary LUTS. The effects on this LUTS can be corrected with the use of alpha blockers.

Keywords: Prostate biopsy, Voiding dysfunction, LUTS, Alpha blockers, International prostate symptom score

*Corresponding author: Hitit University, Medical Faculty, Department of Urology, 19040, Corum, Turkey

E mail: aqut85@windowslive.com (A. BAŞER)

Aykut BAŞER  <https://orcid.org/0000-0003-0457-512X>
Mehmet Murat BAYKAM  <https://orcid.org/0000-0001-9006-4275>
Mustafa Serdar ÇAĞLAYAN  <https://orcid.org/0000-0002-5086-8671>
Cemil AYDIN  <https://orcid.org/0000-0002-7271-5748>
Muhammet YAYTOKGIL  <https://orcid.org/0000-0002-4956-2659>
Musa EKICI  <https://orcid.org/0000-0002-9155-4126>

Received: January 04, 2021

Accepted: January 10, 2021

Published: May 01, 2021

Cite as: Başer A, Baykam MM, Çağlayan MS, Aydın C, Yayıtkıl M, Ekici M. 2021. Voiding dysfunctions and prevention after prostate biopsy: Prospective observational study. *BSJ Health Sci*, 4(2): 114-119.

1. Introduction

After the use of prostate-specific antigen (PSA) as a serum marker in the diagnosis of prostate cancer (PCa), Transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy (TRUS-Bx) was applied by Hodge et al. for the first time in 1989, and it is considered as the standard method in the diagnosis of prostate cancer (Stamey et al., 1987; Hodge et al., 1989). It is estimated that over 1 million procedures are performed each year in the United States and in Europe with TRUS-Bx, which is a gold standard technique that confirms the presence of cancer in men with suspected prostate malignancy (Loeb et al., 2011; Loeb et al., 2013). The possible side effects of TRUS-Bx, which is one of the most common procedures of urology practice, are common but tend to limit themselves. The most common complications of prostate biopsy, which is performed as a safe procedure, are indicated to be hematospermia (37.4%), hematuria (14.5%), rectal bleeding < 2 days (2.2%), prostatitis (1.0%), > 38.5° fever (0.8%), epididymitis (0.7%) and urinary retention

(0.2%) (Mottet et al., 2020).

In addition to these complications, it was demonstrated in some studies that TRUS-Bx may also be associated with other urological conditions, including erectile dysfunction and/or Lower Urinary System Symptoms (LUTS) (Glaser et al., 2012). LUTS, which is reported at the rates of 6% and 25% after TRUS-Bx in the literature, is an exacerbation of short-term urinary symptoms (Glaser et al., 2012; Loeb et al., 2013; Namekawa et al., 2015). In the literature, there are studies indicating the use of alpha blockers is useful to decrease the LUTS effects of TRUS-Bx (Bozlu et al., 2003; Chung et al., 2015; Sefik et al., 2020). In our prospective observational study, we investigated the effects of TRUS-Bx on LUTS and the factors that decrease or increase these effects. We aimed to provide information about the exposure durations of these factors as a contribution to the literature.



2. Material and Methods

2.1. Study Design and Inclusion/Exclusion Criteria

Our research is a prospective observational study and conducted in accordance with STROBE guidelines for reporting observational studies (www.strobement.org). Informed consent (written) was obtained from all participants. After obtaining the institutional ethics committee approval, biopsy was performed in 189 patients who underwent TRUS-Bx for the first time between August 1st, 2019 and August 1st, 2020. Prostate biopsy indication in our study; the patients had abnormal rectal examination and / or serum PSA levels above 2.5 ng/ml. History of surgical treatment for prostate, severe diabetes mellitus (patients who cannot regulate blood sugar), severe coagulation disorders (thrombocytopenia, hemophilia etc.), rectal disease such as anal fissure, anal fistula or hemorrhoid, patients with concomitant malignancies, neurological diseases, the presence of catheter and the presence of urinary infection were determined as the exclusion criteria. 143 patients were included in the study after determining the exclusion criteria.

2.2. Data Collection and Outcome Measures

Detailed history was obtained from all patients, and physical examinations and rectal examinations were evaluated. Patients' age, Prostate-Specific Antigen (PSA) levels, prostate volumes (width x length x depth x 0.52), Body Mass Index (BMI) measurements and use of alpha blocker (Patients were divided into 2 classes in terms of alpha blocker use. Patients using alpha blockers; the patients who started to use alpha blocker at least 1 month before the biopsy and who had regular use after the biopsy. Patients not using alpha blockers; the patients who use irregular alpha blockers or never use alpha blockers) and pathology results were recorded.

Uroflowmetry was performed in all patients before the TRUS-Bx, on the 1st day after biopsy and on the 4th week after biopsy, and the maximum flow rate (Q_{max}) rates and postvoid residual urine volume (PVR) were measured by ultrasound. The International Prostate Symptom Score (I-PSS) form was filled out before biopsy and at the 4th week after biopsy, and the scores were calculated. A questionnaire scored in the range of 0 (painless) - 10 (maximum painful) was administered to patients to evaluate their Visual Analog Scale (VAS) on the 1st day after biopsy, and the VAS score was recorded. The relationship between the changes in the Q_{max} values of the patients due to biopsy and age, BMI, PSA, VAS, prostate volume and the use of alpha blocker was examined by correlation analysis.

2.3. Biopsy Procedure

Biopsy was performed in patients with negative urine culture. Before TRUS-Bx, all patients were injected with 10 ml of 2% prilocaine hydrochloride into the angle between the prostate gland and seminal vesicles (5 mL each) using an 18-gauge needle. Prostate volumes measured by Transrectal ultrasonography (TRUS) (GE Health_ Lociq 200 Pro) were recorded. As a standard

practice, enema was applied to all patients in the morning on the day of biopsy and local disinfection was performed using betadine before the biopsy. 12 core systematic biopsy (12 core systematic biopsy; A total of 12 core biopsies were taken from lateral and far-lateral from the apex, middle and basis of the right and left sides of the prostate.) samples were taken from all patients using a 30 cm 18 Gauge fully automatic biopsy needle. 500 mg ciprofloxacin before and after the procedure only 1 day and Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) containing dexketoprofen for 3 days after the procedure were administered to the patients who underwent biopsy.

2.4. Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using the SPSS software version 22. Q_{max} changing and other variables were investigated using visual (histograms, probability plots) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk's test) to determine whether or not they are normally distributed. Descriptive analyses were presented using means and standard deviations for normally distributed. As both parameters were normally distributed, the correlations coefficients and their significance were calculated using the Pearson test. The effect of alpha blockers using status on the change in Q_{max}, PVR and I-PSS by time were investigated using repeated measures analysis of variance. Greenhouse-Geisser correction was used when the sphericity assumption was violated. An overall 5% type-I error level used to infer statistical significance. And the Mann-Whitney U test to compare the values between the two groups. A P value less than 0.05 was considered statistically significant.

2.5. Ethical Consideration

This study was approved by the Local Ethics Committee with decision number 2019-24.

3. Results

3.1. Demographic and Descriptive Data

A total of 143 patients were included in the study after determining the exclusion criteria. The main characteristics of the patients are presented in Table 1. The correlation analysis performed between the changes in the Q_{max} values (named as Q_{max} change 1 = Day 1 after biopsy procedure Q_{max} - baseline Q_{max}, Q_{max} change 2 = 4th week after biopsy procedure Q_{max} - baseline Q_{max}) of the patients due to biopsy and age, BMI, PSA, VAS, prostate volume and the use of alpha blocker is presented in Table 2. A significant correlation was found only between Q_{max} changes and the use of alpha blockers. (Q_{max} change 1 and Q_{max} change 2 P < 0.001, rho -0.320 and P = 0.005, rho -0.252, respectively). The patients were divided into two groups according to the use of alpha blockers, and their baseline characteristics and symptoms and uroflowmetry parameters were evaluated. While 51 individuals without the use of alpha blocker were grouped as group 1, 92 individuals with the use of alpha blocker were grouped

as group 2. Age, BMI, VAS, PSA, Prostate volume, Preprocedure and Postprocedure 4th week I-PSS, Preprocedure-Postprocedure 1st day and Postprocedure 4th week Qmax and PVR values between both groups are presented in Table 3. Prostate volume was found to be higher in the group with the use of alpha blockers. However, no statistically significant effect was found on Qmax changes in the correlation analysis performed (Table 2).

3.2. Symptom Score

The changes in I-PSS scores in repeated measures in alpha blocker using group were found to be statistically significant (P = 0.001) (Figure 1). The use of alpha blockers had a significant effect on this improvement 4th week (Table 4).

Table 1. Baseline characteristics all patients

	Mean ± SD (n=143)
Age (years)	64.69±6.70
BMI (kg/m ²)	27.35±3.69
PSA (ng/mL)	10.03±8.98
Prostate Volume (ml)	50.10±16.28
VAS	2.56±1.79
I-PSS Preprocedure (Baseline)	13.83±8.17
Qmax Preprocedure (Baseline) (mL/sn)	12.86±5.58
PVR Preprocedure (Baseline) (mL)	53.93±52.45
Abnormal Yes (%)	32 (22.4)
Rectal Examination No (%)	111 (77.6)
Using Alpha Blocker Yes (%)	92 (64.3)
No (%)	51 (35.7)
Pathology Benign (%)	91 (63.6)
Results Malign (%)	52 (36.4)

VAS= visual analog scale, BMI= body mass index, Qmax= maximum flow rate, PVR= postvoid residual, I-PSS= international prostate symptom score.

Table 2. The correlation analysis performed between the changes in the Qmax values of the patients due to biopsy and age, BMI, PSA, VAS, prostate volume and the use of alpha blocker.

		Age	BMI	PSA	Prostate Volume	VAS	Using Alpha Blocker
Qmax Change 1 Change form basal to postprocedure 1th day	Correlation	0.136	0.004	0.029	-0.150	-	-0.320**
	P value	0.134	0.967	0.746	0.099	0.432	0.000*
Qmax Change 2 Change form basal to postprocedure 4th week	Correlation	0.028	0.048	-0.035	-0.033	-	-0.252**
	P value	0.758	0.600	0.705	0.718	0.542	0.005*

BMI= body mass index, PSA= prostate specific antigen, VAS= visual analog scale.

Table 3. Baseline characteristics of groups according to the use of alpha blockers

	Grup 1 (using alpha blocker -) (n=51) Mean±SD	Grup 2 (using alpha blocker +) (n=92) Mean±SD	P
Age (years)	65.39±7.51	64.30±6.22	0.354
BMI (kg/m ²)	26.77±3.25	27.66±3.90	0.194
PSA (ng/mL)	10.99±10.18	9.50±8.26	0.345
Prostate Volume (ml)	44.59±12.71	53.15±17.28	0.002
VAS	2.51±1.69	2.58±1.97	0.887
I-PSS	Preprocedure (Baseline)	12.64±9.56	14.48±7.26
	Postprocedure 4 Week	12.09±8.34	12.63±7.41
Qmax (mL/sn)	Preprocedure (Baseline)	15.39±5.78	11.17±4.77
	Postprocedure Day-1	10.86±4.38	9.71±3.95
PVR (mL)	Postprocedure 4 Week	14.49±4.85	12.62±4.13
	Preprocedure (Baseline)	45.43±35.37	61.16±62.87
Pathology Results	Postprocedure Day-1	90.90±85.08	75.66±60.36
	Postprocedure 4 Week	40.86±34.94	42.38±53.52
Benign (%)		38 (74.4)	69 (75)
	Malign (%)	13 (25.5)	23 (25)

BMI= body mass index, Qmax= maximal flow rate, PVR= postvoid residual, I-PSS= international prostate symptom score, VAS= visual analog scale.

Table 4. Comparison of Preprocedure and Postprocedure I-PSS and Uroflowmetry parameters between the groups

	Grup 1 (n=51)			Grup 2 (n=92)		
	Preprocedure (Baseline)	Postprocedure		Preprocedure (Baseline)	Postprocedure	
		Day 1	4 week		Day 1	4 week
Qmax (mL/sn)	15.39±5.78	10.86±4.38 (P < 0.001)*	14.49±4.85 (P = 0.239)*	11.17±4.77	9.71±3.95 (P = 0.003)*	12.62±4.13 (P = 0.001)*
PVR (mL)	45.43±35.37	90.90±85.08 (P = 0.002)*	40.86±34.94 (P = 0.216)*	61.16±62.87	75.66±60.36 (P = 0.018)*	42.38±53.52 (P = 0.061)*
I-PSS	12.64±9.56	-	12.09±8.34 (P = 0.118)*	14.48±7.26	-	12.63±7.41 (P < 0.001)*

Qmax= maximum flow rate, PVR= postvoid residual, I-PSS= international prostate symptom score.

*=compared to Preprocedure (baseline).

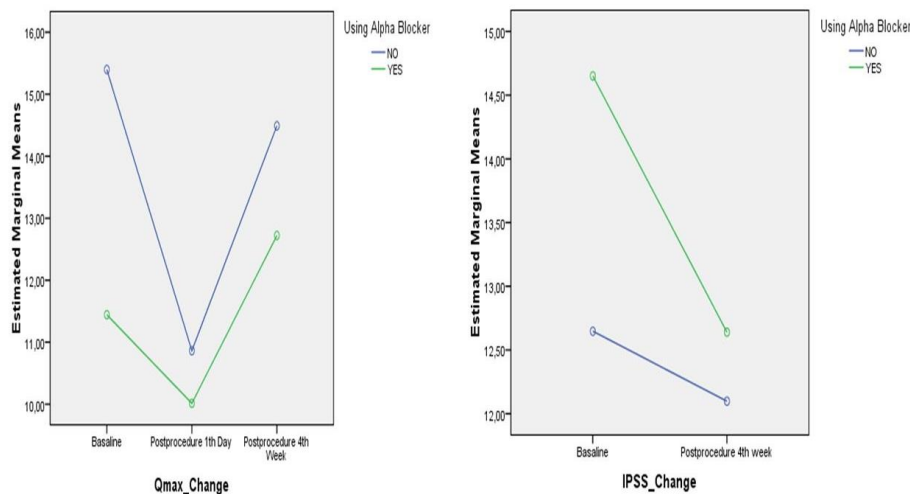


Figure 1. The change in Qmax values and I-PSS scores in repeated measures between groups.

3.3. Uroflowmetry and Postvoid Residual Urine Volume

In both groups, a decrease was observed in Postprocedure 1st day Qmax values compared to baseline values. During the controls performed in the 4th week, while the decrease in group 2 reached a significantly higher value than its baseline value, it could not return to its baseline value in group 1. The changes in Qmax values in repeated measurements were found to be statistically significant (P < 0.001). The change in Qmax values was affected by the use of alpha blockers (P < 0.001) (Figure 1). In both group, a decrease was observed in Qmax values on the postprocedure 1th day compared to baseline values. An improvement which was above postprocedure 4th week baseline values was found in the group using alpha blockers.

With respect to the change in PVR, a decrease was observed in postprocedure 1st day PVR measurements compared to baseline values in both groups. Although PVR values were found under the baseline in the 4th week after the procedure in both groups, there were no statistically significant differences. The change in Qmax and the changes in PVR are presented in Table 4.

3.4. Complication

In our study, no infectious complication requiring acute

urinary retention and hospitalization was observed in any patient.

4. Discussion

The need for prostate biopsy is based on PSA level and/or suspected DRE (Digital rectal examination) and/or imaging (Mottet et al., 2020). Short-term exacerbation of lower urinary tract symptoms (LUTS) may occur, Apart from the traditional complications of prostate biopsy, which is performed as a safe procedure (Glaser et al., 2012; Loeb et al., 2013; Namekawa et al., 2015). LUTS is evaluated by international prostate symptom score (I-PSS) as standard (Barry et al., 1992). In our study, for the evaluation of LUTS, we performed evaluations by making the measurements of maximum flow rate (Qmax) and postvoid residual (PVR) measured in addition to I-PSS evaluation.

The study carried out by Zisman et al. is one of the first publication on the effect of prostate biopsy on lower urinary tract symptoms in the literature (Zisman et al., 2001). In their study carried out in 2001, Zisman et al. demonstrated that prostate biopsy had a measurable effect on voiding functions (Zisman et al., 2001). In the study on the effect of multiple core prostate biopsy and periprostatic nerve block on voiding and erectile

function, Klein et al. found an increase in I-PSS, although it was not statistically significant compared to baseline. It is a known fact that the use of alpha blocker provides improvements in LUTS symptoms and uroflowmetry parameters (Klein et al., 2010). Due to these effects, alpha blockers were encouraged to be used in patients after prostate biopsy (Schulman et al., 2001; O'Leary, 2001). In our study, in the correlation between the changes in Postprocedure first day and 4th week Qmax values compared to baseline and age, BMI, PSA, prostate volume, VAS, the use of alpha blockers, we found that both changes had a statistical effect on the use of alpha blockers.

In the literature the effects of alpha blocker use on lower urinary tract symptoms after prostate biopsy; Bozlu et al. indicated that the use of alpha blockers led to a significant increase in Qmax after biopsy (Bozlu et al., 2003). In their study, Chung et al. found that prostate biopsy led to objective voiding dysfunction and that the use of alpha blockers before biopsy increased the Qmax values after biopsy (Chung et al., 2015). In our study, we found a deterioration in Qmax and PVR parameters in patients who did not use alpha blockers and used alpha blockers on the postprocedure 1st day. In our study, a significant improvement was observed in postprocedure 4th week Qmax values in those using alpha blockers compared to those who did not use alpha blockers. Şefik et al. found this improvement on Day 7 in patients using tamsulosin after biopsy (Şefik et al., 2020). Chung et al. reported a statistically significant increase on the 1st day after prostate biopsy in patients who received tamsulosin, however, they did not find any difference in the control group (Chung et al., 2015). Bozlu et al. indicated that the improvement in Qmax started on the 7th day and increased on the 30th day in patients receiving tamsulosin (Bozlu et al., 2003). In our study, we found a statistically decrease in Qmax value in both groups with and without the use of alpha blockers on the postprocedure 1st day. We indicate that there was an even better improvement in patients using alpha blockers on the postprocedure 4th week compared to baseline values.

With respect to residual urine volume, Chung et al. did not find a significant increase in the amount of residual urine on the postprocedure 1st day in patient group administered with tamsulosin compared to baseline, however, they found an increase in the amount of residual urine in the control group (without tamsulosin use) (Chung et al., 2015). In our study, we found that both groups had a deterioration in the residual urine volume on the first day after biopsy. Although no statistical difference was found according to the postprocedure 4th week baseline values, less residual urine volume remains in the use of alpha blockers compared to baseline. Although none of our patients had acute urinary retention on the postprocedure 1st day, we consider that it is necessary to watch out for the increase in residual urine volume that occurred on the first day

after prostate biopsy.

With respect to the changes in I-PSS, Bozlu et al. observed a significant improvement in I-PSS on the 30th day after biopsy in those using alpha blockers (Bozlu et al., 2003). Şefik et al. also found a similar result on the 7th day after biopsy (Şefik et al., 2020). In our study, in consistent with the literature, we found a significant improvement in the I-PSS scores in the 4th week after biopsy in the group using alpha blockers.

It is indicated in the literature that there is a defined correlation between BMI and LUTS (Kaplan et al., 2013). However, we did not find this correlation in the results of our study. No statistical relation was found in the BMI correlation analysis of the Qmax change. Furthermore, BMI scores for alpha blocker use were not found to be similar between the two groups. We consider that BMI has no effect on lower urinary tract symptoms due to biopsy.

In the evaluation performed for the scoring of pain perceived by the patients during biopsy, Şefik et al. (2020) found that the VAS score was 2.7 ± 2.3 for the group with tamsulosin use and 4.2 ± 2.2 for the group without tamsulosin use, and they stated that the use of tamsulosin reduced the pain. In our study, no statistical relationship was found in the VAS correlation analysis of Qmax changes. Furthermore, there was no statistically significant difference in VAS scores between the groups (for Group 1; 2.51 ± 1.69 , for Group 2; 2.58 ± 1.97). Therefore, no finding indicating that tamsulosin use reduced the perceived pain due to biopsy was found in our study.

In our study, we found that there would be a significant decrease in Qmax flow rates and an increase in residual urine volume in all patients on the 1st day after prostate biopsy regardless of the use of alpha blockers. We believe that patients should be informed about this situation they will experience after biopsy. There will be a significant improvement in Qmax and I-PSS values in case of continued use of alpha blockers in the 4th week after biopsy.

The current study has some limitations. In our study that was carried out in a single center, the low number of patients may have led to failure to find some parameters that may have a significant effect. In addition, the patients in the study did not use drugs such as 5 alpha reductase inhibitors. Therefore, the fact that the effects of these drugs were not evaluated is a limitation for this study. Another limitation of the study is that the patients did not have any intermediate value measurements except the 1st day and 4th week after the procedure.

5. Conclusion

Prostate biopsy is expected to cause a temporary voiding difficulty. The presence of deterioration in objective voiding symptoms 1st day after biopsy is possible despite the use of alpha blockers. It can be corrected by the continuation of the use of alpha blockers.

Author Contributions

AB; protocol development and research design, data collection and management, data analysis, manuscript writing/ editing, supervision. MMB; protocol development, data collection. MSC; protocol development, data collection. CA; protocol development, data collection. MY; protocol development, data collection. ME; protocol development, data collection. All authors read and approved the final manuscript.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

References

Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Meibust WK, Cockett AT. 1992. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol*, 148(5): 1549-1557. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)36966-5.

Bozlu M, Ulusoy E, Doruk E, Cayan S, Canpolat B, Schellhammer PF, Akbay E. 2003. Voiding impairment after prostate biopsy: does tamsulosin treatment before biopsy decrease this morbidity? *Urology*, 62: 1050. DOI: 10.1016/j.urology.2003.07.006.

Chung SJ, Jung SI, Ryu JW, Hwang EC, Kwon DD, Park K, Kim JW. 2015. The preventive effect of tamsulosin on voiding dysfunction after prostate biopsy: a prospective, open-label, observational study. *Int Urol Nephrol*, 47: 711-715. DOI: 10.1007/s11255-015-0955-7.

Glaser AP, Novakovic K, Helfand BT. 2012. The impact of prostate biopsy on urinary symptoms, erectile function, and anxiety. *Curr Urol Rep*, 13: 447-454. DOI: 10.1007/s11934-012-0277-6.

Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. 1989. Random systematic versus ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*, 142: 71-74. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)38664-0.

Kaplan SA, Lee JY, O'Neill EA, Meehan AG, Kusek JW. 2013. Prevalence of low testosterone and its relationship to body mass index in older men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Aging Male*, 16(4): 169-172. DOI: 10.3109/13685538.2013.844786.

Klein T, Palisaar RJ, Holz A, Brock M, Noldus J, Hinkel A. 2010.

The impact of prostate biopsy and periprostatic nerve block on erectile and voiding function: a prospective study. *J Urol*, 184: 1447-1452 DOI: 10.1016/j.juro.2010.06.021.

Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer ED. 2011. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol*, 186: 1830-1834. DOI: 10.1016/j.juro.2011.06.057.

Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, Rosario DJ, Scattoni V, Lotan Y. 2013. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol*, 64: 876-892. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.05.049.

Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, De Santis M, Fanti S, Gillessen S, Grummet J, Henry AM, Lam TB, Mason MD, van der Kwast TH, van der Poel HG, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, Wiegel T. 2020. EAU Guidelines, Uroweb.org. European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines, URL: <http://www.uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#5;2020> (access date: 30.07.2020) .

Namekawa T, Fukasawa S, Komaru A, Kobayashi M, Imamura Y, Ohzeki T, Takagi K, Sato Y, Akakura K, Ichikawa T, Ueda T, 2015. Prospective evaluation of the safety of transrectal ultrasound-guided transperineal prostate biopsy based on adverse events. *Int J Clin Oncol*, 20: 1185-1191. DOI: 10.1007/s10147-015-0831-6.

O'Leary MP. 2001. Tamsulosin: current clinical experience. *Urology*, 58(6 Suppl 1): 42-48; DOI: 10.1016/s0090-4295(01)01346-2.

Schulman CC, Lock TM, Buzelin JM, Boeminghaus F, Stephenson TP, Talja M, European Tamsulosin Study Group, 2001. Long-term use of tamsulosin to treat lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 166(4): 1358-1363.

Sefik E, Eker A, Gunlusoy B, Celik S, Bozkurt IH, Basmaci I, Polat S, Degirmenci T, Ceylan Y. 2020. The effect of alpha blocker treatment prior to prostate biopsy on voiding functions, pain scores and health-related quality-of-life outcomes: A prospective randomized trial. *Prog Urol*, 30(4): 198-204. DOI: 10.1016/j.purol.2019.12.006.

Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. 1987. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*, 317: 909-916. DOI: 10.1056/NEJM198710083171501.

Zisman A, Leibovici D, Kleinmann J, Cooper A, Siegel Y, Lindner A. 2001. The impact of prostate biopsy on patient well-being: a prospective study of voiding impairment. *J Urol*, 166: 2242-2246.



DÜŞÜK AYAK KLİNİĞİ İLE BAŞVURAN HASTALARIN ETİYOLOJİK, ELEKTROFİZYOLOJİK VE PROGNOSTİK ÖZELLİKLERİ

Fatma ŞİMŞEK^{1*}

¹Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 25240, Erzurum, Türkiye

Özet: Düşük ayağın en sık nedeni peroneal nöropati olup etiolojide birçok neden vardır. Düşük ayak, kişilerin günlük faaliyetlerini önemli ölçüde etkiler. Bu çalışmada Doğu Anadolu bölgesinde nöroloji polikliniğine düşük ayak kliniği ile başvuran hastaların etiolojik, elektrofizyolojik ve prognostik özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Aralık 2017-Ekim 2019 tarihleri arasında nörofizyoloji laboratuvarına düşük ayak tanısıyla gönderilen ve tanısı elektronöromyografi ile doğrulanan 18 yaş üstü 80 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Tüm analizler SPSS 20 yazılımı kullanılarak yapıldı. Bulgular; Düşük ayak kliniği ile başvuran hastaların cinsiyetler arasında yaş dağılımı benzerdi (P=0,718). Etiolojide %31,25 (n=25) enjeksiyon, %18,75 (n=15) kesici/delici/ateşli silahla yaralanma, %16,25 (n=13) radikülopati, %12,5 (n=10) kemik fraktürü, %8,75 (n=7) cerrahi komplikasyon, %5 (n=4) idiyopatik, %2,5 (n=2) herediter, %2,5 (n=2) metastaz, %2,5 (n=2) kilo kaybı-çömelme vardı. Sinir etkilenimine bakıldığı zaman hastaların (n=80) %86,3'ünde (n=69) peroneal sinir hasarı, %58,8'inde (n=47) tibial sinir hasarı, %57,5'inde (n=46) sural sinir hasarı vardı. Cinsiyete göre bakıldığında peroneal sinir hasarı kadınlarda %78,6 (n=22), erkeklerde %90,4 (n=47), tibial sinir hasarı kadınlarda %64,3 (n=18), erkeklerde %55,7 (n=29), sural sinir hasarı kadınlarda %50 (n=14), erkeklerde %61,5 (n=32) idi. Cinsiyete göre etiolojik nedenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (P=0,001). Sonuç olarak nöromusküler yolun tüm yaralanma olasılıkları da dahil olmak üzere hastanın düşük ayak nedeni için kapsamlı bir araştırma yapılmalıdır. Tanı sonrasında düşük ayak ilgili tüm uzmanların dahil olduğu multidisipliner bir yaklaşımla tedavi edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Düşük ayak, Etiyoloji, Peroneal nöropati, Elektromiyografi


Etiological, Electrophysiological and Prognostic Features of Patients Presenting with Drop Foot Clinic

Abstract: The most common cause of drop foot is peroneal neuropathy, and there are many reasons in etiology. Foot drop markedly restricts the everyday activities of persons. In this study, the etiological, electrophysiological and prognostic features of the patients who applied to the neurology outpatient clinic in the Eastern Anatolia region with drop foot clinic was aimed to investigate. The data obtained from 80 patients over 18 years of age who were sent to the neurophysiology laboratory with a diagnosis of drop foot between December 2017 and October 2019, and confirmed by electroneuromyography were retrospectively analyzed. All the analyses were made using SPSS 20 software. Results; the age distribution of the patients with drop foot diagnosis was similar between the genders (P=0.718). In etiology there were 31.25% (n=25) injection, 18.75% (n=15) cutter/perforator/gunshot injury, 16.25% (n=13) radiculopathy, 12.5% (n=10) bone fracture, 8.75% (n=7) surgical complication, 5% (n=4) idiopathic, 2.5% (n=2) hereditary, 2.5% (n=2) metastasis, 2.5% (n=2) weight loss-squat. When nerve activation was examined, 86.3% (n=80) of patients (n=69) had peroneal nerve damage, 58.8% (n=47) had tibial nerve damage and 57.5% (n=46) had sural nerve damage. In terms of gender, peroneal nerve damage was 78.6% (n=22) in female and 90.4% (n=47) in male Tibial nerve damage was 64.3% (n=18) in women, 55.7% (n=29) in men. Sural nerve damage was 50% (n=14) in women, 61.5% (n=32) in men. There was a statistically significant difference among causes off according to gender (P=0.001). Consequently, a comprehensive search for the cause of the patient's drop foot, including all possibilities of injury to the neuromuscular pathway, should be undertaken. After diagnosis, drop foot should be treated with a multidisciplinary approach including all relevant specialists.

Keywords: Drop foot, Etiology, Peroneal neuropathy, Electromyography

*Sorumlu yazar (Corresponding author): Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 25240, Erzurum, Türkiye

E mail: klamaks@hotmail.com (F. ŞİMŞEK)

Fatma ŞİMŞEK  <https://orcid.org/0000-0003-1662-5534>

Gönderi: 14 Ocak 2021

Received: January 14, 2021

Kabul: 25 Ocak 2021

Accepted: January 25, 2021

Yayınlanma: 01 Mayıs 2021

Published: May 01, 2021

Cite as: Şimşek F. 2021. Etiological, electrophysiological and prognostic features of patients presenting with drop foot clinic. BSJ Health Sci, 4(2): 120-123.

1. Giriş

İnsan vücudundaki en büyük sinir siyatik sinirdir. Siyatik sinir uzun bir anatomik seyre sahip olduğu için çeşitli bölgelerde yaralanmalara karşı savunmasızdır. L4, L5, S1 ve S2 spinal sinirin ön ve arka dallarından, S3 spinal sinirin ön dallarından oluşur. Ön bölümler siyatik sinirin tibial dalını, arka bölümler peroneal dalını oluşturur.

Kalçada siyatik sinirin lateral lifleri yaralanmaya yağ dokusu azlığı nedeniyle daha duyarlıdır. Bunlar dizde ortak peroneal siniri oluşturacak liflerdir. Düşük ayağın yaygın nedenleri peroneal mono-nöropati (en yaygın neden), siyatik nöropati veya lomber kök sıkışmasıdır (Stewart, 2008). Peroneal sinir hasarı travmatik sinir yaralanması, kas-iskelet sistemi hasarı, sinir



kompresyonu, kitle lezyonlar, cerrahi komplikasyonlar, metabolik hastalıklar ve herediter sebeplerle ortaya çıkabilir. Diğer nedenler arasında intragluteal enjeksiyonlar, kompartman sendromu, enfeksiyon, inflamasyon, intranöral tümörler, vasküler nedenler, jinekolojik nedenler, piriformis sendromu ve radyoterapi bulunur (Plewnia ve ark., 1999; Feinberg ve Sethi, 2006; Ghate ve ark., 2009; Van Gompel ve ark., 2010; Distad ve Weiss, 2013; Kim ve Do, 2015; Altıntaş ve ark., 2016). Kalça osteotomisinin en sık bildirilen komplikasyonu siyatik sinir parezsidir. Asetabular kırık, femur kırığı veya bu kırıkların cerrahi onarımı da bu sinir liflerini tehlikeye sokabilir. Hızlı kilo kaybı peroneal nöropatinin nedenleri arasındadır. Peroneal nöropatisi olan 116 hastadan oluşan bir seride Katirji ve Wilbourn, 2-3 ay içinde yirmiden fazla kilo kaybı olan yirmi beş hastayı tanımlamışlardır (Katirji ve Wilbourn, 1988). Uzun süreli çömelme sonrası ortaya çıkan peroneal nöropati olgularında bildirilmiştir (Toğrol ve ark., 2000).

Periferik sinir hasarı yaşamı tehdit eden bir durum olmayıp uzun süreli sakatlığa neden olan ve sosyal yaşantıyı olumsuz yönde etkileyen bir sağlık sorunu olduğu için önemlidir. Peroneal nöropatide hastalarda klinik bulgu olarak genellikle ağrısız düşük ayak, ayak sırtı ve bacak lateralinde duyu kaybı, ayak dorsifleksiyonunda tam veya kısmi kuvvet kaybı görülür. Peroneal nöropatide elektrofizyolojik incelemede birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) düşük veya BKAP normal sınırlarda olup sağlam ekstremiteye göre düşük olabilir ve peroneal sinir ileti hızında düşüklük kayıtlanabilir. Elektronöromyografi (ENMG) düşük ayak tanısında kullanılan başlıca laboratuvar testlerinden biri olup etiyolojik nedenin belirlenmesinde yol göstericidir. Etiyolojik nedenin tesbit edilmesi tedavi şeklinin belirlenmesi açısından önemlidir.

Bu çalışmada bölgemizde nöroloji polikliniğine düşük ayak kliniği ile yönlendirilen hastaların etiyolojik, elektrofizyolojik ve prognostik özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. Materyal ve Yöntem

2.1. Hasta seçimi ve Elektrofizyolojik İnceleme

Aralık 2017-Ekim 2019 tarihleri arasında nörofizyoloji laboratuvarına düşük ayak kliniği ile gönderilen ve ENMG ile siyatik nöropati tanısı doğrulanan 18 yaş üstü hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Standart ENMG testi yapılmış olan, elektrofizyolojik incelemeleri tek bir cihaz (Nihon Kohden Neuropack MEB-9102) ile deneyimli bir nöroloji uzmanı tarafından yapılmış, etkilenen ekstremitelere iletileri normal sınırın altında veya iki alt ekstremitenin iletileri arasında amplitüde %50 den fazla fark olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Standart ENMG testi bilateral alt ekstremitelere ekstansör digitorum brevis ve tibialis anteriorlardan kayıtlanan peroneal motor sinir iletim çalışmalarını, abduktör hallusisten kayıtlanan tibial motor sinir iletim çalışmalarını, sural duyusal sinir iletim çalışmalarını, ayrıca etkilenen ekstremitenin iğne elektromyografisini

iceriyordu. Anamnez, klinik ve muayene bulgularına göre bazı hastalarda süperfisyal peroneal sinir iletilerinde bakıldı. Dosyalarda klinik veya laboratuvar verilerinde eksiklik olan, ENMG tetkikleri farklı cihazlarda yapılmış olan ve 18 yaş altı hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kayıt için yüzey elektrotları kullanıldı. Sinir iletileri supramaksimal perkütan stimülasyon ve yüzey elektrod kayıt standart teknikleri kullanılarak yapıldı.

2.2. İstatistik Analiz

Tüm analizler SPSS 20 yazılımı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler n (%) olarak ifade edildi. Sayısal veriler normal dağılım için Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Parametrik yöntemlerden iki bağımsız ortalama arasındaki farkın karşılaştırılması için Student t-testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2'lik çapraz tablo kıyaslamalarında beklenen değer 5'ten büyük olduğu için Pearson Ki-kare testi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $P < 0,05$ olarak belirlendi.

2.3. Etik Beyan

Bu çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (05/17/27.06.2019).

3. Bulgular

Düşük ayak kliniği ile gelen hastaların (n=80) yaş ortalaması 44,68 (+15,68) yılı. Cinsiyetler arasında yaş dağılımı benzerdi ($P=0,718$). Hastaların %42,5'i (n=34) 18-39 yaş aralığında, %37,5'i (n=30) 40-59 yaş aralığında, %20'si (n=16) 60 yaş ve üzerinde olup çoğunluk genç ve orta yaş hastalardan oluşuyordu. Çalışmaya alınan hastaların kliniğimizdeki ENMG çekimleri % 37,5'inde klinik başlangıçtan sonraki ilk 4 ay içinde, %16,25'inde 4 ay-1 yıl arasında, %46,25'inde 1 yıldan sonra yapılmıştı. Bir yıldan sonra çekim yapılan hastaların daha önceki çekimleri farklı kliniklerde yapılmış, fizik tedavi ve diğer tedaviler sonrasında düzelmelerini takip etme amaçlı kontrol çekim nedeniyle kliniğimize yönlendirilmişlerdi. Hastaların demografik verileri ve düşük ayak kliniğine sebep olan etiyolojik nedenleri Tablo 1'de verildi. Tabloda verilen lumbosakral pleksusta basıya bağlı düşük ayak kliniğine neden olan sebepler leiyomyosarkom ve Hodgkin lenfomaydı. Hastaların %47,5'inde sol alt ekstremitede, %52,5'inde sağ alt ekstremitede etkilenme vardı. Cinsiyete göre bakıldığında peroneal sinir hasarı kadınlarda %78,6 (n=22), erkeklerde %90,4 (n=47), tibial sinir hasarı kadınlarda %64,3 (n=18), erkeklerde %55,7 (n=29), sural sinir hasarı kadınlarda %50 (n=14), erkeklerde %61,5 (n=32) idi. Erkeklerde travma oranı belirgin yüksek olup cinsiyete göre etiyolojik nedenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($P=0,001$). Hastaların elektrofizyolojik ve klinik verileri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Düşük ayak kliniği ile gelen hastaların demografik ve etiyolojik verileri

	Kadın n(toplamın yüzdesi)	Erkek n(toplamın yüzdesi)	P
Yaş (yıl) (\pm SS)	47,61 (\pm 16,242)	43,10 (\pm 15,290)	0,718
Cinsiyet n(%)	28 (%35)	52 (%65)	-
Etiyolojik neden n(%)			0,001*
1. Travma	11 (13,75)	39 (48,75)	-
Enjeksiyon	9 (11,25)	16 (20)	-
Kemik fraktürü	1 (1,25)	9 (11,25)	-
Ateşli/kescici/delici aletle yaralanma	1 (1,25)	14 (17,50)	-
2.Radikülopati	10 (12,50)	3 (3,75)	-
3. Diğer	7 (8,75)	10 (12,50)	-
Cerrahi komplikasyon	4 (5)	3 (3,75)	-
İdiyopatik	0	4 (5)	-
Hereditör	1 (1,25)	1 (1,25)	-
Kitle basısı (lumbosakral pleksusa)	1 (1,25)	1 (1,25)	-
Kilo kaybı ve çömelme	1 (1,25)	1 (1,25)	-

SS= standart sapma, *Pearson Ki-kare testi.

Tablo 2. Düşük ayak kliniği olan hastaların elektrofizyolojik ve klinik verileri

	Etkilenen hasta sayısı n (toplamın yüzdesi)	K (n=28)	E (n=52)
Sinir ileti çalışmasında etkilenen sinirler			
Peroneal sinir	69 (86,25)	22	47
Tibial sinir	47 (58,75)	18	29
Sural sinir	46 (57,50)	14	32
Fizik muayene bulguları			
Duyusal hasar	80 (100)	28	52
Motor zaaf	75 (93,75)	25	50

K= kadın, E= erkek

4. Tartışma

Çalışmamızda düşük ayak kliniği ile gelen hastaların cinsiyetler arasındaki yaş dağılımı benzerdi. Hastaların %35'i (n=28) kadın, %65'i (n=52) erkek olup çoğunluğu erkek hastalar oluşturuyordu. Cinsiyete göre sinir etkilenimine bakıldığında erkek hastalarda peroneal ve sural sinir etkilenimi, kadın hastalarda tibial sinir etkilenimi daha fazlaydı. Kadın ve erkek cinsiyet arasında sinir etkilenimindeki farkın etiyolojik nedenlerin farklı dağılımından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü. Erkek hastalarda etiyolojide en sık nedeni travma oluştururken (enjeksiyon ve kesici/delici/ateşli aletle yaralanma), kadın hastalarda radikülopati, travma ve diğer nedenler benzer dağılıma sahipti. Erkeklerde travma oranı belirgin yüksek olup cinsiyete göre etiyolojik nedenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (P=0,001). Erkeklerde kesici/delici/ateşli aletle yaralanma ve kemik fraktürüne bağlı sinir yaralanması kadınlardan belirgin şekilde yüksekti.

Aubuchon ve ark. (2017) 45 hastadan oluşan bir çalışmada siyatik nöropati nedeni olarak kalça eklemine yönelik cerrahi girişimleri %9 (n=4) olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda kalça eklemine yönelik cerrahi girişim sonrası düşük ayak oranı %8,75 olup sonuçlar benzerdi. Kalça eklemine yönelik yapılan cerrahi işlemlerde obesite, hastanın eşlik eden diğer medikal problemleri ve

operasyon süresi komplikasyon riskini etkileyen faktörler arasındadır. Yine aynı çalışmada etiyolojisi tesbit edilemeyen hasta oranı %11 (n=5) iken çalışmamızda bu oran %5 (n=4) olup daha düşüktü. Kline ve ark. (1998) 24 yıllık çalışmalarında olguların yarısından fazlasında (136/230 hasta) enjeksiyonun kalça düzeyinde siyatik siniri etkileyen en yaygın yaralanma mekanizması olduğunu bildirmişlerdir. Topuz ve ark. (2011)'nin yaptığı çalışmada kalça düzeyinde siyatik sinir yaralanması olan 119 hastanın 42'si yani %35,29'u kas içi enjeksiyon sonrasında gelişmişti. Çalışmamızda enjeksiyona bağlı düşük ayak kliniği görülme oranı %31,25 (n=25) olup diğer çalışmalarla benzerdi. Enjeksiyona bağlı nöropatisi olan hastalarda sinir iletimi hafif etkilenenlerde düzelme olurken ağır etkilenen hastalarda (iletleri hiç kayıtlanamayan veya iki ekstremitelerde arasında motor amplitüdüde %70'den fazla fark olan) anlamlı bir düzelme olmadığı ve kötü prognoza sahip oldukları görüldü. Enjeksiyona bağlı siyatik nöropati gelişiminde enjeksiyon tekniği, enjeksiyonda kullanılan enjektör uzunluğu, hastanın aşırı zayıf ve yaşlı olması gibi faktörler sorumludur. Enjeksiyona bağlı düşük ayak riskini azaltmak için gereksiz enjeksiyonlardan kaçınmak, ileri düzey kaşektik hastalarda enjeksiyon tercih etmemek ve enjeksiyon yerini doğru seçmeye dikkat etmek gereklidir. Bu konuda

sağlık personeline sürekli eğitimler düzenlenmesi önemlidir.

Cherian ve Li. (2019) nontravmatik siyatik nöropati nedenlerini araştırdıkları çalışmada kilo kaybına bağlı nöropati oranını %1,8 (n=2) olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda etiyolojik nedenler arasında %1,25 (n=1) kilo kaybı, %1,25 (n=1) uzun süreli çömelme olup sonuçlar diğer çalışmalarla benzerdi. Bu hastaların kontrol ENMG'lerinde iletilerinin düzelmiş olması kilo kaybı ve çömelmeye bağlı periferik nöropatinin prognozunun daha iyi seyirli olduğunu düşündürmektedir. Hastalarımızın %46,5'inde ENMG klinik başlangıçtan bir yıl sonra yapılmış ve bu hastaların elektrofizyolojik incelemelerindeki bozukluğun, klinik olarak motor ve duysal zaafın halen devam ediyor olması diğer nedenlere bağlı periferik nöropati prognozunun kötü olduğunu desteklemektedir.

Hereditör polinöropatilerde peroneal sinir inervasyonu kasların ön planda etkilendiği, distal ve simetrik yerleşimli motor zaaf, duysal tutulum, azalmış derin tendon refleksleri, distal atrofi, pes kavus, bilateral düşük el-ayak gibi morfolojik deformiteler hastalığın başlıca fenotipik özellikleridir (Dyck, 1993). Charcot-Marie Tooth (CMT) hastalığı, en yaygın kalıtsal nöropatidir ve tahmini yaygınlığı 1/2500 ile insanlarda en sık görülen kalıtsal hastalıklardan biridir. CMT prevalansı 2500'de bir olarak tahmin edilmiştir, ancak incelenen coğrafi popülasyonlara bağlı olarak, bu oran 1/1200 ile 1/9200 arasında değişmektedir (Skre, 1974; Combarros ve ark., 1987; Kurihara ve ark., 2002; Wiszniewski ve ark., 2013). Toplumumuzda akraba evliliklerinin sık olması nedeni ile genetik geçiş gösteren bu hastalıkların görülme oranları yüksektir. Çalışmamızda hereditör polinöropatiye bağlı düşük ayak kliniği ile başvuran hasta oranımız %2,5 (n=2) ile küçük bir çalışma için bile yüksekti. Bu durum toplumumuzun akraba evliliklerine bağlı ortaya çıkabilecek hastalıklarla ilgili bilgi düzeylerinin hala düşük olduğunu göstermektedir.

5. Sonuç

Periferik nöropati hayatı tehdit etmeyip sosyal yaşantıyı kötü yönde etkileyen bir durum olması nedeni ile hak ettiği acil yaklaşım ve tedavi konusunda eksiklikler devam etmektedir. Tedavi edilebilecek hastalar için tedaviye geç başlanması hastaların büyük çoğunluğunda sekelle sonuçlanmaktadır. Bu hastalarda gerekli acil yaklaşım ve tedavinin uygulanması için nörologlar, beyin cerrahları, ortopedi ve travma cerrahları, plastik ve rekonstrüktif cerrahlar, fizyoterapistler arasında yakın ve düzenli bir iş birliği kurulması önemlidir.

Katkı Oranı Beyanı

Tüm işlemler eserin tek yazarı tarafından yapılmıştır.

Çatışma Beyanı

Yazar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan

etmektedirler.

Kaynaklar

- Altıntaş A, Gündüz A, Kantarcı F, Çelik GG. 2016. Sciatic neuropathy developed after injection during curettage. *Agri*, 28: 46-48.
- Aubuchon A, Arnold WD, Bracewell A, Hoyle JC. 2017. Sciatic neuropathy due to popliteal fossa nerve block. *Muscle & Nerve*, 56(4): 822-824.
- Cherian RP, Li Y. 2019. Clinical and electrodiagnostic features of nontraumatic sciatic neuropathy. *Muscle & Nerve*, 59(3): 309-314.
- Combarros O, Calleja J, Polo J, Berciano J. 1987. Prevalence of hereditary motor and sensory neuropathy in Cantabria. *Acta Neur Scandinavica*, 75(1): 9-12.
- Distad BJ, Weiss MD. 2013. Clinical and electrodiagnostic features of sciatic neuropathies. *Physical Med Rehab Clin*, 24(1): 107-120.
- Dyck P. 1993. Hereditary motor and sensory neuropathies. *Perip Neuropathy*, 1993: 1094-1136.
- Feinberg J, Sethi S. 2006. Sciatic neuropathy: case report and discussion of the literature on postoperative sciatic neuropathy and sciatic nerve tumors. *HSS J*, 2(2): 181.
- Ghate J, Ghugrare B, Patond K, Singh R. 2009. The electrophysiological profiles of the footdrop cases: a retrospective study. *J MGIMS*, 14(2): 36-39.
- Katirji MB, Wilbourn AJ. 1988. Common peroneal mononeuropathy: a clinical and electrophysiologic study of 116 lesions. *Neurology*, 38(11): 1723-1723.
- Kim JY, Do KSHY. 2015. Isolated painless foot drop due to cerebral infarction mimicking lumbar radiculopathy: A case report. *Korean J Spine*, 12(3): 210.
- Kline DG, Kim D, Midha R, Harsh C, Tiel R. 1998. Management and results of sciatic nerve injuries: a 24-year experience. *J Neurosurgery*, 89(1): 13-23.
- Kurihara S, Adachi Y, Wada K, Awaki E, Harada H, Nakashima K. 2002. An epidemiological genetic study of Charcot-Marie-Tooth disease in Western Japan. *Neuroepidem*, 21(5): 246-250.
- Plewnia C, Wallace C, Zochodne D. 1999. Traumatic sciatic neuropathy: a novel cause, local experience, and a review of the literature. *J Trauma and Acute Care Surg*, 47(5): 986.
- Skre H. 1974. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. *Clinical Gen*, 6(2): 98-118.
- Stewart JD. 2008. Foot drop: where, why and what to do? *Practical Neurol*, 8(3): 158-169.
- Toğrol E, Çolak A, Kutlay M, Saraçoğlu M, Akyatan N, Akin ON. 2000. Bilateral peroneal nerve palsy induced by prolonged squatting. *Military Med*, 165(3): 240-242.
- Topuz K, Kutlay M, Şimşek H, Atabey C, Demircan M, Şenol Güney M. 2011. Early surgical treatment protocol for sciatic nerve injury due to injection—a retrospective study. *British J Neurosurg*, 25(4): 509-515.
- Van Gompel JJ, Griessenauer CJ, Scheithauer BW, Amrami KK, Spinner RJ. 2010. Vascular malformations, rare causes of sciatic neuropathy: a case series. *Neurosurg*, 67(4): 1133-1142.
- Wiszniewski W, Szigeti K, Lupski J. 2013. Chapter 126—hereditary motor and sensory neuropathies. *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*. 6th ed. Academic Press, Oxford, UK, 1-24.



COVID-19 AND STROKE

Feyza SÖNMEZ TOPCU^{1*}, Şirin YURTLU TEMEL², Yıldırım TUTPINAR¹

¹*Istinye University Bahçeşehir Liv Hospital, Department of Radiology, 34510, Esenyurt, İstanbul Turkey*


²*Istinye University Bahçeşehir Liv Hospital, Department of Chest Disease, 34510, Esenyurt, İstanbul Turkey*


Abstract: Most patients with COVID-19 present with constitutional and respiratory symptoms and some with atypical gastrointestinal, cardiovascular, or neurological manifestations. Recent studies suggest that there are neurologic manifestations of COVID-19, including acute cerebrovascular disease (CVD). The aim of this study is to find out any evidence of COVID-19 related stroke. Radiologic studies of the patients admitted to the emergency department (ED) of our center from March 11 Th to June 10 Th 2020, with acute stroke symptoms and of whom the acute cerebrovascular disease is confirmed by Computed Tomography (CT) and/or Magnetic Resonance Imaging (MRI) are searched retrospectively. CT Angiography (CTA) and MR Angiography (MRA) studies obtained for stroke management, searched for acute thromboembolism. We noticed some radiologic evidence of acute cerebrovascular disease in 56 patients of 528 patients admitted with immediate neurological symptoms. 11 (19.64 %) of these patients who were not diagnosed before, proved to be simultaneous COVID-19 infection with laboratory tests and/or thorax CT. It was noteworthy that these 11 patients presented with an acute cerebrovascular event supported by neurological and radiological findings instead of the well-known constitutional or respiratory symptoms of COVID 19 infection. 45 (80.35 %) patients were negative for COVID-19 infection. CT /or MR Angiography demonstrated carotid or intracranial major arterial thromboembolism in 5 (11.1 %) of the non-COVID-19 patients and 5 (45.4 %) of the simultaneous COVID-19 disease diagnosed ones. COVID19 positive 5 patients presented with acute internal carotid artery (ICA) or major ICA branch thrombosis at the first stage of COVID-19 infection, rather than a complication of the serious lung disease or a component of multiorgan dysfunction related COVID-19. Acute cerebrovascular disease symptoms bringing patients to the ED instead of the respiratory symptoms, aroused high suspicion of the direct neuropathy and early coagulopathy effect of the virus. COVID- 19 disease, itself thought to be a great risk factor for stroke alone. Even in initial cases and in cases where COVID-19 infection do not show a severe and fatal course, stimulation in the coagulation cascade in the early stages, increased the risk of acute stroke.


Keywords: COVID- 19, SARS Cov-2, Acute cerebrovascular disease, Infection related stroke

*Corresponding author: İstinye University Bahçeşehir Liv Hospital, Department of Radiology, 34510, Esenyurt, İstanbul Turkey

E mail: feyzasonmez@gmail.com (F. SÖNMEZ TOPCU)

Feyza SÖNMEZ TOPCU  <https://orcid.org/0000-0002-7450-2949>

Şirin YURTLU TEMEL  <https://orcid.org/0000-0003-3081-4577>

Yıldırım TUTPINAR  <https://orcid.org/0000-0001-9445-6604>

Received: December 23, 2020

Accepted: January 31, 2021

Published: May 01, 2021

Cite as: Sönmez Topcu F, Yurtlu Temel Ş, Tutpinar Y. 2021. COVID-19 and stroke. BSJ Health Sci, 4(2): 124-128.

1. Introduction

Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) caused by the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has become a worldwide pandemic since the first reports identified in December 2019 Wuhan, Hubei Province, China. On March 11 2020, the World Health Organization (WHO) declared the infection of SARS-CoV-2 as a pandemic (Phelan et al., 2020; Cucinotta and Vanelli, 2020). Symptoms of SARS-Cov2 infection range from asymptomatic disease to life-threatening acute respiratory distress syndrome (ARDS), severe pneumonia, acute kidney injury, myocarditis, multi-organ failure and death (Huang et al., 2020).

There is a growing body of published evidence that complications of COVID-19 include a wide range of neurologic manifestations, such as acute cerebral infarcts (Mao et al., 2020; Helms et al., 2020). However, multiple reports have raised concerns about the virus' tendency to invade the central nervous system (CNS). Evidence of cerebrovascular complications associated with SARS-CoV-2 is limited, but previous reports from the SARS

epidemic in Asia in 2003 suggested a higher incidence of thromboembolic complications, including stroke (Umapathi et al., 2004).

The aim of our study is to answer questions 1) Is SARS-Cov2 a neuropathic virus same like the previous coronaviruses caused SARS and MERS epidemic? 2) Can SARS-Cov2 cause direct coagulopathy effect on CNS vessels without serious lung disease and multiorgan dysfunction?

2. Material and Methods

We searched the hospital (İstinye University Bahçeşehir Liv Hospital) database of three months of pandemic disease from March 11 Th to June 10 Th, for patients admitted to emergency department who presented with acute stroke symptoms. The laboratory test results, thorax CT images, cranial MR and/or CT images and carotid/cerebral CTA or MRA of the individuals reviewed from the database retrospectively.

All radiological images were evaluated independently by two radiologists and patients with consensus were



included in the study. Patients admitted to the ED with radiological evidences of acute cerebrovascular disease and concomitant features of COVID-19 infection included. Patients with acute cerebrovascular disease as a component of previously diagnosed COVID-19 infection related multiorgan dysfunction excluded from the study. Demographic data (age, gender) noted. With respect to the common risk factors for stroke, the coexistence of hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, coronary heart disease and smoking had been investigated for all patients at admission and the data of these risk factors were collected from records. Clinical course of all individuals noted.

Patients were imaged at 1.5 T Philips Ingenia MRI system equipped with a head coil (Philips dS headneck coil 8 channel), for angiography studies a total amount of 14 ml Dotarem @ 0.5 mmol/ml (Gadoteric acid, Guerbet BP 57400, 95943 Roissy, CdG Cedex, France) admitted with 2 ml/ sec.

CT images performed at Philips Ingenuity 128 multi-slice CT. CTA contrast agent Kopaq @ 300mg I/ml (Iohexsol, Pharmavision San. ve Tic. A.Ş. Davutpaşa Cad. No: 145 34010 Topkapı/Istanbul Turkey) admitted totally 50 ml with 4ml/sec. Precautions (oxygen support unit, IV adrenalin, corticosteroids and antihistaminic agents) were already prepared before contrast media admitted MRA and CTA.

2.1. Ethical Consideration

All procedures were performed in accordance with the institutional ethics committee and the Declaration of Helsinki. İstinye University Ethics Committee has approved the study with the number 2017-KAEK-120 /2/2020.G-069.

3. Results

In our center, from March 11 th to June 10 th 2020, 526 patients admitted with symptoms suspected for stroke and 56 of them diagnosed as acute cerebrovascular disease proven with cerebral MRI or CT. Acute neurologic symptoms of the patients were altered mental status, slurred speech or hemiparesis. 11 (19.64%) of the 56 stroke patients were also with suspicious clinical and chest imaging findings for COVID-19 infection. As a result of the physical and laboratory examinations performed at the time of admission to the hospital, it was understood that these patients were also infected with SARS CoV-2 and were unaware of this situation. The reason that brought these 11 patients to the hospital was acute neurological findings rather than well-known respiratory symptoms for COVID- 19 infection. 45 (80.35%) of the radiologically proven stroke patients were negative for COVID-19 infection.

Focusing on these COVID-19 infected 11 patients, Polymerase Chain Reaction test (PCR) from nasal swap results were positive for 8, viral antibody IgM was positive in blood analysis for 1, IgG positive for 1 and one patient was negative for PCR but CT imaging and clinical manifestation were significant for the coronavirus

infection. The common risk factors of stroke for two group summarized in Table 1.

Table1. Common risk factors for stroke in COVID-19 positive and negative group

Stroke Risk Factor	Covid-19 (+) group, n (%)	Covid-19 (-) group, n (%)
Hypertension	5 (45.4%)	23 (51.1%)
Diabetes Mellitus	3 (27.2%)	9 (20 %)
Coronary Heart Disease	2 (18.1%)	10 (22.2%)
Previous Cerebrovascular Disease	2 (18.1%)	8 (14.2%)
Smoking	1 (9.09%)	3 (6.6%)
Story of Previous Malignancy	-	4 (8.8%)
No Known Risk Factor	2 (18.1%)	11 (24.4%)

Chest CT findings of 9 COVID-19 positive patients were pathognomonic with ground glass opacities of whom 2 with bilateral, 7 with unilateral lung involvement. 2 patients' chest CT images were not typical for COVID-19 pneumonia. Chest CT findings of Covid-19 positive patients summarized in Table 2.

Table 2. Chest CT findings of 9 COVID-19 positive patients

Chest CT Findings	Number of patients	%
Unilateral focal ground glass	3	27.27
Bilateral multiple ground glass	4	36.36
Consolidation	2	18.18
No specific finding	2	18.18
Total	11	99.9

We did not find a specific infarct pattern in the brain radiological images of COVID-19 positive patients. In the COVID-19 positive stroke group, all the patients had ischemic infarcts while none of them had hemorrhage. There was no evidence of specific area infarct pattern. Acute infarct findings observed in patients' CT and MRIs' are as summarized in the Table 3.

Table 3. Cranial CT/MR findings of patients

Infarct patterns	COVID-19 (+) group n (%)	COVID-19 (-) group n (%)
Single millimetric focus	2 (18.1%)	11 (24.4%)
Multiple millimetric focus	5 (45.4%)	15 (33.3%)
Territorial	3 (27.2%)	17 (37.7%)
Cortical watershed zone	1 (9.09%)	1 (2.2 %)
Hemorrhagic	-	1 (2.2 %)
Total	11 (99.79%)	45 (99.8%)

Overall, 52 stroke patients also underwent contrast enhanced carotid CT or MRI angiography for diagnostic purposes. 10 patients belonged to COVID-19 positive stroke group and 42 patients belonged to non-COVID-19 stroke group. Contrast enhanced CT or MR Angiography results of COVID-19 positive stroke group are summarized in Table 4.

Table 4. CTA / MRA findings of COVID-19 positive stroke group

CTA/MRA findings	Number of patients	Pe
Total internal carotid artery (ICA) occlusion	4	
Total middle cerebral artery (MCA) occlusion	1	
Non-stenotic atheroma plaque	1	
Normal CTA/MRA	4	
No CTA/MRA, normal vascular signal void in MRI	1	9.09
Total	11	100

Acute internal carotid artery (ICA) or major ICA branch thrombus was proven in totally 10 (19.23%) patients with CTA/MRA. Of these 10 patients, 5 were COVID-19 positive and 5 were not. In summary, acute ICA or major ICA branch thrombus was proven in 5 (10.6%) of 42 COVID-19 negative patients and 5 (45.4%) of 10 COVID-19 positive patients.

When we compared the radiologically proven ICA or major branch thromboembolism rate in COVID-19 positive patients with the rate of thromboembolism in negative patients, we found that COVID-19 positive patients had a remarkably higher rate. We used the Pearson chi-square test to answer the question of whether we can establish a significant statistical connection between COVID-19 infection and the development of carotid artery thromboembolism. Depending on the Pearson Chi-Square test, calculated P value: 0.0076 (P<0.05) which showed a significant relation between COVID-19 infection and carotid thrombus.

Some imaging samples of patients are shown in the following, Figures 1 to 3.

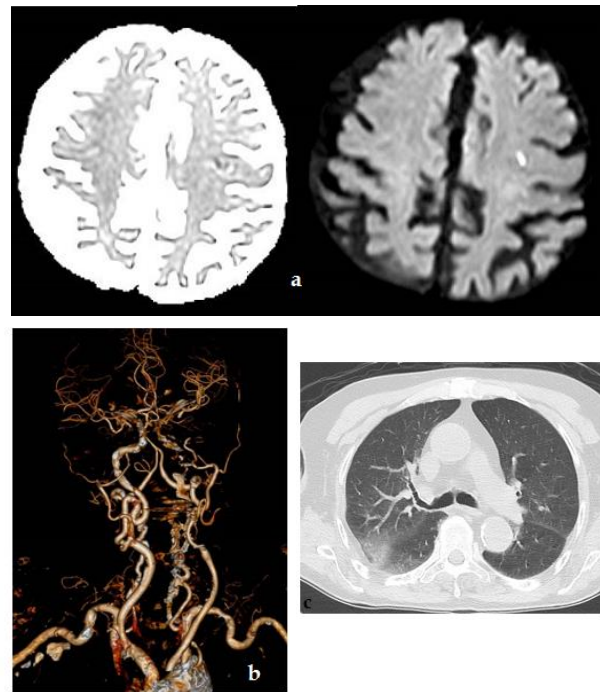


Figure 1. 83 years male, application with slurred speech. PCR test of the nasal swap is positive. a) ADC map and Diffusion weighted MRI show millimeter-sized cortical acute infarct in the left frontal lobe, b) 3D Reformation of Contrast admitted CT angiography shows total occlusion of Left ICA from the origin, c) Chest CT image demonstrate localized ground-glass opacities in the upper lobe posterior of the right lung.

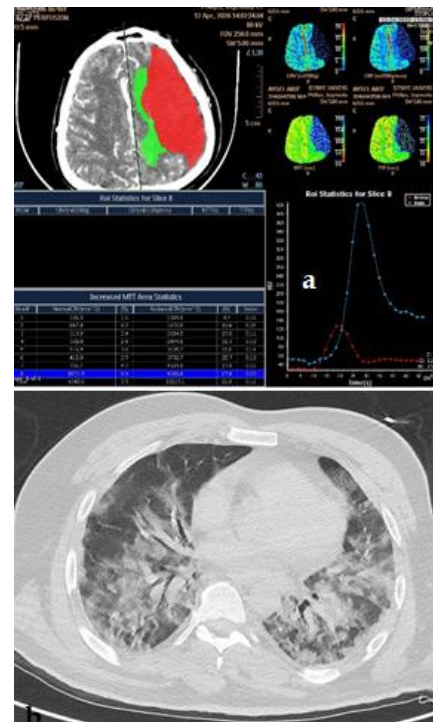


Figure 2. 46 years male, application with right hemiparesis. PCR test of the nasal swap is positive. a) CT perfusion image, acute infarct in the left MCA territory, b) Chest CT, bilateral parenchymal consolidation.

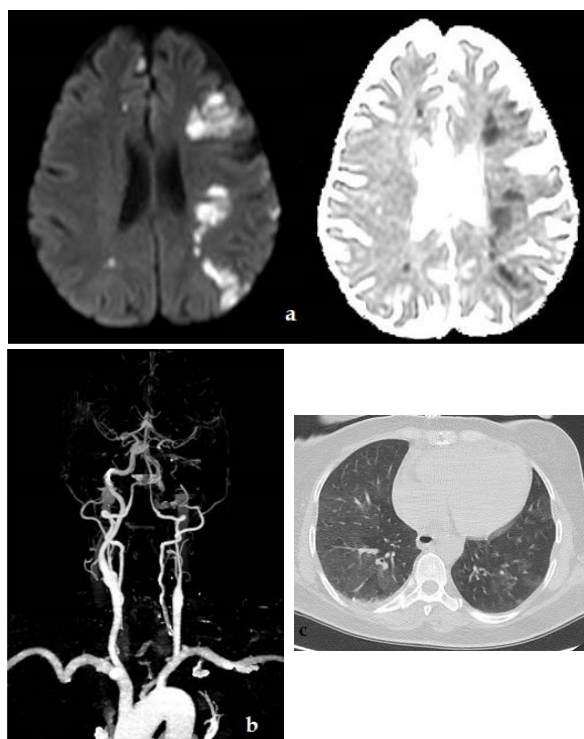


Figure 3. 55 years female, application with speech loss, PCR test is positive. is shown in CTA. a) DWI and ADC images shows bilateral acute infarcts, b) CTA image shows left total ICA occlusion from the origin, c) Chest CT with non-specific findings.

4. Discussion

In a case study with 214 patients with confirmed COVID-19 infections, 36.4% showed neurological symptoms such as dizziness, headache and confusion, with 5.7% of these patients having cerebrovascular disease, including ischemic stroke and intracerebral hemorrhage (Mao et al., 2020).

In a study by Li et al. (2020) of 219 patients with COVID-19, 10 (4.6%) developed acute ischemic stroke and 1 (0.5%) had intracerebral hemorrhage. COVID-19 with new onset of CVD were significantly older, and were more likely to have cardiovascular risk factors, including hypertension, diabetes and medical history of CVD. Average time of onset of stroke after COVID-19 diagnosis was 12 days.

In our study, 11 patients did not have any diagnose of COVID-19 infection before acute cerebrovascular disease presentation. The initial symptom was stroke and with suspicious symptoms, COVID-19 infection was investigated and proven with nasal swap PCR/ blood antibody test or thorax CT. Cerebrovascular disease was not a component of COVID-19 related multiple organ failure. Recently Avula et al. (2020) presented four cases with a cerebrovascular disease in early stages of their illness COVID-19. Similar to this study, we believe COVID-19 increases the risk of CVD.

A number of potential mechanisms by which COVID-19 might increase stroke risk have been identified in the literature. These include hypercoagulability as evidenced

by raised D-dimer levels (Mao et al., 2020), exaggerated systemic inflammation or a “cytokine storm” (Mehta et al., 2020) and cardio embolism from virus-related cardiac injury (Akhmerov and Marban, 2020). Direct viral invasion of the nervous system could also contribute and there may be direct cerebral effects, such as acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy (Poyiadji et al., 2020).

Most coronavirus are neurotropic, similarly few studies speculate that SARS-CoV-2 is also neurotropic (Steardo et al., 2020). Furthermore, there are reports of SARS-CoV-2 being identified in cerebrospinal fluid by PCR (Moriguchi et al., 2020).

Angiotensin converting enzyme-2 (ACE) receptors presenting on the nervous system might be the main entry points for SARS-Cov-2 (Steardo et al., 2020) ACE 2 receptors are found not only in the alveolar epithelial cells of the lungs but also in the vascular endothelium. (Poyiadji et al., 2020) Therefore, patients with severe COVID-19 may be at risk of thrombogenesis and cerebral ischemia due to both biochemical hypercoagulable states and direct vascular endothelial injury.

Elevated levels of CRP and D-dimer-a product of fibrin clot degradation, indicating a high inflammatory state and abnormalities with the coagulation cascade, respectively, might play a role in the pathophysiology of stroke in the setting of COVID-19 infection (Li et al., 2020). In published reports on SARS-CoV-2, a cytokine storm has been postulated, (Phelan et al., 2020; Steardo et al., 2020) which could result in cerebrovascular disease. Furthermore, severe cases of covid-19 have shown elevated D-dimer levels and thrombocytopenia, rendering patients prone to cerebrovascular events, both thrombotic and hemorrhagic (Moriguchi et al., 2020; Zhou et al., 2020).

Another study looking at activated partial thromboplastin time-based clot waveform analysis (CWA) in COVID-19 patients concluded that CWA parameters demonstrate hypercoagulability that precedes or coincides with severe illness Multiple reports of pulmonary embolism are currently available in the literature (Ge et al., 2020; Xia et al., 2020).

9 of our COVID-19 positive CVD patients had relatively mild respiratory symptoms without progression to ARDS or severe disease consequent to multiorgan dysfunction. 3 patients were completely healthy before the situation without any known risk for stroke.

Internal carotid artery or major ICA branch thrombus was found in 5 (10.6%) of COVID-19 negative patients and 5 (45.4%) of COVID-19 positive patients with cerebrovascular disease. Depending on the Pearson Chi-Square test, calculated P value: 0.0076 ($P < 0.05$), showed a significant relation between COVID-19 infection and carotid thrombus. The restriction of our study is the small number of total and COVID-19 positive patients. This can be explained with the overall reduction of stroke patients during the pandemic. The number of people evaluated for signs of stroke at U.S. hospitals has dropped

by nearly 40% during the COVID-19 pandemic, according to a study led by researchers from Washington University School of Medicine in St. Louis who analyzed stroke evaluations at more than 800 hospitals across 49 states and the District of Columbia. (Kansagra et al, 2020).

The pathophysiology behind the cerebrovascular accidents is still to be determined. (Akhmerov et al, 2020; Moriguchi et al, 2020). The pathologic mechanism of stroke may be related to viruses attached to ACE-2 receptors causing direct injury effect on endothelial cells which consequences to local coagulopathy in microcirculation.

Author Contributions

FST; wrote the whole manuscript, FST and ŞYT; developed the theoretical formalism, performed the analytic calculations and performed the numerical simulations. , FST, ŞYT and YT; supervised the project and contributed to the final version of the manuscript. All authors reviewed and approved the manuscript.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

References

Akhmerov A, Marbán E. 2020. COVID-19 and the heart. *Circ Res*, 126(10): 1443-1455.

Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, Glaser A, Elsayegh D. 2020. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun*, 87: 115-119. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.077.

Cucinotta D, Vanelli M. 2020. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed*, 91(1): 157-160. DOI: 10.23750/abm.v91i1.9397.

Ge XY, Li JL, Yang XL. 2013. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*, 503: 535-538. DOI: 10.1038/nature12711.

Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, Collange O, Boulay C, Fafi-Kremer S, Ohana M, Anheim M, Meziani F. 2020. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*, 382(23): 2268-2270. DOI: 10.1056/NEJMc2008597.

Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223): 497-506.

Kansagra AP, Goyal MS, Hamilton S, Albers GW. 2020. Collateral effect of Covid-19 on stroke evaluation in the United States. *N Engl J Med*, 383(4): 400-401. DOI: 10.1056/NEJMc2014816.

Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Wang D, Mao L, Jin H, Hu B. 2020. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*, 5(3): 279-284. DOI: 10.1136/svn-2020-000431.

Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. 2020. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*, 77(6): 683-690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.

Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. 2020. HLH across speciality collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 395(10229): 1033-1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, Ueno M, Sakata H, Kondo K, Myose N, Nakao A, Takeda M, Haro H, Inoue O, Suzuki-Inoue K, Kubokawa K, Ogihara S, Sasaki T, Kinouchi H, Kojin H, Ito M, Onishi H, Shimizu T, Sasaki Y, Enomoto N, Ishihara H, Furuya S, Yamamoto T, Shimada S. 2020. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*, 94: 55-58. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.

Phelan AL, Katz R, Gostin LO. 2020. The novel Coronavirus originating in Wuhan, China: Challenges for global health governance. *JAMA*, 323(8): 709-710. DOI: 10.1001/jama.2020.1097. PMID: 31999307.

Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. 2020. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology*, Epub ahead of print 31 March 2020. DOI: 10.1148/radiol.2020201187.

Steardo L, Steardo L Jr, Zorec R, Verkhatsky A. 2020. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol (Oxf)*, 229(3): e13473. DOI: 10.1111/apha.13473.

Umaphathi T, Kor AC, Venketasubramanian N. 2004. Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Neurol*, 251: 1227-1231. DOI: 10.1007/s00415-004-0519-8.

Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C. 2020. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*, 87: 18-22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.

Xia H, Lazartigues E. 2008. Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: properties and future directions. *J Neurochem*, 107(6): 1482-1494. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2008.

Zhou P, Yang XL, Wang XG. 2020. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579: 270-273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.



SLEEP HYGIENE AND HAPPINESS LEVELS OF UNIVERSITY STUDENTS STUDYING IN HEALTH-RELATED DEPARTMENTS

Hilal PEKMEZCI PURUT^{1*}, Burcu GENC KOSE¹, Baris TURKER¹, Vacide ASIK OZDEMIR², Bahar KEFELI COL³

¹Recep Tayyip Erdoğan University, Vocational School of Health Services, 53000, Rize, Turkey

²Recep Tayyip Erdoğan University, School of Health, 53000, Rize, Turkey


³Recep Tayyip Erdoğan University, Güneysu Vocational School of Physical Therapy and Rehabilitation, 53000, Rize, Turkey


Abstract: This study was planned in a descriptive and cross-sectional design to explore the sleep hygiene and happiness levels of university students studying in health-related departments and associated factors. The sample of the study comprised of 362 registered students at the Vocational School of Health Services between 1 and 30 January 2019, in the fall semester of 2019-2020. The "Descriptive Information Form" including socio-demographic characteristics and habits, the "Sleep Hygiene Index" and the "Oxford Happiness Questionnaire" were used to collect data. SPSS 21.0 program was used in the statistical analysis of the data. Arithmetic mean, standard deviation, minimum, maximum and percentage parameters were used in the distribution of the data. In this study, data were distributed normally, so parametric tests were used for statistical analysis. Student t-test was used for two independent variables and the One Way Anova test was used for more than two independent variables. Pearson correlation analysis was performed to examine the relationships between parameters. The study revealed that 80.9% of the students in the study were female, 62.2% lived in a state dormitory, 78.7% did not smoke, 60.5% slept an average of 6-8 hours a day, and 91.2% had no chronic disease. The mean Sleep Hygiene Index scores of smokers, men, those who studied in the anesthesia program, those stayed in the state dormitory, those who drunk caffeinated beverages after 18:00, those who slept for 8 hours or more, and those who woke up unrefreshed were found to be significantly higher ($P < 0.05$). It was also observed that those who woke up refreshed had a significantly higher level of happiness ($P < 0.05$).


Keywords: Sleep, Sleep hygiene, Happiness, Student


*Corresponding author: Recep Tayyip Erdoğan University, Vocational School of Health Services, 53000, Rize, Turkey


E mail: dteminetatar@gmail.com (E. TATAR ŞATIROĞLU U)

Hilal PEKMEZCI PURUT  <https://orcid.org/0000-0003-2157-4014>

Burcu GENC KOSE  <https://orcid.org/0000-2332-5556-7677>

Baris TURKER,  <https://orcid.org/0000-0001-7045-7573>

Vacide ASIK OZDEMIR  <https://orcid.org/0000-0231-2123-0308>

Bahar KEFELI COL  <https://orcid.org/0000-0002-2862-4451>

Received: January 28, 2021

Accepted: February 12, 2021

Published: May 01, 2021

Cite as: Pekmezci Purut H, Genc Kose B, Turker B, Asik Ozdemir V, Kefeli Col B. 2021. Sleep hygiene and happiness levels of university students studying in health-related departments. *BSJ Health Sci*, 4(2): 129-135.

1. Introduction

Sleep, which is a basic human need that the body recharges itself for a healthy and long life, is related to the components of many biological and psychological structures that control cognitive functions and intracellular mechanisms, mainly the nervous system, and occurs as a result of a series of physiological events that develop simultaneously. Many regions of the brain such as cortical and subcortical play a role in the initiation and maintenance of sleep (Sahin and Aşçıoğlu, 2013). The World Health Organization reports that sleeping takes up one-third of life and is essential for physical, mental, and emotional health. A night of refreshing and quality sleep is required for a healthy and happy life. Sleep duration and quality are important indicators of quality of life (Shellene et al., 2016; Odabaşoğlu et al., 2017). The ideal sleep time for adults is recommended to be 7-9 hours a day (Soleimani et al., 2016; Ozdemir et al., 2015; WHO, 1998).

Sleep is regarded as a significant variable of health that affects an individual's quality of life and well-being (Kline, 2013). All the behaviors such as maintaining regular exercise and sleep/wakefulness program that facilitates falling asleep, preventing smoking, alcohol, and caffeine intake that have negative effects on sleep, avoiding daytime sleepiness and sleep routines are defined as sleep hygiene. The term 'sleep hygiene' was first used by Hauri to advice on improving patients' sleep problems (Hauri, 1977). Sleep hygiene is essential to improve sleep quality (Odabaşoğlu et al., 2017). Sleep hygiene rules and recommendations are presented in Table 1.

The disruption of sleep hygiene, and thus the quality of sleep, causes the individuals' emotions, thoughts, and motivation to deteriorate. The quality of life of the individual is also significantly affected. Quality of life can be expressed as happiness, satisfaction, and harmony. In other words, it includes the evaluation of what the

individual perceives and the satisfaction and happiness she receives from them (Arslan and Fadiloğlu, 2009). Good sleep quality and fewer sleep problems have been associated with happiness and a positive impact on the adult population (Otsuka et al., 2020). Happiness has positive effects on protection from psychological disturbances, interpersonal communication, an increase of self-confidence, problem-solving, effective coping with stress, holistic thinking, and developing creativity skills (Büyüksahin et al., 2016; Ünüvar et al., 2015; Temiz, 2015). The poor quality of sleep of university students studying in the health-related fields causes emotional and behavioral problems, negative mood, increased consumption of cigarettes, alcohol, and caffeine, as well as a decrease in academic success.

Table 1. Original sleep hygiene rules

1. Sleep as much as needed to feel refreshed and healthy during the following day, but not more. Curtailing time in bed a bit seems to solidify sleep; excessively long times in bed seem related to fragmented and shallow sleep.
2. A regular arousal time in the morning seems to strengthen circadian cycling and to finally lead to regular times of sleep onset.
3. A steady daily amount of exercise probably deepens sleep over the long run, but occasional one-shot exercise does not directly influence sleep during the following night.
4. Occasional loud noises (e.g. aircraft flyovers) disturb sleep even in people who do not awaken because of the noises and cannot remember them in the morning.
5. An excessively warm room disturbs sleep.
6. Hunger may disturb sleep. A light bedtime snack (especially warm milk or similar drink) seems to help many individuals sleep.
7. An occasional sleeping pill may be of some benefit, but the chronic use of hypnotics is ineffective at most and detrimental in some insomniacs.
8. Caffeine in the evening disturbs sleep.
9. Alcohol helps tense people to fall asleep fast, but the ensuing sleep is then fragmented.
10. Rather than trying harder and harder to fall asleep during a poor night, switching on the light and doing something else may help the individual who feels angry, frustrated, or tense about being unable to sleep

Poor quality of sleep leads to a decrease in their academic performance, risk-taking, depression, and impaired social relationships (Kloss et al., 2010; Gaultney, 2016). The frequency of sleep problems among university students is reported to be between 19.2% and 57.5% (Feng et al., 2005). University students are particularly vulnerable to sleep disorders due to environmental factors such as reduced parental guidance

and the freedom to choose their bedtime, increased academic stress, and increased time spent studying or extracurricular activities (Collete et al., 2014). It is observed that students sacrifice their sleep time and experience sleep problems, especially because educational programs in health fields are intensive and tiring, and environmental factors such as time spent for learning or extracurricular activities (Al-Kandari et al., 2017; Mayda et al., 2012). Research on university students has shown that poor quality of sleep is significantly associated with physical and psychological illness, as well as poor academic achievement and absenteeism. Members of the profession providing health services to the community must be in complete physical and mental well-being. The healthy lifestyle development and happiness of the students who will become members of this profession in the future and even care for sick/healthy individuals during their studentship period will also reflect on the society they serve and are role models (Collete et al., 2014; Angelika et al., 2012). In this study, it was aimed to determine sleep hygiene and happiness levels of university students studying in the field of health. This study will provide basic data for applications to increase sleep hygiene and happiness levels for students studying in the field of health and will contribute to the literature in this respect.

2. Material and Methods

2.1. Study Universe and Sample

This study was planned in a descriptive and cross-sectional manner to determine the sleep hygiene and happiness levels of students studying in the field of health between January 1-30, 2019. The universe of the study was composed of students (n = 675) enrolled in physiotherapy, elderly care, anesthesia, first and emergency aid, medical laboratory techniques programs in Health Services Vocational School. No sample selection was made in the study. The data were collected by the researcher using face-to-face data collection method from the students (n: 372) who accepted the research and answered the whole questionnaire. Verbal information was given to the students before the research.

2.2. Data Collection Tools

2.2.1. Descriptive information form

The "Descriptive Information Form" developed by the researchers by reviewing the literature includes two sections to reveal the students' demographic characteristics (gender, age, department, grade, place of residence) and habits (smoking, drinking caffeinated beverages after 18:00, total sleep time, waking up refreshed, the presence of chronic disease and falling asleep in class) (Özdemir et al., 2015; Sahin and Aşçıoğlu, 2012; Büyüksahin and Yıldız, 2016; Sahiner, 2017).

2.2.2. The sleep hygiene index (SHI)

The "Sleep Hygiene Index" was developed by Mastin et al. (2006). Its Turkish validity and reliability study was performed by Özdemir et al. (2015). The index includes

13 questions and is rated on a five-point Likert scale (none: 1, rarely: 2, sometimes: 3, often: 4, always: 5). It aims to evaluate the presence of sleep hygiene by questioning how often the participant performs sleep behaviors that constitute sleep hygiene. The scores to be obtained on the scale ranges from 13 to 65, and the higher score indicates poor sleep hygiene (Mastin et al., 2006; Ozdemir et al., 2015).

The items in the "Sleep Hygiene Index" are derived from the diagnostic criteria for inadequate sleep hygiene in the International Classification of Sleep Disorders. The Cronbach alpha value of the Sleep Hygiene Index in this study was calculated as 0.7 and was found valid and reliable.

2.2.3. The oxford happiness questionnaire (OHQ)

The Oxford Happiness Scale was developed by Hills and Argyle (2002) and adapted into Turkish by Doğan and Sapmaz (2012). Created to measure the happiness level of individuals, the questionnaire is a one-dimensional measurement tool with 29 items and 6-point Likert-type (1: Totally disagree, 6: Totally agree). The scale has no cut-off point, and as the score increases, the level of happiness increases. In Doğan's study, the internal consistency coefficient of the scale was found to be 0.91. In this study, the Cronbach alpha coefficient of the Oxford Happiness Scale was 0.7 (Hills and Argyle, 2002; Doğan and Sapmaz, 2012).

2.3. Inclusion Criteria

The research was conducted with the students who attended the associate degree programs of Recep Tayyip Erdoğan University Health Services Vocational School and accepted to participate in the research.

2.4. Data Collection and Analysis

SPSS 21.0 program was used in the statistical analysis of the data. Arithmetic mean, standard deviation, minimum, maximum and percentage parameters were used in the distribution of the data. Histogram, skewness and kurtosis values and One Sample Kolmogorov Smirnov Test were used to determine whether the data were normally distributed. In the present study, data were distributed normally, so parametric tests were used for statistical analysis. Student t-test was used for two independent variables and the One Way Anova test was used for more than two independent variables. As a result of the tests, Tukey test, one of the post hoc test statistics, was used to determine the reason for the significant difference between more than 2 groups. Pearson correlation analysis was performed to examine the relationships between parameters. The results were evaluated at the confidence and significance level at a P < 0.05.

2.5. Ethical Considerations

Written permission was obtained from Recep Tayyip Erdoğan University for the research. (Protocol number: 16890724-900-E441 dated 30.11.2018). Since the use of the human phenomenon in the research requires the protection of individual rights, the condition of "Informed Consent" has been fulfilled as an ethical principle. In

addition, the principle of "Respect for Human Dignity" was also taken into consideration in the study, and the "Privacy Principle" was adhered to by making a statement to the individuals participating in the study that the information about themselves would not be disclosed to others.

3. Results

The results showed that 80.9% of the students were female, 81.5% were between the ages of 16 and 20, 25.7% were trained in anesthesia, 25.7% were in first and emergency aid, 20.4% were in medical laboratory techniques, 19.9% were in physiotherapy, and 8.3% were in elderly care department. Besides, 54.7% of them were 2nd-grade students, 62.2% stayed in a state dormitory, 78.7% did not smoke, 40.9% sometimes drank caffeinated beverages after 18:00, 60.5% slept 6-8 hours a day, 48.9% sometimes woke up refreshed, and 91.2% did not have a chronic disease (Table 2).

Table 2. Descriptive characteristics of students

Descriptive Information		N	%
Gender	Female	293	80.9
	Male	69	19.1
Age	16-20	295	81.5
	20 +	67	18.5
Department	Anesthesia	93	25.7
	First and Emergency Aid	93	25.7
	Medical Laboratory Techniques	74	20.4
	Physiotherapy	72	19.9
	Elderly Care	30	8.3
Grade	1. grade	164	45.3
	2. grade	198	54.7
Place of residence	State dormitory	225	62.2
	Private dormitory	33	9.1
	Student house	30	8.3
	Living with family	74	20.4
Smoking	Evet	77	21.3
	No	285	78.7
Caffeinated beverage consumption after 18:00	Yes	140	38.7
	No	74	20.4
Total hours of sleep	Sometimes	148	40.9
	6 hours ↓	90	24.9
	6-8 hours	219	60.5
Wake up refreshed	8 + hours	53	14.6
	Yes	39	10.8
	No	146	40.3
Chronic disease	Sometimes	177	48.9
	Yes	32	8.8
Total	No	330	91.2
		362	100.0

The comparison of descriptive characteristics of the students and their SHI mean scores are presented in Table 3. SHI scores of smokers compared non-smokers, males compared to females, and those stayed in the state dormitory compared to those stayed with their student

house and family were found to be significantly higher ($P < 0.05$). Besides, those who were educated in the anesthesia department had higher SHI scores than those in the physiotherapy ($P < 0.05$). Those who drank caffeinated beverages after 18:00, those who slept for 8+

hours, and those who did not wake up refreshed also had significantly higher mean SHI scores than the other groups ($P < 0.05$) (Table 3).

Table 3. Comparison of SHI Scores According to the Descriptive information of the Students

Descriptive Information	n	X-SS	t	p	
Gender	Female	293	20.95-6.89	-4.68	0.02 ^{a,&}
	Male	69	23.84-7.29		
Age	16-20	295	21.70-6.90	1.16	0.24 ^a
	20 +	67	20.59-7.67		
Grade	1.grade	164	21.92-7.16	1.04	0.29 ^a
	2.grade	198	21.15-6.96		
Smoking	Yes	77	25.75-6.04	6.26	0.00 ^{a,&}
	No	285	20.35-6.87		
Chronic Disease	Yes	32	23.03-7.79	1.28	0.20 ^a
	No	330	21.35-6.97		
Department	Anesthesia	93	23.12-7.35	3.15	0.014 ^{b,&}
	Physiotherapy	72	19.75-6.20		
	First and Emergency Aid	93	22.23-6.91		
	Medical Laboratory Techniques	74	20.82-7.14		
	Elderly Care	30	20.06-7.25		
Place of residence	State dormitory	225	22.59-6.73	9.83	0.00 ^{b,&}
	Private dormitory	33	19.96-6.39		
	Student chouse	30	23.56-7.05		
	Living with family	74	18.02-7.11		
Caffeinated beverage consumption after 18:00	Yes	140	24.00-7.06	16.50	0.00 ^{b,&}
	No	74	19.02-7.57		
	Sometimes	148	20.37-6.02		
Total hours of sleep	6 hours ↓	90	23.96-6.48	14.35	0.00 ^{b,&}
	6-8 hours	219	19.95-6.50		
	8 +	53	23.71-8.42		
Wake up refreshed	Yes	39	16.79-7.47	23.72	0.00 ^{b,&}
	No	146	24.13-7.00		
	Sometimes	177	20.37-6.14		

&= $P < 0.05$, a= student t-test, b= one-way ANOVA test.

In Table 4, the descriptive information of the students was compared with the Oxford Happiness Questionnaire mean scores, and it was seen that the mean Oxford Happiness Questionnaire scores of those who woke up refreshed were significantly higher than those who did not ($P < 0.05$) (Table 4).

No significant relationship was found between the Oxford Happiness Questionnaire total score and Sleep Hygiene Index total scores in Table 5 ($P < 0.05$).

4. Discussion

In this section, the results of this study conducted to investigate the sleep hygiene and happiness levels of university students studying at health-related departments and the associating factors are discussed with the relevant literature.

In our study, the SHI mean scores of male students were significantly higher than female students, which shows that male students have worse sleep hygiene. Odabaşoğlu et al. (2017) also determined the sleep hygiene of males worse than female ones (Odabaşoğlu et al., 2017). In another study conducted with students studying in the field of health, it was reported that sleep hygiene was

worse in male students and therefore their sleep quality was lower. (Yazdi et al., 2016)

Nicotine in cigarettes causes sleep deprivation during the night, difficulty in falling asleep, and disruption of sleep by acting as a stimulant. Research shows that smokers have lower sleep quality than non-smokers. (Odabaşoğlu et al., 2017; Conway et al., 2008; Stipelman et al., 2013)

Viai-Smitgh et al. (2009) found that the sleep quality of students who smoked was lower in a study with university students (Vail-Smith et al., 2009). Consistent with the literature, in our study the SHI mean scores of the students who smoked were found to be significantly higher. In other words, their sleep hygiene was lower.

In our study, the SHI mean scores of the students studying in the Anesthesia program were significantly higher than those who were educated in the Physiotherapy program, that is, their sleep hygiene was lower. This result may be due to the fact that the curriculum and practices of the students studying in the Anesthesia program are more intensive. In general, due to the intensive and tiring training programs carried out at universities that provide health education, students sacrifice their sleep times, and therefore their sleep quality decreases. (Mayda et al., 2012). Another study

reports that while medical students have better sleep hygiene behaviors than other university students, their sleep quality is lower (Ahrberga et al., 2012; S Al-Kandari et al., 2017). In relevant studies, the sleep quality of students studying in the field of health was found to be poor (Zheng et al., 2008; Ghoreishi et al., 2008).

The SHI mean scores were examined according to students' place of residence, and it was seen that the SHI mean scores of those staying in the student house and state dormitory were significantly higher than those staying with their families.

Table 4. Comparison of students' descriptive information and the Oxford happiness questionnaire scores

Descriptive Information		Oxford Happiness Questionnaire			
		n	X-SS	t	p
Gender	Female	293	96.15-14.01	-0.69	0.49 ^a
	Male	69	97.44-13.91		
Age	16-20	295	95.88-14.15	-1.48	0.13 ^a
	20 +	67	98.68-13.08		
Grade	1. grade	164	95.10-14.12	-1.60	0.11 ^a
	2. grade	198	97.46-13.81		
Smoking	Yes	77	97.11-12.43	0.506	0.506 ^a
	No	285	96.20-14.39		
Chronic Disease	Yes	32	96.84-13.31	0.18	0.85 ^a
	No	330	96.35-14.06		
Department		n	X-SS	F	p
	Anesthesia	93	94.76-14.47	1.04	0.38 ^b
	Physiotherapy	72	95.79-11.37		
	First and Emergency Aid	93	96.52-13.88		
	Medical Laboratory	74	97.25-15.10		
	Techniques	30	100.43-15.48		
Elderly Care	30	100.43-15.48			
Place of residence	State dormitory	225	95.86-14.43	0.32	0.81 ^b
	Private dormitory	33	97.33-16.43		
	Student House	30	97.90-13.85		
	Living with family	74	97.01-11.41		
Caffeinated beverage consumption after 18:00	Yes	140	95.62-13.86	1.40	0.24 ^b
	No	74	98.81-13.80		
	Sometimes	148	95.93-14.15		
Total hours of sleep	6 hours ↓	90	93.54-14.06	2.74	0.065 ^b
	6-8 hours	219	97.62-13.34		
	8 +	53	96.18-15.89		
Wake up refreshed	Yes	39	100.94-16.56	4.94	0.008 ^{b, &}
	No	146	93.92-13.91		
	Sometimes	177	97.44-13.10		

&= P < 0.05, a= student t-test, b= one-way ANOVA test.

Table 5. Correlation between total scores of sleep hygiene and Oxford happiness levels

Sleep Hygiene Index Total Score	Oxford Happiness Questionnaire Total Score	
	P = .26	r = -.05

This result suggests that students staying in student homes and state dormitories have low sleep hygiene because of staying with a large number of people, the decrease in parental guidance during sleep hours, the increase of academic stress, and the effect of environmental factors. In another study conducted with university students, the SHI mean scores of those staying in the state dormitory and private student house were found to be higher (Odabaşoğlu et al., 2017). Our results are consistent with the literature. It is known that consuming caffeinated beverages causes insomnia (Eisendrath et al., 2013). The SHI mean scores of the students who drank caffeinated beverages after 18:00

were found to be significantly higher than those who did not, or sometimes drank. Likewise, another study emphasized that 91.7% of students who consumed coffee had a higher frequency of poor quality of sleep than those who did not (Sarı et al., 2015). However, another study suggested that the consumption of caffeine-containing beverages such as tea and coffee did not affect the sleep quality of university students (Saygılı et al., 2011).

It is known that an ideal amount of sleep for an adult should be an average of 7-8 hours a day (Potter et al., 2009). In our study, those with 8 hour-sleep or more had significantly higher SHI scores than those who slept for 6-8 hours and 4-6 hours, so their sleep hygiene was worse. Consistent with our study, Aysan (2014) stated that the sleep quality of university students with less (4-5 hours) or more (more than 9 hours) sleep time was also worse (Aysan et al., 2015). These results indicate that sleep duration of more than 8-9 hours does not affect sleep quality positively; on the contrary, it may negatively affect sleep hygiene and thus sleep quality.

Many of our students (n=146) woke up unrefreshed, and those waking up unrefreshed and sometimes waking up refreshed had significantly higher SHI scores, which means their sleep hygiene was much worse. When the total scores of sleep hygiene and happiness index were compared, although no significant relationship was found between them, the mean Oxford Happiness Questionnaire scores were found to be significantly higher for those who woke up refreshed than those who did not. This result highlights that those who wake up refreshed have higher sleep quality and are happier. Research cites that students with lower sleep quality may experience problems such as difficulty concentrating, comprehension, school attendance, fatigue, unhappiness, irritability, anxiety, and depression related to school life (Short et al., 2015). Otsuka (2020) argues that a person's happiness level is strongly associated with the prevalence of sleep problems (Otsuka et al., 2020). The decrease in the quality of sleep, which is defined as temporary unconsciousness, which constitutes an average of one-third of our lives, causes negative moods and individuals to be unhappy (Odabaşoğlu et al., 2017). In a study conducted with university students, sleep problems were observed more frequently in students who described their emotional state as unhappy (Sahiner, 2017). Aysan (2014) found that students who did not get up refreshed had worse sleep quality in a study with university students studying in the field of health (Aysan et al., 2014). Karatay (2016) also reported that nursing students who described their academic success as poor had worse quality of sleep. (Karatay et al., 2014) As a result, we can say that students with high sleep quality describe their academic success positively and those who get up refreshed describe themselves as happy.

5. Conclusion

In conclusion, our study, which was carried out to explore the sleep hygiene and happiness of students studying in health-related departments, revealed that sleep hygiene of male students was worse than female students, smoking, consumption of caffeinated beverages after 18:00, staying in a state dormitory, sleeping for 8 hours or more, waking up unrefreshed negatively affected sleep quality by reducing sleep hygiene, and waking up refreshed positively affected happiness.

With these results, it is recommended;

- to raise awareness of the relationship between smoking, alcohol/caffeinated beverage consumption, and sleep hygiene to promote the sleep quality and happiness levels of university students,
- to organize seminars and conferences to raise awareness on the benefits of happiness level on physical and psychological health and the effect of sleep hygiene on sleep quality, and
- to conduct further studies examining the relationship between sleep quality and happiness and academic achievement and to establish databases.

Author Contributions

HPP; initiated the research idea, developed, organized and wrote the manuscript. BGK; supervised the research, suggested the research methods, structured the paper and edited the manuscript. BT; analyzed and interpreted the data. VAO; analyzed and interpreted the data. BKC; manuscript editing.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Limitations

This research was conducted with the students of Recep Tayyip Erdogan University Health Services Vocational School associate degree program. The results of the study are only for this group. It cannot be generalized to all students studying in the field of health.

References

- Ahrberga M, Dreslera S, Niedermaierb A, Steigera L, Genzela. 2012. The interaction between sleep quality and academic performance. *J Psych Res*, 46(12): 1618-1622.
- Al-Kandari S, Alsalem A, Al-Mutairi S, Al-Lumai D, Dawoud A, Moussa M. 2017. Association between sleep hygiene awareness and practice with sleep quality among Kuwait University students. *Sleep Health*, 3(5): 342-345.
- Al-Kandari S. 2017. Association between sleep hygiene awareness and practice with sleep quality among Kuwait University students. *Sleep Health*, (3):342-347
- Angelika AS, Kulesa D, Gulewitsch MD. 2012. Sleep characteristics, sleep problems, and associations of self-efficacy among German university students. *Nat Sci Sleep*, 4: 1-7.
- Arslan S, Fadiloğlu C. 2009. The effect on quality of life of sleep disorders in cancer patient. *J Res Develop Nursing*, 2: 16-27.
- Aysan E, Karaköse S, Zaybak A, Ismailoğlu EG. 2014. Sleep Quality Among Undegraduate Students and Influencing Factors. *Dokuz Eylul Univ Fac Nursing Electronic J*, 7(3):193-198.
- Büyüksahin CG, Yıldız MA. 2016. The mediating role of self-esteem on the relationship between hopelessness and happiness in pedagogy formation students. *Dicle Univ J Ziya Gökalp Fac Edu*, 27: 96-107.
- Conway SG, Roizenblatt SS, Palombini L, et al. 2008. Effect of smoking habits on sleep. *Brazilian. J Med Biol Res*, 41:722-727.
- Curcio G, Ferrara M, Gennaro L. 2006. Sleep loss, learning capacity and academic performance. *Sleep Med Rev*, 10: 323-337.
- Doğan T, Sapmaz F. 2012. Oxford mutluluk ölçeği Türkçe formunun psikometrik özelliklerinin üniversite öğrencilerinde incelenmesi. *Düşünen Adam Psik Nörol Bilim Derg*, (25): 297-304.
- Eisendrath S, Lichtmachr J. Sleep Disorders. 2013. Current Medical Diagnosis and Treatment. In: Queen G, Papadakis M, McPhee S, editors. Lange & Mc Graw Hill, USA, 51rd ed., pp. 1075-1078.
- Feng S, Chen W, Yang Z, et al. 2005. Study on the status and quality of sleep-related influencing factors in medical college students. *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*, 26: 328-331.
- Gaultney JF. 2010. The prevalence of sleep disorders in college students: impact on academic performance. *J Am Coll Health*,

- 59(2): 91-97.
- Ghoreishi A, Aghajani AH. 2008. Sleep quality in Zanjan University medical students. *Tehran Univ Med J*, 66(1):61-7.
- Hauri P. 1977. *Current Concepts: The Sleep Disorders*. The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan.
- Hills P, Argyle M. 2002. The Oxford happiness questionnaire: a compact scale for the measurement of psychological well-being. *Pers Individ Diff*, 33:1073-108.
- Kabrita SC, Hajjar-Muça TA, Duffy JF. 2014. Predictors of poor sleep quality among lebanese university students: association between evening typology, lifestyle behaviors, and sleep habits. *Nature Sci Sleep*, 6: 11-18.
- Karatay G, Gürarlan Baş G, Aldemir H, Akay M, Bayır M, Onaylı E. 2016. Examining the Sleep Habits of Nursing Department Students and the Affective Factors. *HSP*, 3(1): 16-22.
- Kline C. 2013. Sleep quality. In: Gellman MD, Turner JR, editors. *Encyclopedia of behavioral medicine*. Springer, New York, pp. 1809-1812.
- Kloss JD, Nash CO, Horsey SE, Taylor DJ. 2010. The delivery of behavioral sleep medicine to college students. *J Adolesc Health*, 48(6): 553-561.
- Mastin DF, Jeff B, Corwyn R. 2006. Assessment of sleep hygiene using the sleep hygiene index. *J Behav Med*, 29(3): 223-227.
- Mayda AS, Kasap H, Yıldırım C. 2012. 4-5-6. Sınıf tıp fakültesi öğrencilerinde uyku bozukluğu sıklığı. *Düzce Üniv Sağlık Bilim Enst Derg*, (2):8-11.
- Odabaşoğlu MO, Dedeoğlu T, Kasırga Z, Sünbül F. 2017. Sleep hygiene in university students. *Gümüşhane Univ J Health Sci*, 2017(4): 204-212.
- Otsuka Y, Kaneita Y, Itani O, Maki Yoneatsu J, Susumu O, Hideyuki H, Aya K, Yuki K, Yoshimoto H. 2020. The relationship between subjective happiness and sleep problems in Japanese adolescents. *Sleep Med*, 69: 120-126.
- Özdemir PG, Boysan M, Selvi Y, Yıldırım A, Yılmaz E. 2015. Psychometric properties of the Turkish version of the sleep hygiene index in clinical and non-clinical samples. *Comprehen Psyc*, 59: 135-140.
- Potter PA, Perry AG. 2009. *Fundamentals of nursing*. Mosby Year Book, St Louis, Missouri, 6rd ed., pp. 1198- 1227.
- Sahin L, Aşçıoğlu M. 2013. Sleep and regulation of sleep. *J Health Sci*, 22(1): 93-98.
- Sahiner ÖG. 2017. Frequency of insomnia and depression symptoms in Selçuk University students and related factors. PhD Thesis, Selçuk University, Faculty of Medicine, Department of Public Health, Konya.
- Sarı YO, Uner S, Büyükkakuş B, Bostancı OE, Celiköz AH, Budak M. 2015. Sleep quality and some factors affecting sleep quality in the students living in the residence hall of a university. *TAF Preventive Med Bullet*, 14(2): 93-100.
- Saygılı S, Cil AA, Arıkan H, Dereli E. 2011. Sleeping quality and fatigue among university students *Electronic J Vocational Colleges*, 88-94.
- Short MA, Louca M. 2015. Sleep deprivation leads to mood deficits in healthy adolescents. *Sleep Med*, 16(8): 987-93.
- Soleimani F, Motaarefi H, Hasanpour-Dehkordi A. 2016. Effect of sleep hygiene education on sleep quality in hemodialysis patients. *J Clinical Diag Res*, 12(10): 1-4.
- Stipelman BA, Augustson E, McNeel T. 2013. The relationship among smoking, sleep, and chronic rheumatic conditions commonly associated with pain in the national health interview survey. *J Behav Med*, 36(5): 1-8.
- Temiz YE. 2015. Erdeme dönüş psikoloji ve mutluluk yolu. *Sakarya Üniv İlahiyat Fak Derg*, 17: 273-277.
- Ünüvar P, Çalışandemir F, Tagay Ö, Amini F. 2015. Preschool children's perception of happiness (Turkey and Afghanistan sample). *Mehmet Akif Ersoy Univ J Edu Fac*, 34: 1-22.
- Vail-Smith K, Felts WM, Craig C. 2009. Relationship between sleep quality and health risk behaviors in undergraduate college students. *College Student J*, 43: 3.
- World Health Organization. 1998. Worldwide project on sleep and health: Project overview. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/64100/WHO_MSA_MND_98.3.pdf?sequence=1&isAllowed=y (accessed date: December 01, 2020).
- Yazdi Z, Loukazadeh Z, Moghaddam P, Jalilolghad S. 2016. Sleep hygiene practices and their relation to sleep quality in medical students of Qazvin University of Medical Sciences. *J Caring Sci*, 5(2): 153-160.
- Zheng J, Yang L, Chen Q. 2008. Effect of physical exercise on sleep quality in medical students. *Chinese J Pub Health*, 3:12-18.



CLEANING METHODS AND MATERIALS FOR REMOVABLE ORTHODONTIC APPLIANCES: A QUESTIONNAIRE STUDY

Filiz AYDOĞAN AKGÜN^{1*}


¹Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Faculty of Dentistry, Department of Orthodontics, 15030, Burdur, Turkey

Abstract: This study aimed to identify the recommendations of orthodontists practicing in Turkey to their patients regarding the cleaning of removable orthodontic appliances (ROAs) and to analyse whether their advice was promoted by the coronavirus disease of 2019 (COVID-19) pandemic. A questionnaire link was sent via an e-mail to 1018 members of the Turkish Orthodontic Society, including an informative letter about the study. A total of 133 orthodontists answered the questionnaire acceptably. Almost all participants of this study recommended their patients to brush ROAs (94.7%). A majority of orthodontists advised to use a cleaning agent besides brushing. Patients were advised to brush generally two or three times a day and use the cleaning agent less often. A total of 77.4% of the participants stated that the COVID-19 pandemic did not change their recommendations regarding the cleaning of ROAs. A prevalent cleaning method advised by respondents was brushing. Taking into consideration the COVID-19 pandemic, orthodontists in Turkey had better increase prescription of a chemical cleaning agent for ROAs.

Keywords: Brushing, Chemical cleaning, Survey, COVID-19, Removable orthodontic appliances

*Corresponding author: Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Faculty of Dentistry, Department of Orthodontics, 15030, Burdur, Turkey

E mail: filizydn03@gmail.com (F.A. AKGÜN)

Filiz AYDOĞAN AKGÜN  <https://orcid.org/0000-0003-1977-3778>

Received: November 18, 2020

Accepted: February 12, 2021

Published: May 01, 2021

Cite as: Akgün FA. 2021. Cleaning methods and materials for removable orthodontic appliances: a questionnaire study. *BSJ Health Sci*, 4(2): 136-140.

1. Introduction

Removable orthodontic appliances (ROAs) are routinely used in orthodontic practice for simple dental movements and orthopedic treatment, and as a retainer and a space maintainer. They increase the amount of microbial dental plaque due to their large surface areas, retentive parts, porous surface structures, and restriction of the flushing effect of saliva on dental and mucous tissues. Maturation of, and increase in, microbial dental plaque affects intraoral flora. The disruption of the balance in the ecosystem of the oral cavity can lead to caries, periodontal damage, candidiasis, and halitosis (Poklepovic et al., 2013). ROAs that have not been effectively cleaned, especially during the global COVID-19 pandemic, are likely to be an important source of cross-infection for clinicians, technicians, and patients in the dental clinics.

Various mechanical and chemical methods are used for the cleaning of ROAs (Duyck et al., 2016). The mechanical techniques include the use of ultrasonic devices, microwave oven, and brushing (Duyck et al., 2016). As a cheap and easily accessible method, brushing is the most preferred one among mechanical methods. The use of chemical agents is recommended to control bacterial biofilm formation in patients because mechanical methods are insufficient to completely eliminate microorganisms in some critical reactive sites on ROAs (Levrini et al., 2015; Ghazal et al., 2019). Cleaning agents can be classified into several groups according to their

chemical structure and usage areas: (a) chemical disinfectants, (b) enzymes, and (c) household products (Nakamoto et al., 1991; Rueggeberg, 2009; Unlu Sogut, 2013; Kiesow et al., 2016).

Successful cleaning of ROAs depends on the individual compliance of patients and the cleaning recommendations of orthodontists. The absence of a standard protocol for the cleaning of ROAs has led to different opinions among orthodontists all over the world (Fathi et al., 2015). The purpose of this study was to investigate the advice of orthodontists in Turkey to their patients about the cleaning of ROAs and whether their advice was affected by the COVID-19 pandemic.

2. Material and Methods

The survey questions were sent to orthodontists by the Turkish Orthodontic Society (TOD) via an e-mail. A total of 1108 orthodontists were registered at TOD at the time of sending the questionnaire. The survey questions included demographic information of participants (Table 1) and their recommendations to their patients about brushing and using a cleaning agent for ROAs. In addition, whether the recommendations of participants were affected by the COVID-19 pandemic was investigated.

In this questionnaire, the participants were asked to reply 16 questions prepared via Google forms. The participants were given the opportunity to mark more than one option for some questions and asked to

complete the questionnaire by skipping some questions due to their previous answers to some questions (please see supplementary survey).

Table 1. Demographic characteristics of participants

Sex	Percentage
Female	59.4
Male	40.6
Age	
20-30	26.3
31-40	40.6
41-50	19.6
51-60	9.8
>61	3.7
Academic title	
Professor	5.3
Associate Professor	3.8
Assistant Professor/Lecturer	15.8
Orthodontic Specialist Student/Doctoral Student	20.3
Orthodontic Specialist (Orthodontist)	54.1
Retired	0.8
Years of experience	
Less than 5 years	23.3
5-10 years	34.6
10-15 years	11.3
15-20 years	6.0
More than 20 years	24.8
Occupation	
State hospital	8.3
Private	52.6
University	39.1

The questionnaire link was sent to 1108 TOD members via an e-mail. With a reminder e-mail sent after 2 weeks, the total response time of the questionnaire was 2 months. The obtained data were assessed using IBM SPSS 23.0 (IBM Corp., NY, USA). Cross-tabulation and Fisher exact test were used to analyse the relationship between the academic degrees of the participants and their answers to 4th - 11th questions. Additionally, multiple response analysis was used for some questions in which the respondents were allowed to choose more answers to one question. The participants were allowed to mark more than one option for the 12th and 13th questions. Categories with zero frequency were not included in this analysis.

2.1. Ethical Consideration

The study was approved by the Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee of the Burdur Mehmet Akif Ersoy University (03.06.2020-2020/06-GO 2020/141).

3. Results

In this study, the questionnaire was answered acceptably by 133 orthodontists (12%), which comprised 79 women

and 54 men. The average age of the participants in this study was 37.7±10.2 years (Table 1). They included 7 professors, 5 associate professors, 21 assistant professors/lecturers, 27 orthodontic specialist students/doctoral students, 72 orthodontic specialists (orthodontists), and 1 retired orthodontist. Considering the experience in the field of orthodontics, the time elapsed since the beginning of the specialty education was 0-10 years for 59.4% of the participants. Out of all the respondents, 8.3% were state hospital specialists, 52.6% were private practice clinicians, and 39.1% were university academic personnel. The answers given by the participants regarding their recommendations for cleaning ROAs, including brushing and use of cleaning agent, are given in supplementary survey. According to the Cross-tabulation and Fisher exact test, no statistically significant relationship was found between the answers and the academic degree, except for the 10th question ($P < 0.05$) (Table 2).

According to multiple response analysis, all participants in this study, regardless of their academic titles, recommended bleach, liquid soap, commercial solution, commercial agent, and other options at a similar rate. The toothpaste option received different amounts of advice from the participants according to multiple response analysis. Table 2 shows that there were statistically significant differences between the professors and orthodontic specialist students/doctoral students about the toothpaste option. Professors recommended a high rate of the use of toothpaste, while low rates were recommended by orthodontic specialist students/doctoral students. According to multiple response analysis, a similar relationship was found between associate professors and orthodontic specialists among the participants who marked the vinegar option (Table 2).

A majority of participants in this study stated that the COVID-19 pandemic did not cause a change in their advice to their patients regarding the cleaning of ROAs. Additionally, most of the participants reported that they would disinfect the removable orthodontic appliances in their clinics using the materials and methods recommended by the infection committee.

4. Discussion

Methods used for mechanical cleaning of ROAs included brushing and using microwave ovens and ultrasonic devices (Nikawa et al., 1999). The use of microwave ovens has restrictions such as the lack of usage standardization and possible damage to the appliance structure and the presence in certain centers (Klironomos et al., 2015). Ultrasonic devices are similarly found in limited centres and can cause cross-infection (Cruz et al., 2011). The cheapest and most preferred mechanical method is brushing (Eichenauer et al., 2011; Lamas et al., 2016; Tsolakis et al., 2019).

Since mechanical methods are insufficient to completely destroy microorganisms in some critical reactive sites in

ROAs, the use of chemical agents to control microbial biofilm formation in individuals is recommended (Paranhos et al., 2007; Levrini et al., 2015; Ghazal et al., 2019).

The participation rate of this study (12%) was lower than that of similar study performed in Turkey (Yetkiner et al.,

2014). This may be due to the fact that excessive questionnaire participation e-mails were sent via TOD, so rate of the participants might have decreased. The majority of participants in this study were middle-aged, female, and orthodontic specialists (orthodontist).

Table 2. Frequency and percentage distribution of participants' recommendations on the cleaning of ROAs and its association with different academic degrees

	Associate Professor		Assistant Professor/Lecturer		Orthodontic Specialist (Orthodontists)		Professor		Retired		Orthodontic Specialist Student/Doctoral Student		P
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Q 6: Recommendation of brushing													
Yes	5	4.0	21	16.7	68	54.0	7	5.6	1	0.8	24	19.0	.60*
No	0	0.0	0	0.0	4	57.1	0	0.0	0	0.0	3	42.9	
Q 7: Recommendation of an extra brush													
Yes	3	4.2	14	19.4	38	52.8	2	2.8	1	1.4	14	19.4	.59*
No	2	3.7	7	13.0	30	55.6	5	9.3	0	0.0	10	18.5	
Q 8: Recommendation of the softness of the brush													
Soft	1	11.1	1	11.1	5	55.6	1	11.1	0	0.0	1	11.1	.071*
Medium	2	4.8	11	26.2	20	47.6	4	9.5	0	0.0	5	11.9	
Hard	0	0.0	0	0.0	5	83.3	0	0.0	1	16.7	0	0.0	
No comment	2	3.0	8	11.9	37	55.2	2	3.0	0	0.0	18	26.9	
Q 9: Recommendation of the frequency of tooth brushing													
Less than once a day	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	.272*
Once a day	2	5.9	3	8.8	22	64.7	1	2.9	0	0.0	6	17.6	
Twice a day	1	2.9	10	28.6	18	51.4	1	2.9	0	0.0	5	14.3	
Three times a day	2	4.9	4	9.8	22	53.7	2	4.9	1	2.4	10	24.4	
More than three times a day	0	0.0	2	14.3	6	42.9	3	21.4	0	0.0	3	21.4	
Q 10: Recommendation of cleaning agent besides brushing													
Yes	5	5.2	15	15.5	59	60.8	5	5.2	0	0.0	13	13.4	.006*
No	0	0.0	6	20.7	9	31.0	2	6.9	1	3.4	11	37.9	
Q 11: Recommendation of cleaning agent except brushing													
Yes	3	7.1	1	9.1	8	72.7	2	4.8	0	0.0	2	18.2	1.000*
No	0	0.0	0	0.0	4	80.0	0	0.0	0	0.0	1	20.0	
Q 12: Recommendation of types of cleaning agent													
Household bleach	1 ^a	20.0	0	0.0	2 ^a	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	**
Toothpaste	1 ^{a,c,d}	20.0	2 ^{a,b}	13.3	20 ^{a,c,d}	32.8	4 ^c	80.0	0	0.0	1 ^{b,d}	6.7	
Liquid soap	2 ^a	40.0	8 ^a	53.3	35 ^a	57.4	1 ^a	20.0	0	0.0	12 ^a	80.0	
Vinegar	2 ^a	40.0	3 ^{a,b}	20.0	3 ^b	4.9	1 ^{a,b}	20.0	0	0.0	1 ^{a,b}	6.7	
Commercial mouthwash	0	0.0	1 ^a	6.7	5 ^a	8.2	1 ^a	20.0	0	0.0	1 ^a	6.7	
Commercial cleaning tablets	3 ^a	60.0	8 ^a	53.3	44 ^a	72.1	3 ^a	60.0	0	0.0	8 ^a	53.3	
Other	0	0.0	1 ^a	6.7	4 ^a	6.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
Q 13: Recommendation of the frequency of cleaning agent													
Less than once a day	2 ^a	40.0	2 ^a	13.3	11 ^a	18.0	2 ^a	50.0	0	0.0	0	0.0	**
Once a day	2 ^a	40.0	3 ^a	20.0	24 ^a	39.3	0	0.0	0	0.0	6 ^a	37.5	
Twice a day	1 ^a	20.0	7 ^a	46.7	9 ^a	14.8	1 ^a	25.0	0	0.0	5 ^a	31.3	
Three times a day	1 ^a	20.0	1 ^a	6.7	7 ^a	11.5	1 ^a	25.0	0	0.0	5 ^a	31.3	
More than three times a day	0	0.0	0	0.0	2 ^a	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
According to the manufacturers' instructions	1 ^a	20.0	3 ^a	20.0	16 ^a	26.	0	0.0	0	0.0	1 ^a	6.3	

P < 0.05; Q = question; *cross-tabulation with the Fisher exact test; **multiple response analysis. ^{a,b,c,d}A relationship exists between groups indicated by the same letter in a line.

The participants mostly continued their profession as a private practitioner and had less than 10 years of

professional experience. Similar results with the aforementioned data were reported in a questionnaire

study performed on orthodontists in Turkey (Paşaoğlu et al., 2016).

The brushing recommendation rate of orthodontists in Turkey to their patients using ROAs was 94.7%. Similarly, about 99.4% of Greek orthodontists, 84% of Brazilian orthodontists, and 99.8% of German orthodontists advised brushing ROAs to their patients (Eichenauer et al., 2011; Lamas et al., 2016; Tsolakis et al., 2019). The recommendation of brushing in all academic degrees as at high rates and no statically difference demonstrates crystal clear the effectiveness of brushing ($p>0.05$). Further, 57.1% of orthodontists who participated in this study recommended the use of a brush different from their toothbrush. Moreover, 54% of the participants who recommended brushing of ROAs to their patients did not advise about brush stiffness. The proportion of participants who recommended the use of soft brushes for ROAs was 7.3%. The reason may be that ROAs were used for a short time compared with dentures. Herewith, this could be lead ignorance of the potential side effects of brushing on the appliances. Most of the participants advised their patients to brush their appliances two or more times a day. They probably advised their patients to brush their appliances after brushing their teeth. Consequently, the reason for the lack of statistically significant similarity among the participants at all academic degrees on an extra brush recommendation, hardness of brush and frequency of brushing may be the lack of a gold standard stated in the literature on this subject.

Moreover, 76.9% of the participants recommended their patients to use a cleaning agent for cleaning their ROAs besides brushing them. Similarly, a majority of Greek, Brazilian, and German orthodontists proposed brushing and the use of a cleaning agent for cleaning ROAs (Eichenauer et al., 2011; Lamas et al., 2016; Tsolakis et al., 2019). Cleaning agents mostly recommended by orthodontists in Turkey were commercial, removable appliance-cleaning tablets and liquid soap (Please see supplementary survey). Besides brushing, German orthodontists recommended 90% toothpaste, Brazilian orthodontists recommended 74.4% toothpaste, and Greek orthodontists recommended about 70.06% denture cleansers (Eichenauer et al., 2011; Lamas et al., 2016; Tsolakis et al., 2019). The reason of professors' toothpaste recommendation to their patients, who were the most academically experienced group in this study, might be the easy access to toothpaste, as similar to the aforementioned studies. The participants of this study recommended using these cleaning agents mostly once a day. The reason may be that the companies manufacturing commercial removable appliance-cleaning tablets (denture cleansers) often recommend it once a day. However, Greek orthodontists recommended the use of cleaning agents few times a week (Tsolakis et al., 2019).

Further, 77.4% of participants of this study stated that the COVID-19 pandemic did not change the

aforementioned recommendations. Also, 72.2% of the respondents said that they cleaned ROAs with any safe disinfectant available in their clinics before the COVID-19 pandemic, while 56.4% of them said that they would continue in the same manner after the pandemic. In other words, more than half of the participants believed that the efficient cleaning of ROAs was achieved in the clinic. Hygiene of ROAs is important for the systemic and oral health of patients. The cleaning of removable devices is also extremely important for both dental team members and other patients due to the risk of cross-infection. However, still no consensus exists on the cleaning of ROAs for international dental healthcare workers. Further clinical and microbiological investigations are required to determine the ideal cleaning method. After the COVID-19 pandemic, the cleaning of ROAs has become vital. Reliable scientific data are needed to clarify the relationship of unfamiliar COVID infection with dental procedures and treatments.

Including a small population and a limited number of questions could be the limitations of this study. More significant results could be obtained by using a wider population and more questions.

5. Conclusion

In conclusion, the most prescribed cleaning method by orthodontists in Turkey was brushing. In addition, a majority of participants recommended extra cleaning agents complementary to brushing. The COVID-19 pandemic did not cause a difference in Turkish orthodontists' advice to their patients regarding the cleaning of ROAs.

Author Contributions

All tasks have been performed by single author.

Conflict of Interest

The author declares that there is no conflict of interest.

References

- Cruz PC, Andrade IMd, Peracini A, Souza-Gugelmin MCMd, Silva-Lovato CH, Souza RFd, et al. 2011. The effectiveness of chemical denture cleansers and ultrasonic device in biofilm removal from complete dentures. *J Appl Oral Sci*, 19(6): 668-673.
- Duyck J, Vandamme K, Krausch-Hofmann S, Boon L, De Keersmaecker K, Jalon E, et al. 2016. Impact of denture cleaning method and overnight storage condition on denture biofilm mass and composition: a cross-over randomized clinical trial. *PLoS One*, 11(1): e0145837.
- Eichenauer J, Serbesis C, Ruf S. 2011. Cleaning removable orthodontic appliances—a survey. *J. Orofac. Orthop*, 72(5): 389-395.
- Fathi H, Martiny H, Jost-Brinkmann P-G. 2015. Efficacy of cleaning tablets for removable orthodontic appliances. *J. Orofac. Orthop*, 76(2): 143-151.
- Ghazal ARA, Idris G, Hajeer MY, Alawer K, Cannon RD. 2019. Efficacy of removing *Candida albicans* from orthodontic acrylic bases: An in vitro study. *BMC Oral Health*, 19(1): 71.
- Kiesow A, Sarembe S, Pizzey RL, Axe AS, Bradshaw DJ. 2016.

- Material compatibility and antimicrobial activity of consumer products commonly used to clean dentures. *J Prosthet Dent*, 115(2): 189-198.
- Klironomos T, Katsimpali A, Polyzois G. 2015. The effect of microwave disinfection on denture base polymers, liners and teeth: A Basic overview. *Acta Stomatol Croat*, 49(3): 242-253.
- Lamas RRS, Salas MMS, Cenci TP, Corrêa MB, Lund RG. 2016. Removable orthodontic appliances: frequency and cleaning agents used by students and recommended by dentists. *Brazilian J Oral Sci*, 21-26.
- Levrini L, Novara F, Margherini S, Tenconi C, Raspanti M. 2015. Scanning electron microscopy analysis of the growth of dental plaque on the surfaces of removable orthodontic aligners after the use of different cleaning methods. *Clin Cosmet Investig Dent*, 7: 125-131
- Nakamoto K, Tamamoto M, Hamada T. 1991. Evaluation of denture cleansers with and without enzymes against *Candida albicans*. *J Prosthet Dent*, 66(6): 792-795.
- Nikawa H, Hamada T, Yamashiro H, Kumagai H. 1999. A review of in vitro and in vivo methods to evaluate the efficacy of denture cleansers. *Int J Prosthodont*, 12(2): 153-159.
- Paranhos HF, Silva-Lovato CH, Souza RF, Cruz PC, Freitas KM, Peracini A. 2007. Effects of mechanical and chemical methods on denture biofilm accumulation. *J Oral Rehabil*, 34(8): 606-612.
- Pasaoglu A, Aras I, Mert A, Aras A. 2016. Survey on retention protocols among Turkish orthodontists. *Turkish journal of orthodontics*, 29(3): 51.
- Poklepovic T, Worthington HV, Johnson TM, Sambunjak D, Imai P, Clarkson JE, et al. 2013. Interdental brushing for the prevention and control of periodontal diseases and dental caries in adults. *Cochrane Database of Sys Rev*, (12): CD009857.
- Rueggeberg F. 2009. Dental Materials for Complete Dentures. In: Rahn AO, Ivanhoe JR, Plummer KD. *Textbook of Complete Dentures*. PMPH-USA, China, 6 th ed., pp. 7-23.
- Tsolakis AI, Kakali L, Prevezanos P, Bitsanis I, Polyzois G. 2019. Use of Different Cleaning Methods for Removable Orthodontic Appliances: A Questionnaire Study. *Oral Health Prev Dent*, 17: 299-302.
- Unlu Sogut M. 2013. Jermisid ajanlardan katyonik deterjanlar. *J. Exp. Clin. Med*, 30(1s): 75-79.
- Yetkiner E, Mutlu E, Oncag G. 2014. Recent Trends of Turkish Orthodontists; A Survey Study. *Turkiye Klinikleri J Dental Sci*, 20(2): 113-121.



TOTAL KALÇA PROTEZİ UYGULANAN BİREYLERİN TABURCULUK SONRASI YAŞADIKLARI KOMPLİKASYONLARIN BELİRLENMESİ

Ali BALKAN^{1*}, Züleyha SEKİ²

¹Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği ABD, 16100, Ankara, Türkiye

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği ABD, 48040, Muğla, Türkiye

Özet: Bu çalışma Total Kalça Protezi (TKP) uygulanan bireylerin taburculuk sonrası ilk 15 günde gelişen komplikasyonları saptamak amacıyla tanımlayıcı olarak gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı nitelikte yapılan araştırmaya Ege Bölgesinde bir üniversite hastanesi ve özel hastanenin ortopedi ve travmatoloji ve genel cerrahi kliniklerinde TKP ameliyatı uygulanan 100 birey dahil edilmiştir. Araştırmanın verileri literatür bilgileri doğrultusunda geliştirilen veri toplama formu ve komplikasyon değerlendirme formu kullanılarak yapılmıştır. Bu çalışmada TKP uygulanan bireylerin taburculuk sonrası ilk 15 günde gelişen komplikasyonlarına bakıldığında; en fazla %69 ile halsizlik gelişirken, %1 ile en az enfeksiyon gelişimi saptanmıştır. Rutin olarak verilen hemşirelik eğitiminin yetersiz olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0,05$). Bedensel Kütle İndeksi (BKİ) kilolu ve obez olan bireylerin daha fazla TKP ameliyatı geçirdiği ve BKİ'si yüksek olan bireylerde komplikasyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($P < 0,05$). TKP uygulanan bireylerin taburculuk sonrası komplikasyon gelişimi açısından riskli olan ameliyat sonrası ilk 15 günü içeren dönemdeki değerlendirmeler ve komplikasyonların erken dönemde belirlenmesi önem arz etmektedir. Bu dönemin hasta açısından sorunsuz geçirilebilmesi için taburculuk eğitimlerinin planlanması ve hastaların takibinin yapılması önerilmiştir.

Anahtar kelimeler: Total kalça protezi, Hemşirelik eğitimi, Komplikasyon, Taburculuk


Determination of Complications of Patients Undergoing Total Hip Replacement after Discharge


Abstract: The aim of this study was to determine some complications of total hip prosthesis (THP) in the first 15 days after discharge from individual individuals. A descriptive study included 100 individuals who underwent THP surgery in orthopedic and traumatology and general surgery clinics of a university hospital and private hospital in the Aegean Region. The data of the study was made by using data collection form and complication evaluation form which was developed in accordance with the literature. In this study, when the complications developed in the first 15 days after discharge from individuals who underwent THP were evaluated; the most common cause of infection was weakness with 63% and at least 1% infection. It was statistically significant that routine nursing education was insufficient ($P < 0.05$). A statistically significant correlation was found between the development of complications in individuals with a higher body mass index (BMI) who underwent more THP surgeries and individuals who were overweight and obese ($P < 0.05$). Evaluations including the first 15 days postoperatively, which are risky for the development of complications after discharge, and determining early complications are important. In order for this period to be passed smoothly for the patient, planning of discharge trainings and monitoring of the patients were suggested.

Keywords: Total hip prosthesis, Nursing education, Complication, Discharge

*Sorumlu yazar (Corresponding author): Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği ABD, 16100, Ankara, Türkiye

E mail: alibalkann02@gmail.com (A. BALKAN)

Ali BALKAN  <https://orcid.org/0000-0002-3597-7415>

Züleyha SEKİ  <https://orcid.org/0000-0001-5262-2571>

Gönderi: 30 Eylül 2020

Received: September 30, 2020

Kabul: 16 Şubat 2021

Accepted: February 16, 2021

Yayınlanma: 01 Mayıs 2021

Published: May 01, 2021

Cite as: Balkan A, Seki Z. 2021. Determination of complications of patients undergoing total hip replacement after discharge. BSJ Health Sci, 4(2): 141-149.

1. Giriş

İnsan; biyolojik, psikolojik, sosyal ve kültürel bir varlık olarak, birbirleri ile etkileşim içinde olan birçok sistemden meydana gelmiştir (Açıksöz ve Uzun, 2007). Bu sistemlerden herhangi birinde meydana gelen bir aksaklık diğer bir sistemin aktivitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre "Sağlık, yalnızca hastalık ve sakatlığın olmayışı değil, fiziksel, mental ve sosyal açıdan tam bir iyilik hali" olarak tanımlanmaktadır. Günlük yaşam aktivitesini yerine

getiremeyen bir birey Maslow'un temel ihtiyaçlar hiyerarşi tablosunun en alt basamağında yer alan temel fiziksel ihtiyaçlarını karşılayamadığı için sağlıklı bir birey olarak tanımlanamaz (Açıksöz ve Uzun, 2007; Büyükyılmaz ve Aştı, 2009).

Organizmada yer alan sistemlerin sağlıklı olarak işlev görebilmesi ve bireyin gereksinimlerini karşılayabilmesi için hareket fonksiyonunun yeterli olması gerekir. Hareket fonksiyonu, birçok fizyolojik sürecin devamı için de gereklidir ve bu yeteneğin azalması sağlığı olumsuz etkiler. Kas-iskelet sisteminde meydana gelen yapısal



bozulma ve işleyişinde ortaya çıkan anomaliler hareket sistemini doğrudan etkilediği gibi bireylerde anksiyete ve depresyon gibi psikolojik süreci de olumsuz etkilemektedir (Açıksöz ve Uzun, 2007; Büyükyılmaz ve Aştı, 2009; Şener ve ark., 2015; Turhan ve ark., 2019).

Kalça eklemi günün her saatinde yürüme, koşma, merdiven inme ve çıkma, ağırlık kaldırma ve çömelme gibi hareketlerden kaynaklı yükü maruz kalmaktadır. Aynı zamanda yaşlanma ile birlikte osteoartrit, romatoid artrit, femur boynu ve asetabulum kırığı, gelişimsel kalça çıkığı gibi nedenler ile de kalça eklemine yapısal ve işlevsel bozukluklar meydana gelir. Kalça eklemine meydana gelen bu bozulmalar nedeniyle eklem normal fonksiyonunu yapamaz. Şiddetli ağrı ve hareket kısıtlılığı bireylerin yürümesini, uykusunu ve diğer günlük yaşam aktivitelerini etkileyerek, erken dönemde günlük yaşamdan uzak kalmalarına neden olur. Bu sorunu yaşayan bireylerin günlük yaşam aktivitelerini, eklem hareketi kısıtlıklarından ve ağrıdan uzak olarak sağlıklı bir şekilde sürdürmelerini sağlamak ve yaşam kalitelerini yükseltmek amacıyla Total kalça protezi (TKP) ameliyatı uygulanmaktadır (Azboy ve ark., 2017; Miao ve ark., 2017; Reynold ve ark., 2018; Anakwe ve ark., 2011).

Total Kalça Protezi; kalça eklemi oluşturan femur başı (caput femoris) ve asetabulumun (acetabulum) çıkartılarak, yerine yapay bir eklem yerleştirilmesi işlemidir. TKP ameliyatı tüm dünyada özellikle 1960'lı yıllardan bu yana artan bir şekilde uygulanmaktadır. 2015 yılı OECD Sağlık İstatistikleri'ne göre İsviçre (292/100.000 birey), Almanya (283/100.000 birey) ve Avusturya (276/100.000 birey) TKP ameliyatı insidansına sahipken; Türkiye'de bu oran 44/100.000 birey olarak belirlenmiştir (Monaghan ve ark., 2012; Özler ve ark., 2013; Büyükyılmaz ve Özdemir, 2018).

Total kalça protezi cerrahisi sonrası hemşirelik bakımının en temel amacı; ameliyat sonrasında hastanın en üst düzeyde gereksinimlerini karşılayabilmesini sağlamak, oluşabilecek komplikasyonları önlemeye çalışmak ve hastanın mümkün olan en kısa sürede fonksiyonelliğini sağlamasına yardımcı olarak kendi kendine yeterli duruma gelmesine yardımcı olmaktır. Total Kalça Protezi ameliyatı, komplikasyon gelişme riski yüksek olduğu için hastaların iyileşme sürecinde çeşitli sorunlar görülebilmektedir. Bu nedenle komplikasyon gelişimi açısından riskli olan ameliyat sonrası ilk 15 günü içeren erken dönemdeki değerlendirmeler ve komplikasyonların erken dönemde belirlenmesi önem arz etmektedir. Bu dönemin hasta açısından sorunsuz geçirilebilmesi için taburculuk eğitimlerinin planlanması ve hastaların takibi gerekmektedir. Bu nedenle çalışmamızda TKP ameliyatı uygulanan bireylerin ilk 15 günlük dönemdeki takipleri yapılarak gelişen komplikasyonların belirlenmesi amaçlanmıştır. Elde edilecek veriler sonucunda hastalara sunulan taburculuk planlanmasının yeniden gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

2. Materyal ve Yöntem

2.1. Evren ve Örneklem

Tanımlayıcı tipte gerçekleştirilen bu araştırma Muğla ilinde bulunan bir Üniversite Hastanesinin Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği ve Özel bir hastanenin Genel Cerrahi kliniğinde gerekli kurum izinleri alındıktan sonra Ekim 2018-Mayıs 2019 tarihleri arasında yürütülmüştür. Araştırmanın evrenini, Muğla ilinde bulunan üniversite hastanesi ve özel hastanede Ekim 2018-Mayıs 2019 tarihleri arasında TKP ameliyatı olan bütün hastalar oluşturmuştur. Araştırmanın örneklemini, evrenin bilindiği durumunda kullanılan; $n = N \cdot t^2 \cdot p \cdot q / d^2 (N-1) + t^2 \cdot p \cdot q$ formülünden yararlanarak belirlenmiştir. Bu formül sonucunda araştırmanın örneklemini 100 hasta oluşturmuştur. Araştırmaya dahil olma kriterleri "Bilinci açık olmak", "Türkçe okuyup anlayabilmek", "Psikiyatrik problemi bulunmamak" şeklinde belirlenmiştir. Kurum etik kurul tarafından onaylanan çalışmaya katılan bireylere araştırmanın amacı ve içeriği hakkında bilgi verilmiş ve katılımları için yazılı onamları alınmıştır.

2.2. Veri Toplama Araçları

Tanıttıcı Bilgiler Formu, araştırmacı tarafından literatür bilgisi taranarak oluşturulmuş bir formudur. Bu form, TKP ameliyatı olan hastaların bireysel özelliklerini belirlenmek amacı ile hazırlanmıştır. Tanıttıcı Bilgiler Formu; yaş, cinsiyet, boy/kilo, sigara ve alkol kullanma durumu, sağlık güvencesi durumu, kronik hastalık durumu, yaşanan ev ortamı, hastaneye yatış tarihi, ameliyat tarihi, ameliyat yapılan bölge, hastaneden taburculuk tarihi, daha önceden geçirilen ameliyatlara, geçirdiği ameliyatlara ilişkin bilgi verilme durumu, bakıma yardımcı olan kişiler, ameliyattan önce ve taburculuk esnasında eğitim alma durumunu sorgulayan 21 sorudan oluşan bir formdur.

Komplikasyon değerlendirme formu araştırmacı tarafından literatür bilgisi taranarak oluşturulmuş ve 16 soruyu içeren bir formdur. Formda ağrı, enfeksiyon, ateş, kızarıklık, ödem, dislokasyon, bacadakta kısıklık, bacadakta ani ağrı, yara yerinde akıntı kötü koku, akıntı ödem, titreme, halsizlik iştahsızlık, DVT belirtileri ve bacağı hareket ettirmede güçlük sorunları ile ilgili sorular yer almaktadır. Komplikasyon formunda yer almayan sorunlar için "Diğer" seçeneği ile hastalara yaşadıkları sorunları ifade etme olanağı sağlanmıştır.

2.3. Araştırmanın Uygulanması

Araştırmanın dahil edilme kriterlerine uyan, hastalara çalışmanın amacı sözlü olarak anlatılmış ve ardından Hasta Onay Formu imzalatılmıştır. Ayrıca hastalara çalışmaya katılmayı kabul etmiş olsalar bile sorulardan rahatsızlık duymaları halinde ve devam etmek istememeleri durumunda çalışmadan çekilebilecekleri bilgisi de verilmiştir. Daha sonra taburculuk öncesinde, hastalar ile yüz yüze görüşülerek Bireysel Özellikler formu 15 dk. içinde uygulanmıştır.

Hastalar ile ikinci görüşme taburculuktan iki hafta sonra, ilk rutin kontrolleri sırasında gerçekleştirilmiştir. Hastalar kontrole gelmeden önce telefon ile iletişime geçilmiş ve görüşme için randevu saati belirlenmiştir.

Randevu saatinde gelen hastalar ile ortopedi ve travmatoloji polikliniğinde yüz yüze görüşülerek komplikasyon değerlendirme formu uygulanmıştır. Komplikasyon değerlendirme formunu yaklaşık olarak 10 dakika da araştırmacı tarafından doldurulmuştur.

2.4. Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma (min-max) olarak sunulmuştur. İstatistiksel test seçimi için verilerin normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Cinsiyet gruplarına göre yaş ortalamaları karşılaştırması İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (Student's *t* test) ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki oran karşılaştırmaları ve ilişki araştırmaları çapraz tabloda verilerin gözele dağılım varsayımlarına göre Ki-kare test veya Fisher kesin ki-kare test (Fisher exact test) ile değerlendirilmiştir. İstatistik anlamlılık düzeyi $P < 0,05$ olarak kabul edilmiştir (Önder, 2018).

2.5. Etik Beyan

Araştırmanın uygulanabilmesi için Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan izin alınmıştır (tarih: 17.08.2018/ Karar no:131). Araştırmaya katılmayı kabul eden hastalara araştırmanın yapılaş amacı açıklanarak yazılı onam alınmıştır.

3. Bulgular

Araştırmaya katılan bireylerin sosyo-demografik özellikleri incelendiğinde; %54 'ünün (n=54) erkek ve %46'sının (n=46) kadın olduğu görülmektedir. Bireylerin %71'inin (n=71) evli, %50'sinin (n=50) ilköğretim mezunu olduğu, %85'inin (n=85) herhangi bir işte çalışmadığı, %92'sinin (n=92) sosyal güvencesinin olduğu, %27'sinin sigara, %17'sinin alkol kullandığını belirlenmiştir.

Sigara kullanan hastaların sigara kullanma süresi ortalaması $34,81 \pm 6,82$ (25-54) yıl, günlük kullanılan sigara miktarının ortalamasının $11,56 \pm 4,85$ (4-20) olduğu, alkol kullanan hastaların alkol kullanma süresi ortalaması $32,81 \pm 5,15$ (25-40) yıl, alkol kullanma miktarı ortalaması ise $3,81 \pm 1,68$ (1-7) kadeh olarak belirlenmiştir.

Bireylerin %58'inin (n=58) 65 yaş ve altında, yaş ortalamasının $64,74 \pm 6,87$, kadınların yaş ortalamasının $66,00 \pm 6,13$ ve erkeklerin yaş ortalamasının ise $63,67 \pm 7,33$ olduğu, bedensel kütle indeksleri (BKİ) %76'sının (n=76) 25-30 arasında olduğu ve BKİ ortalamasının $27,52 \pm 2,47$ (19,95-35,79) arasında olduğu, %57'sinde (n=57) kronik hastalık olduğu, kronik hastalık türleri %30'unun (n=30) diyabetli olduğu, ameliyat öncesi hastanede yatma süresi ortalamaları $1,41 \pm 1,25$ (0-12) gün, hastanede kalma süresi ortalamalarının ise $7,39 \pm 1,39$ (2-12) gün olduğu belirlenmiştir.

Bireylerin %72'sinin (n=72) ise asansörsüz bir evde yaşadığı, %99'unda (n=99) 1. derece yakınlarının bakıma

yardımcı olduğu, %58'inin (n=58) sol tarafından TKP ameliyatı olduğu, %52'sinin (n=52) daha önce major ya da minor cerrahi girişim geçirdiği, %90,38'nin (n=47) daha önce geçirdiği cerrahi sürecin olumlu deneyimlediği belirlenmiştir.

Bireylerin kalça protezi cerrahisine özgü aldıkları eğitimlere göre dağılımlarına bakıldığında; bireylerin %82'sinin (n=82) ameliyat öncesi hiç kimseden eğitim almadığı, eğitim alan bireylerin %55'inin (n=18) bu eğitimi hemşireden, ameliyat öncesi hemşirelerden eğitim alanların %50'sinin (n=9) bu eğitimi yeterli bulduğu, TKP ameliyatı sonrası taburculuk sırasında bireylerin %75'inin (n=75) hekimden eğitim aldığı, %71'inin (n=71) aldıkları eğitimi yeterli bulduğu belirlenmiştir.

Total kalça protezi ameliyatı geçiren bireylerin taburculuk sonrası ilk 15 günde yaşadıkları komplikasyonlara bakıldığında; bireylerin %69'unda halsizlik, %63'ünde yara yerinde kızarıklık, %59'unda bacakta artan ağrı, %55'inde ateş, %43'ünde iştahsızlık, %27'sinde bacağı hareket ettirmede güçlük, %14'ünde yara yerinde akıntı, %9'unda bacağı yükseltmekle geçmeyen ödem, %5'inde titreme, %4'ünde bacakta kısılma, %2'sinde dislokasyon, yara yerinde kötü koku, DVT belirtileri ve %1 enfeksiyon saptanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. TKP ameliyatı sonrası bireylerde gelişen komplikasyon durumu.

Bireylerin sosyo-demografik özellikleri ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişkiye bakıldığında; medeni durumu bekar olan bireylerde yara yerinde akıntı ($P < 0,003$) ve ateş gelişimi ($P < 0,025$) arasında (Tablo1), Eğitim durumu ilköğretim olan bireyler ile yara yerinde akıntı gelişimi ($P < 0,006$) arasında (Tablo 2), BKİ değeri >25 (şişman ya da obez) bireyler ile bacakta artan ağrı ($P < 0,045$), iştahsızlık ($P < 0,045$) ve bacağı yükseltmekle geçmeyen ödem ($P < 0,049$) gelişimi arasında, kronik hastalığı hipertansiyon olan bireyler ile yara yerinde akıntı gelişimi ($P < 0,035$) (Tablo 3) ve kolesterol olan bireyler ile bacağı yükseltmekle geçmeyen ödem gelişimi ($P < 0,015$) arasında (Tablo 4), asansörsüz evde yaşayan bireyler ile yara yerinde kızarıklık ($P < 0,009$) ve ateş ($P < 0,049$) gelişimi arasında (Tablo 5), daha önce cerrahi girişim geçirme durumu ile yara yerinde akıntı ($P < 0,006$) ve bacağı yükseltmekle geçmeyen ödem ($P < 0,003$) gelişimi arasında (Tablo 6) istatistiksel olarak

anlamli bir iliski saptanirken ameliyat öncesi verilen hemşirelik eğitimi ile komplikasyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir iliski saptanmamıştır (P > 0,05). Taburculuk sırasında eğitimi veren kişiye göre

verilen eğitimi yetersiz bulma arasında anlamlı bir iliski saptanmıştır (P < 0,001). Taburculuk sırasında verilen yetersiz eğitimin hemşirenin verdiği eğitimden kaynaklandığı saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 1. Bireylerde Yara yerinde akıntı ve ateş gelişimi durumları ile medeni durumları arasındaki ilişkiye göre dağılımları

Yara yerinde akıntı	Medeni Durum						P
	Evli		Bekar		Toplam		
	n	%	n	%	n	%	
Var	5	7	9	31	14	14	0,003 ^a
Yok	66	93	20	69	86	86	
Toplam	71	100	29	100	100	100	
Ateş	n	%	n	%	n	%	0,025 ^b
Var	34	47,9	21	72,4	55	55	
Yok	37	52,1	8	27,6	45	45	
Toplam	71	100	29	100	100	100	

A= Fisher exact test, b= Ki-kare test

Tablo 2. Bireylerin yara yerinde akıntı gelişimi ile eğitim durumları arasındaki ilişkiye göre dağılımları (Fisher exact test)

Yara yerinde akıntı	Eğitim Durumu								Toplam	P	
	Okur-Yazar		İlköğretim		Lise		Üniversite ve Üstü				
	n	%	n	%	n	%	n	%			
Var	9	33,3	4	8	0	0	1	14,3	14	14	0,006
Yok	18	66,7	46	92	16	100	6	85,7	86	86	
Toplam	27	100	50	100	16	100	7	100	100	100	

Tablo 3. Bireylerin yara yerinde akıntı gelişimi ile hipertansiyon durumları arasındaki ilişkiye göre dağılımları (Fisher exact test)

Yara yerinde akıntı	Hipertansiyon						P
	Evet		Hayır		Toplam		
	n	%	n	%	n	%	
Var	8	29,6	19	70,4	27	100	0,035
Yok	2	6,7	28	93,3	30	100	

Tablo 4. Bireylerin bacağı yükseltmekle geçmeyen ödem gelişimi ile kolesterol durumları arasındaki ilişkiye göre dağılımları (Fisher exact test)

Bacağı yükseltmekle geçmeyen ödem	Kolesterol						P
	Evet		Hayır		Toplam		
	n	%	n	%	n	%	
Var	4	33,3	8	66,7	12	100	0,015
Yok	2	4,4	43	95,6	45	100	

Tablo 5. Bireylerde yara yerinde kızarıklık ve ateş gelişimi ile yaşanan ev ortamı arasındaki ilişkiye göre dağılımları (Ki-kare test)

Yara yerinde kızarıklık	Yaşanılan Ev Ortamı						P
	Asansörlü		Asansörsüz		Toplam		
	n	%	n	%	n	%	
Var	12	42,9	51	70,8	63	63	0,009
Yok	16	57,1	21	29,2	37	37	
Ateş							
Var	11	39,3	44	61,1	55	55	0,049
Yok	17	60,7	28	38,9	45	45	
Toplam	28	100	72	100	100	100	

Tablo 6. Bireylerde yara yerinde akıntı ve bacağı yükseltmekle geçmeyen ödem gelişme durumları ile daha önce cerrahi girişim geçirme durumları arasındaki ilişkiye göre dağılımları

Yara yerinde akıntı	Daha Önce Cerrahi Girişim Durumu						P
	Evet		Hayır		Toplam		
	n	%	n	%	n	%	
Var	12	23,1	2	4,2	14	14	0,006 ^a
Yok	40	76,9	46	95,8	86	86	
Bacağı yükseltmekle geçmeyen ödem							
Var	9	17,3	0	0	9	9	0,003 ^b
Yok	43	82,7	48	48	91	91	

a= Ki-kare test, b= Fisher exact test

Tablo 7. Bireylere eğitimi veren kişi ile taburculuk sırasında eğitim alma durumu arasındaki ilişkiye göre dağılımları (Fisher exact test)

Eğitimi veren kişi	Taburculuk Sırasında Eğitim Alma Durumu						P
	Yeterli		Yetersiz		Toplam		
	n	%	n	%	n	%	
Hemşire	3	23,1	10	76,9	13	100	0,001
Hekim	56	74,7	19	25,3	75	100	
Her ikisi	12	100	0	0	12	100	

4. Tartışma

Yaşın ilerlemesi ile yaşlanmaya bağlı kemik dokusunun zayıflaması ve kemik yoğunluğunun azalması gibi nedenlerle yaşlı bireylerde TKP ameliyatı geçirmesi daha fazladır. Ancak yaşlı hastalarda dolaşımın yavaşlaması ve kronik hastalığın daha yaygın olması, daha az hareketli yaşam tarzı, sinir iletiminin yavaşlaması nedeniyle ameliyat sonrası komplikasyon gelişmesi daha fazladır. Çalışmamızda yaş ile komplikasyon gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (P > 0,05). Benzer şekilde Klasan et al. (2019), Bakış ve ark. (2014), Uğurlu ve ark. (2012), Dal ve ark. (2012) ve Higuera et al. (2011) yaptıkları çalışmalarda da yaş ve komplikasyon gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu veriler ışığında yaş ortalaması arttıkça komplikasyon gelişme oranını artmadığı, çalışmamızın verilerinin de literatür ile uyumlu olduğu söylenebilir. Singh et al. (2010) yaptığı

çalışmada ise bizim çalışmamızın tersine yaş ile komplikasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (Singh et al., 2010; Higuera ve ark., 2011; Dal ve ark., 2012; Uğurlu ve ark., 2012; Bakış ve ark., 2014; Klasan ve ark., 2019).

Kadınların yaşam sürecinde sık karşılaştığı gebelik, emzirme ve menapoz gibi durumlardan dolayı kemiklerden kalsiyum kullanımı daha fazladır ve kemik yoğunlukları erkeklere göre daha azdır. Bu nedenle kadınların TKP ameliyatı geçirme olasılıkları daha yüksektir. Çalışmamızda ise; TKP ameliyatı olan bireylerin %54'ünün erkek, %46'sının kadın olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda kadın ve erkek cinsiyeti ile komplikasyon gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (P > 0,05). Benzer şekilde Klasan et al. (2019), Bakış ve ark. (2014), Uğurlu ve ark. (2012), Mariconda et al. (2011), Higuera et al. (2011), Singh et al. (2010) yaptıkları çalışmalarda

cinsiyet ile komplikasyon gelişme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Singh et al., 2010; Higuera ve ark., 2011; Mariconda et al., 2011; Uğurlu ve ark., 2012; Bakış ve ark., 2014; Klasan ve ark., 2019).

Şişman ve obez bireylerde yaşlanma süreci ile kemiklerde meydana gelen değişimlerden dolayı BKİ yükseldikçe TKP ameliyatına maruz kalma oranı da artar. Bu bireylerde yağlı dokunun damarlanmasının daha az olmasından dolayı iyileşme için gerekli besin maddelerinin yara bölgesine ulaşması bozulur ve komplikasyon gelişme riski artar. Çalışmamızda; hastaların BKİ 27,52±2,47 bulunmuş, BKİ ile komplikasyon oluşma durumu arasındaki ilişki incelenmiş ve BKİ yükseldikçe (BKİ>25), bacadaki artan ağrı (P = 0,045), iştahsızlık (P = 0,045), bacağı yükseltmekle geçmeyen ödem (P = 0,049) komplikasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken, diğer komplikasyonlar (P > 0,05) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Benzer şekilde; Mclawborn et al. (2017) çalışmasında TKP-BKİ oranları arasında ilişki incelemiş, TKP ameliyatı geçiren hastaların %67' sinin BKİ >25'in üzerinde bulunmuştur. Bu verilerden yola çıkarak obez bireylerin daha fazla TKP ameliyatı geçirdiği söylenebilir. Aynı çalışmada BKİ ile komplikasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Foster et al. (2015) ve Wright et al. (2012) yaptıkları çalışmalarda BKİ yüksek olması ile komplikasyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Deakin et al. (2018) yaptığı çalışmada obez olan hastalar (30<BKİ<40) ile obez olmayan hastalar arasında dislokasyon, DVT, enfeksiyon ve revizyon arasında anlamlı ilişki bulunurken, aşırı obez (40<BKİ) olanlarla obez olmayanlar (BKİ<30) arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızın aksine; Klasan et al. (2019) ve Higuera et al. (2011) yaptıkları çalışmada ise BKİ yüksekliği ile TKP komplikasyonları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Higuera et al., 2011; Wright et al., 2012; Foster et al., 2015; Mclawborn et al., 2017; Deakin et al., 2018; Klasan et al., 2019).

Eğitim düzeninin artması bireylere verilecek olan hemşirelik eğitimin daha kolay anlaşılmasını ve uygulanmasını sağlar. Eğitim düzeyinin artması bireyin kendi bakımının sorumluluğunun almasını ve verilen eğitimin daha verimli olmasını sağlar. Okur-yazar olmayan bireylere sadece sözel eğitim verilebilmektedir. Okur-yazar olan bireylere ise hem sözel hem de diğer eğitim yöntemleri (broşür, dergi vb.) ile eğitimler verilebilir. Bu nedenle sözel ve yazılı materyaller ile eğitim verilen bireylerde daha az komplikasyon gelişmesi beklenir. Çalışmamızda; bireylerin %50'sinin ilköğretim mezunu olduğu saptanmıştır. Eğitim durumu ile komplikasyon gelişme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (P < 0,05). Eğitim durumu ilköğretim olan hastalarda yara yerinde akıntının daha çok geliştiği belirlenmiştir (P = 0,006). Çalışmamızın aksine; Taşdemir ve ark. (2013) ve Soohoo et al. (2010) yaptıkları çalışmada eğitim düzeyi ile

komplikasyon gelişme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Soohoo et al., 2010; Taşdemir ve ark., 2013).

Uzun süre sigara içen bireylerde damarlarda meydana gelen plaklar ve vazokonstriksiyon nedeniyle dokuların yeterince oksijenlenememesi ve trombositlerin agregasyonunun artması nedeniyle küçük damarlarda trombüs oluşumu bireyi hem ameliyat sırasında hem de ameliyat sonrasında komplikasyon gelişimi yönünden riskini artırabilir. Çalışmamızda; bireylerin %27'sinin sigara kullandığı saptanmıştır. Sigara kullanımı ile komplikasyon gelişme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Benzer şekilde Wright et al. (2012) ve Johnsen et al. (2006) yaptığı çalışmalarda da sigara ve alkol kullanımı ile komplikasyon gelişme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Johnsen et al., 2006; Wright et al., 2012).

Bireylerde kronik hastalıkların varlığı ameliyat sırasında ve sonrasında özellikle yara iyileşmesi ve komplikasyon gelişimi açısından önemlidir. TKP ameliyatı olan bireylerin çoğunluğunun yaşlı olması ve kronik hastalığının daha fazla olması nedeniyle hasta bakımının daha iyi yapılması komplikasyonlar gelişmesi bakımından önemlidir. Çalışmamızda; hastaların %57'sinde kronik hastalık olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızın sonucunda hipertansiyon ile yara yerinde akıntı (P = 0,035) ve kolesterol ile bacağı yükseltmekle geçmeyen ödem (P = 0,015) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken (P < 0,05), diğer kronik hastalıklar ile komplikasyon gelişme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (P > 0,05). Benzer şekilde Pedersen et al. (2010) yaptığı çalışmada diyabetik olan hastalar ile diyabetik olmayan hastalar arasında kalça revizyonu ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış, ancak diyabetik olan hastalarda dislokasyon ve derin insizyonel enfeksiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir (Pedersen et al., 2010).

TKP ameliyatı sonrası bireyler yaşamlarının çoğunu evde geçirdikleri için yaşanan ev ortamı bireyler için çok önemlidir. Yaşanılan ev ortamının asansörlü ya da asansörsüz olması bireyin TKP ameliyatı sonrası yaşayacağı komplikasyonları etkileyebilir. Asansörsüz evde yaşayan bireylerin merdiven inip çıkarken yara yerinde yapılacak daha fazla basınç yara yeri iyileşmesi ve komplikasyon gelişmesi bakımından önemlidir. Çalışmamızda bireylerin %72'sinin asansörsüz bir ev ortamında yaşadığı saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda yaşanan ev ortamı ile yara yerinde kızarıklık (P = 0,009) ve ateş (P = 0,049) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken (P < 0,05), yaşanan ev ortamı diğer komplikasyonların gelişiminde etkili olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızın aksine Soohoo et al. (2010) yaptığı çalışmada TKP ameliyatını takiben 90 gün içinde komplikasyon gelişme durumu ile yaşanan ev ortamı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Soohoo et al., 2010).

Hastanede yatış süresinin kısaltılması, hastane kaynaklı enfeksiyonların önlenmesi, sağlık çalışanlarının bakım verme yükünün hafifletilmesi ve hastane giderlerinin azaltılması açısından önemlidir. Günümüzde sağlık teknolojilerindeki gelişmelerden dolayı gününbirlik cerrahilerin sayısı artmıştır ve hastanede kalış sürelerini azaltmıştır. Bu nedenle bireyler en kısa sürede taburcu edilmektedir. Çalışmamızda; hastaların ameliyat öncesi hastanede yatış süresi ortalamaları 1,41±1,25 (0-12) gün olarak belirlenmiştir. Ameliyattan sonra hastanede yatış süresi ortalamaları 7,39±1,39 (2-12) gün olarak bulunmuştur. Bağ ve ark.'nın (2013) yaptığı çalışmada ise hastaların hastanede yatış süreleri ortalama 5,3 gün (min 4, max 11) olarak belirlenmiştir. Dal ve ark.'nın (2012) yaptığı çalışmada hastaların hastanedeki ortalama yatış süresi 11,10 ± 7,63 olarak bulunmuştur. Burç (2012) yaptığı çalışmada ortalama hastanede kalma süresi 13,1 olarak bulunmuştur. Literatürde ortalama yatış süresinin 7,1-14,94 arasında olduğu görülmektedir. Rahme et al. (2008) yaptığı çalışmada ise hastanede yatış süresini 7 günden daha az bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçlarının literatür ile uyumlu olduğu, komplikasyonların hastane kalış süresi içinde gelişmediği, daha çok taburculuk sonrası dönemde geliştiği saptanmıştır (Rahme et al., 2008; Burç, 2012; Dal ve ark., 2012; Bağ ve ark., 2013).

Daha önceden cerrahi girişim geçirme durumu yapılacak ameliyatı olumlu ya da olumsuz etkileyebilir. Daha önce olumsuz bir cerrahi girişim deneyimi geçiren bireyler tekrar aynı şeyleri yaşayacağını düşünüp psikolojik olarak olumsuz etkilenir. Bu nedenle bu bireylere ameliyat öncesi kapsamlı bir taburculuk eğitiminin hemşireler tarafından verilmesi ameliyat öncesi, sırası ve sonrasında oluşabilecek risklerin ve komplikasyonların önlenmesinde yardımcı olabilir. Çalışmamız da hastaların %52'sinin daha önce cerrahi girişim geçirdiği, bu bireylerden %90,38'inin daha önceki cerrahi girişim deneyimini olumlu geçtiğini belirtmiştir. Daha önce geçirilen cerrahi girişim geçirme durumu ile yara yerinde akıntı (P = 0,006) ve bacağı yükseltmekle geçmeyen ödem (P = 0,003) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (P < 0,05) (Tablo 2 ve Tablo 3). Taşdemir ve ark.'nın (2013) yaptığı çalışmada daha önce geçirilen cerrahi girişimle komplikasyon gelişme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Taşdemir ve ark., 2013).

Çalışmamızda hastaların %82'sinin ameliyat öncesi eğitimi almadığı, bireylerin sadece %10'unun hemşireden taburculuk eğitimi aldığı saptanmıştır. Taburculuk aşamasında eğitim alan hastaların kimlerden eğitim aldığı incelendiğinde, hastaların %75'inin (n=75) hekimden, %13'ünün (n=13) hemşireden eğitim aldığı saptanmıştır. Taburculuk sırasında hemşirelerden eğitim alan bireylerin %23,1'i eğitimin yeterli olduğunu ifade ederken, %76,9'u yetersiz olduğunu ifade etmiştir. Taburculuk sırasında hemşireler tarafından verilen eğitimin yetersiz olduğu ve verilen eğitimlerin komplikasyon gelişme durumu arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Dal ve

ark.'nın (2012) yaptığı çalışmada; ameliyata ilişkin bilgi verilme oranının %73,5 olduğu ve bu bilginin %90,9'unun hekim tarafından verildiği, taburculuk sonrası evde dikkat edilecek noktalara ilişkin (evde bakım) bilgi verilme oranının ise %57,1 olduğunu belirtmişlerdir. Açıksöz ve Uzun (2007) yaptığı çalışmada; TKP uygulanan bireylerin %75'i ve onlara bakım verenlerin %52,8'inin taburculuk eğitimi aldığı, taburculuk eğitimi başlığıyla verilen egzersizlere yönelik eğitimin yalnızca bakım veren bireylere verilme oranı %36,8 iken hasta bireylere verilme oranı ise %29,2 olarak belirlemişlerdir. Gürlek ve Yavuz'un (2013) çalışmasında ameliyat öncesi eğitimin (%61,5) hemşire ve hekimler tarafından verildiği, hastalara verilen eğitimin sadece %28'inin hemşire tarafından verildiğini ifade etmiştir. Doğu'nun (2013) çalışmasında ise hastalara taburculuk eğitimlerinin %40,2'sinin hekimler, %19,6'sının hemşireler, %31,4'sinin hemşire ve hekimler tarafından verildiği belirlenmiştir (Açıksöz ve Uzun, 2007; Dal ve ark., 2012; Doğu, 2013; Gürlek ve Yavuz, 2013).

TKP ameliyatı sonrası komplikasyonlardan birisi de bireylerde dislokasyonun görülmesidir. Hastaya ameliyat öncesi ve taburculuk sırasında verilecek hemşirelik eğitimi ile dislokasyon gelişimi önenebilir. Çalışmamızda; hastaların %2'sinde dislokasyon saptanmıştır. Klasan et al. (2019) yaptığı çalışmada dislokasyon oranı %2,2, Rowan et al. (2018) yaptığı çalışmada %1,9, Yıldırım ve ark. (2016) TKP ameliyatı sonucu klinik dönemde hastaların sadece %1'inde, Burç (2012) yaptığı çalışmada taburculuk sonrası erken ya da geç dönemde dislokasyon gelişmediği, Abbas et al. (2012) yaptığı çalışmada %6,5, Soohoo et al. (2010) yaptığı çalışmada %1,4, Lübbecke et al. (2007) yaptığı çalışmada dislokasyon da oranı %1,6 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızın sonuçlarının literatürle uyumlu olduğu görülmektedir (Lübbecke et al., 2007; Soohoo et al., 2010; Abbas et al., 2012; Burç, 2012; Yıldırım ve ark., 2016; Rowan et al., 2018; Klasan et al., 2019).

Cerrahi girişim sonrası enfeksiyon gelişimi geçmişten günümüze kadar devam etmekte olan olumsuz bir durumdur. Yara bakım teknolojilerindeki gelişmeler ve bakım ürünlerindeki çeşitliliğin artması ile enfeksiyon gelişim oranlarında azalma olduğu söylenebilir. Çalışmamızda; hastaların %1'inde (n=1) enfeksiyon saptanmıştır. Klasan et al. (2019) yaptığı çalışmada enfeksiyon gelişme oranını %0,3 olarak, Yıldırım ve ark.'nın (2016) yaptığı çalışmada %0,2 olarak, Bilgen ve ark.'nın (2014) yaptıkları çalışmada %1 olarak, Burç (2012) yaptığı çalışmada hastalarda enfeksiyon gelişmediği, Abbas et al. (2012) yaptığı çalışmada %2 olarak, Soohoo et al. (2010) yaptığı çalışmada %0,70 olarak, Pedersen et al. (2010) yaptığı çalışmada TKP ameliyatından sonra bir yıl içinde görülen enfeksiyon oranı %0,7 olarak, Lübbecke et al. (2007) yaptığı çalışmada enfeksiyon oranı %0,87 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızın sonuçlarının literatürle benzerlik gösterdiği görülmektedir (Lübbecke et al., 2007; Pedersen

et al. 2010; Soohoo et al., 2010; Abbas et al., 2012; Burç, 2012; Bilgen ve ark., 2014; Yıldırım ve ark., 2016; Klasan et al., 2019).

TKP ameliyatı sonrası hastalar ameliyata bağlı hareketsiz bir yaşam tarzı sürdürdüğü için bireylerde DVT gelişme riski yüksektir. Ancak antitrombotik ilaçların kullanılması ve bireye verilecek koruyucu eğitimler ile DVT gelişme riski azaltılabilir ya da önenebilir. Çalışmamızda; hastaların %2'sinde DVT geliştiği saptanmıştır. Benzer olarak Abbas et al. (2012) yaptığı çalışmada DVT gelişme oranını %0,5 olarak, Soohoo et al. (2010) yaptığı çalışmada ise TKP ameliyatını takiben 90 gün içinde DVT gelişme oranı %0,64 olarak belirlenmiştir. Aksine Burç (2012), Bağ ve ark. (2013), Altıntaş ve ark. (2008), Bakış ve ark.'nın (2014) yaptığı çalışmalarda ise hastalarda DVT gelişmediği belirlenmiştir. Çalışmamız sonuçlarının literatürle uyumlu olmadığı ve kısa dönemde karşılaşılan bu oranın çok yüksek olduğu söylenebilir (Altınbaş ve ark., 2008; Soohoo et al., 2010; Abbas et al., 2012; Burç, 2012; Bağ ve ark., 2013; Bakış ve ark., 2014).

TKP ameliyatı sonrası bacakta kısılma cerrahi teknikle ilgili ya da hastaların yeterli düzeyde egzersiz yapmamasından kaynaklanan bir komplikasyondur. Çalışmamızda %4 (n=4) hastada bacakta kısılma olduğu saptanmıştır. Burç'un (2012) yaptığı çalışmada da bizim sonuçlarımız ile uyumlu olarak beş hastada bacakta kısılma olduğu belirtmiştir (Burç, 2012).

5. Sonuç

Sonuç olarak; TKP uygulanan bireylerin taburculuk sonrası yaşadıkları komplikasyonların belirlenmesini olarak araştırdığımız çalışmamızda, en fazla halsizlik komplikasyonu gelişirken en az enfeksiyon komplikasyonu gelişimi saptanmıştır. Sosyo-demografik özellikleri (Eğitim durumu ilköğretim olan, bekar olan, sigara kullanan, kronik hastalığı olan, BKİ değeri>25 (şişman ya da obez) olan, asansörsüz evde yaşayan ve daha önce cerrahi girişim geçiren) ile komplikasyon gelişimi arasında ilişki saptanmıştır. Bireylere ameliyat öncesi ve taburculuk sırasında verilen hemşirelik eğitimin yetersiz olduğu saptanmıştır.

Araştırmadan elde edilen bu sonuçlar doğrultusunda; TKP uygulanan bireylere taburculuk sonrası evde bakımda gerekli bilgi ve beceriyi kazandıracak, iyileşme süreciyle ilgili gerçekçi beklentilere sahip olmalarını sağlayacak resimli hasta eğitim rehberi ve görsel-işitsel araçlarla desteklenen planlı bireyselleştirilmiş eğitimin verilmesi önerilmiştir.

Katkı Oranı Beyanı

Çalışma dizaynı: AB, ZS; literatür taraması: AB; veri toplanması: AB; veri yorumlanması: AB, ZS; makale yazımı: AB, ZS.

Çatışma Beyanı

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

Teşekkür ve Bilgilendirme

Bu makale Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı, yüksek lisans tezinden üretilmiştir.

Kaynaklar

- Abbas K, Murtaza G, Umer M, Rashid H, Qadir I. 2012. Complications of total hip replacement. *J Collage Phys Surg Pakistan*, 22(9): 575-578.
- Açıksöz S, Uzun Ş. 2007. Total kalça protezi uygulanan bireylerin günlük yaşam aktivitelerine yönelik evde bakımda karşılaşılan güçlükler. *CÜ Hemşirelik Yüksekokulu Derg*, 11(1): 8-16.
- Altıntaş F, Gürbüz H, Erdemli B, Atilla B, Ustaoglu RG, Özic U. 2008. Majör ortopedik cerrahilerde venöz tromboemboli profilaksisi: Çok merkezli, prospektif, gözlem çalışması. *Acta Orthop et Traum Turcica*, 42(5): 322-327.
- Anakwe RE, Jenkins PJ, Moran, M. 2011. Predicting dissatisfaction after total hip arthroplasty: A study of 850 patients. *J Arthroplasty*, 26(2): 209-213.
- Azboy İ, Demirtaş A, Uçar BY. 2013. Total kalça artroplastisinde endikasyonlar ve hasta seçimi. *TOTBİD Derg*, 12: 201-206.
- Bağ B, Batman B, Çimeli M, Kılıç A, Lux KM. 2013. Total kalça ve diz artroplastisi cerrahisi sonrası derin ven trombozu profilaksisi: Yeni nesil antikoagülan (rivaroxaban) sonuçları. URL: <http://tip.baskent.edu.tr/kw/upload/464/dosyalar/cg/sempozium/ogrsmpzsnm15/15.S13.pdf> (erişim tarihi: 04.07.2019).
- Bakış M, Sarı S, Cillimoğlu AÖ, Özbey Ö, Uğur B, Oğurlu M. 2014. Majör alt ekstremitte cerrahisinde anestezi türünün postoperatif komplikasyonlara etkisi. *Dicle Tıp Derg*, 41(1): 191-194.
- Bilgen MS, Salar N, Küçükalp A, Eken G. 2014. Revizyon total kalça protezi sonrası komplikasyonlar ve rehabilitasyon. *Türkiye Klinikleri J Orthop Traumatol-Special Topics*, 7(3): 84-90.
- Burç H. 2012. Koksartroz Olgularında total kalça artroplastisi uygulamalarımız (orta dönem sonuçlarımız). *SDÜ Tıp Fak Derg*, 19(1): 150-154.
- Büyükyılmaz F, Aştı T. 2009. Ameliyat Sonrası ağrıda hemşirelik bakımı. *Atatürk Üniv Hemşirelik Yüksekokulu Derg*, 12(2): 84-93.
- Büyükyılmaz F, Özdemir NG. 2018. Total kalça ve diz protezi ile yeni yaşam": Hasta eğitiminde anahtar kavramlar. *İnönü Üniv SHMYO Derg*, 6(2): 86-96.
- Dal Ü, Bulut H, Demir SG. 2012. Cerrahi girişim sonrası hastaların evde yaşadıkları sorunlar. *Bakırköy Tıp Derg*, 8(1): 34-40.
- Deakin AH, Igbinoia AI, Love GJ. 2018. A comparison of outcomes in morbidly obese, obese and non-obese patients undergoing primary total knee and total hip arthroplasty. *The Surgeon*, 16: 40-45.
- Doğu Ö. 2013. Cerrahi girişim planlanan hastaların eğitim gereksinimlerinin karşılanması ve eğitimin hasta bireyin psikolojik hazırlığına etkisi: Sakarya örneği. *Düzce Üniv Sağlık Bil Enst Derg*, 3(3): 10-13.
- Foster SA, Hambright DS, Antoci V, Greene ME, Malchau H, Kwon YM. 2015. Effects of obesity on healthy related quality of life following total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*, 30: 1551-1554.
- Gürlek Ö, Yavuz M. 2013. Cerrahi kliniklerde çalışan hemşirelerin ameliyat öncesi hasta eğitimi uygulama durumları. *Anadolu Hemşirelik Sağlık Bil Derg*, 16(1): 8-15.
- Higuera CA, Elsharkawy K, Klika AK, Brocone M, Barsoum WK. 2011. 2010 Mid-America orthopaedic association physician in training award, Predictors of early adverse outcomes after

- knee and hip arthroplasty in geriatric patients. *Clin Orthop Relat Res*, 469: 1391-1400.
- Johnsen SP, Sorensen HT, Lucht U, Overgaard S, Pedersen AB. 2006. Patient-related predictors of implant failure after primary total hip replacement in the initial, short and long terms. *J Bone Joint Surg (Br)*, 88(10): 1303-1308.
- Klasan A, Neri T, Oberkircher L, Malcherczyk D, Heyse TJ, Blimel C. 2019. Complications after direct anterior versus watson-jones approach in total hip arthroplasty: Results from a matched pair analysis on 1408 patients. *BMC Musculoskeletal Disor*, 20: 77.
- Lübbecke A, Stern R, Garavaglia G, Zurcher L, Hoffmeyer P. 2007. Differences of outcomes of obese women and men undergoing primary total hip arthroplasty. *Arthritis Care Res*, 57(2): 327-334.
- Mariconda M, Galasso O, Costa GG, Recano P, Cerbasi S. 2011. Quality of life and functionality after total hip arthroplasty: A long-term follow-up study. *BMC Musculoskeletal Disor*, 12: 222.
- Mclawhorn AS, Steinhaus ME, Southren DL, Lee YY, Dodwell ER, Figgie MP. 2017. Body mass index class is independently associated with health-related quality of life after primary total hip arthroplasty: An institutional registry- based study. *J Arthroplasty*, 32: 143-149.
- Miao N, Lin P. 2017. A prospective study of joint function and the quality of life of patients undergoing total joint replacement. *Int J Nursing Pract*, 24: e12675:1-8.
- Monaghan B, Grant T, Wayne H, Cusack T. 2012. Functional exercise after total hip replacement (FEARHER) A randomized control trial. *BMC Musculoskeletal Disor*, 13: 237.
- Önder H. 2018. Nonparametric statistical methods used in biological experiments, *BSJ Eng Sci*, 1(1): 1-6.
- Özler T, Uluçay Ç, Kılınçoğlu V. 2013. Kalça protezi sonrası femur kırıkları. *Türkiye Klinikleri J Orthop Traumatol-Special Topics*, 6(2): 11-16.
- Pedersen AB, Mehnert F, Johnsen SP, Sorensen HT. 2010. Risk of a total hip replacement in patients with diabetes mellitus. *The J Bone Joint Surg (Br)*, 92: 7.
- Rahme E, Dasgupta K, Burman M, Yin H, Bernatsky S, Berry G. 2008. Postdischarge thromboprophylaxis and mortality risk after hip or knee replacement surgery. *Canadian Medical Assoc J*, 178(12): 1545-1554.
- Reynolds B, Maister N, Gill S, Waring S, Schoch P, Beattie S. 2018. Identify complications requiring re-operation following primary hip or knee arthroplasty: a consecutive series of 98 patients. *BMC Muscoletal Disor*; 19: 91
- Rowan FE, Benjamin B, Pietrak JR, Haddad FS. 2018. Prevention of dislocation after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*, 33: 1316-1324.
- Singh JA, Vessely MB, Harmsen S, Schleck CD, Melton J, Kurland RL. 2010. A population-based study of trends in the use of total hip and total knee arthroplasty, 1969-2008. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(10): 898-904.
- Sooahoo NF, Farnig E, Lieberman JR, Chambers L, Zingmond DS. 2010. Factors that predict short-term complication rates after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*, 468: 2363-2371.
- Şener N, Korkmaz M, Yılmaz M, Ordu S, Çetin ME. 2015. Kalça kırığı nedeniyle opere edilen hastalarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *Bakırköy Tıp Derg*, 11(3): 103-108.
- Taşdemir A, Erakgün A, Deniz MN, Çertuğ A. 2013. Preoperatif bilgilendirme yapılan hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası anksiyete düzeylerinin state-trait anxiety inventory test ile karşılaştırılması. *Türk J Anaesth Reanim*, 41: 44-49.
- Turhan, B, Usgu G, Usgu S, Çınar MA, Dinler E, Kocamaz D. 2019. Investigation of kinesiophobia, state and trait anxiety levels in patients with lower extremity ligament injury or fracture history. *Turkish J Sports Med*, 54(3): 175-182.
- Uğurlu M, Yılmaz S, Deveci A, Ünlü S, Tunç B, Üstü Y. 2012. The epidemiologic characteristics of patients that underwent surgery for hip fracture. *Türk J Med Sci*, 42(2): 299-305.
- Yıldırım H, Sönmez MM, Uğurlar M. 2016. 55 yaş ve daha genç hastalarda uygulanan total kalça protezinin orta dönem klinik sonuçları. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bült*, 50(1): 52-59.
- Wright EA, Katz JN, Baron JA, Wright J, Malchau H, Mahomed NN. 2012. Risk factors for revision of primary total hip replacement: results from a national case-control study. *National Inst Health Public Access Arthritis Care Res (Hoboken)*, 64(12): 1879-1885.



ANTİVİRAL TEDAVİ ALMADAN SPONTAN İYİLEŞEN ASTİM VE COVID 19 PNÖMONİLİ HASTANIN ÜÇ AYLIK TAKİBİ

İşıl Deniz ALIRAVCI¹, Cemile ÇETİNKAYA², Sevil ALKAN ÇEVİKER^{3*}

¹Manavgat Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, 07600, Manavgat, Antalya, Türkiye

²Manavgat Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz, 07600, Manavgat, Antalya, Türkiye

³Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 17020, Çanakkale, Türkiye

Özet: 2019 yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19), ağır akut solunumsal sendrom koronavirüs (SARS-CoV-2) nedeniyle ortaya çıkmış, ilk kez Çin'in Wuhan eyaletinde bildirildikten sonra tüm dünyaya yayılarak etkisi altına almıştır. Yeni tip koronavirüs hastalığının klinik seyri sırasında baş ağrısı, yorgunluk ve nefes darlığı gibi semptomların yanı sıra ateş ve öksürük en sık görülen şikayetlerdir. Literatürde astımlı hastalarda COVID 19 izlemine ait sınırlı veri bulunmaktadır. Ayrıca günlük hayatımıza yeni giren bu hastalık hakkında dünya çapında rehber düzeyinde yeterli bilgi henüz mevcut değildir. Bu olgu sunumunda; astım ve COVID 19 tanısı olan, antiviral tedavi almamasına rağmen toraks tomografisi sekelsiz olarak iyileşen hastanın üç aylık klinik takibinin sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Astım, COVID 19, Pnömoni


Three Months Follow-Up of a Patient with Asthma and COVID 19 Pneumonia Recovered Spontaneously without Antiviral Treatment

Abstract: 2019 new coronavirus disease (COVID-19) has emerged due to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2), after it was first reported in Wuhan province of China, it spread all over the world. During the clinical course of the new type of coronavirus disease, symptoms can detected such as headache, fatigue and shortness of breath are the most commons, as well as fever and cough. There is limited data in the literature regarding the follow-up of COVID 19 in asthmatic patients. In addition, there is not enough information about this disease, which has recently entered our daily life, at the level of guidance worldwide. In this case report; It is aimed to present a three-month clinical follow-up of the patient who was diagnosed with asthma and COVID 19 and recovered without any sequelae on thoracic tomography despite not receiving antiviral therapy.


Keywords: Asthma, COVID 19, Pneumonia

*Sorumlu yazar (Corresponding author): Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 17020, Çanakkale, Türkiye

E mail: s-ewil@hotmail.com (S. ALKAN ÇEVİKER)

İşıl Deniz ALIRAVCI  <https://orcid.org/0000-0002-4740-1579>

Cemile ÇETİNKAYA  <https://orcid.org/0000-0003-4900-0362>

Sevil ALKAN ÇEVİKER  <https://orcid.org/0000-0003-1944-2477>

Gönderi: 17 Eylül 2020

Received: September 17, 2020

Kabul: 25 Kasım 2020

Accepted: November 25, 2020

Yayınlanma: 01 Mayıs 2020

Published: May 01, 2021

Cite as: Alıravcı İD, Çetinkaya C, Alkan Çeviker S. 2021. Three months follow-up of a patient with asthma and COVID 19 pneumonia recovered spontaneously without antiviral treatment. BSJ Health Sci, 4(2): 150-152.

1. Giriş

2019 yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19), ağır akut solunumsal sendrom koronavirüs (SARS-CoV-2) nedeniyle oluşmuş, ilk kez Çin'in Wuhan eyaletinde bildirildikten sonra tüm dünyaya yayılmasının ardından Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından da pandemi olarak ilan edilmiştir. Ateş ve öksürük en sık rastlanan şikayetler olmakla birlikte baş ağrısı, yorgunluk ve nefes darlığı gibi semptomlar da görülebilir. Virüsten etkilenen hastaların çoğunda hafif, grip benzeri semptomlar görülmektedir (Chen, 2020; Velavan ve Meyer, 2020). COVID-19 pnömonisi tanılı olgumuz ateş, solunum sıkıntısı şikayetleriyle polikliniğimize başvurmuş ve antiviral tedavi almamış olmasına rağmen toraks tomografi bulguları kendiliğinden düzelmiştir.

2. Olgu Sunumu

67 yaşında kadın hasta, 10 Mart 2020 tarihinde göğüs hastalıkları polikliniğine aşırı terleme, ateş şikayetleriyle başvurdu. Şikayetlerinin Şubat ayının son günlerinde başladığı, seyahat öyküsü olmadığı ve ek hastalık olarak 10 yıldır tedavili ve takipli astım hastalığı mevcut olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde ateş 36,7 °C, solunum sayısı 18/dk, SO₂: 98 (oda havası) idi. Solunum sistemi muayenesinde bilateral ara ara ekspiratuar ronküs mevcuttu. Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) "Her iki akciğer apekte sekel değişiklikler, bilateral alt loblarda posterobazal ve laterobazal segmentlerde subplevral buzlu cam alanları mevcuttur" olarak raporlandı. O dönemde yurtdışı temas ve seyahat öyküsü de olmayan hastada COVID-19 pnömonisi düşünülmüdü.

Hastaya moksifloksasin 400 mg tablet 1x1 ve N-Asetilsistein 1200 mg şase 1x1 reçete edildi. Bronkodilatör tedavisine devam edildi.



DSÖ'nün pandemi ilan ettiği ve ilk vakanın ülkemizde görüldüğü 11 Mart 2020 tarihi sonrasında hastanemiz COVID poliklinikleri ve servisleri düzenlendi.

Hasta 20 Nisan 2020 tarihinde hastanemize tekrar başvurdu. Bu dönemki şikayetleri nefes darlığı ve ateş yüksekliği idi. COVID polikliniğinde değerlendirildikten sonra COVID pnömonisi ön tanısıyla servise altı gün süreyle yatırıldı.

21 Nisan 2020 tarihinde alınan nazofarengeal ve orofarengeal sürüntüsü "real-time reverse transcription polymerase chain reaction" (RT-PCR) sonucu negatif olarak sonuçlandı.

Yatış günü çekilen toraks BT'sinde sağ akciğer alt lob posteriorda silik buzlu cam dansitesinde lezyonlar izlendi. Hastanın 10 Mart tarihli tomografisi göz önüne

alındığında antiviral tedavi verilmeden iyileşmekte olan PCR negatif COVID-19 pnömonisi olduğu düşünülerek hidrosiklorokin tablet tedavisi 5 gün süreyle verildi.

20 Nisan 2020 tarihindeki ilk yatış günü çekilen toraks BT'sinin ile 10 Mart 2020 tarihli tomografisi ile karşılaştırıldığında sol akciğerde izlenen konsolidasyon ve buzlu cam alanlarının tamamen gerilediği, sağ akciğerdeki bulgulara belirgin gerileme olduğu görüldü.

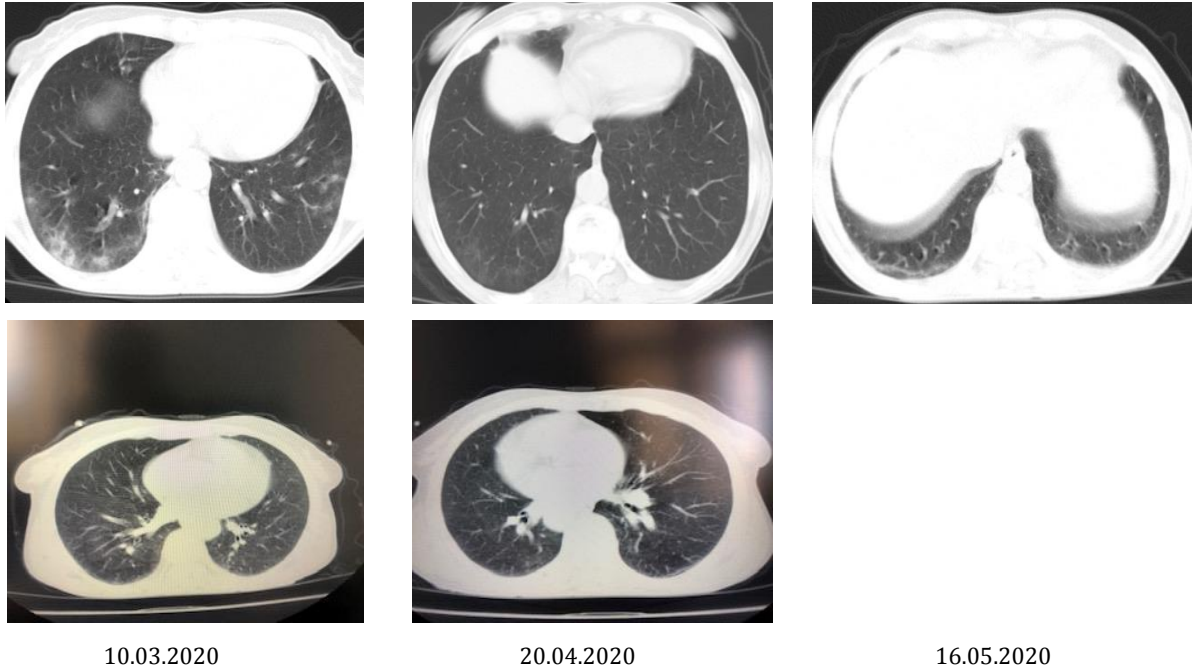
Hastanın kontrollerinde 16 Mayıs 2020 tarihinde bakılan hızlı antikor test sonucu pozitif geldi. 03 Haziran 2020 tarihli bakılan hızlı antikor testi negatifleşmişti.

16 Mayıs 2020 tarihinde Toraks BT de konsolidasyon alanı saptanmadı. Hastanın tarihe göre laboratuvar sonuçları Tablo 1'de ve tarihe göre Toraks BT görüntüleri Şekil 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastanın tarihe göre laboratuvar sonuçları

Tarih	WBC /mm ³	HGB /mm ³	PLT /mm ³	Lenfosit /mm ³	CRP mg/L	Üre mg/dl	Kreatinin mg/dl	AST U/L	ALT U/L	Tedavi	PCR
10.03.20	6410	11.7	336 000	1600	20.8	9	0.6	20	17	M	-
22.04.20	8610	12.6	255 000	1350	4.9	13.8	0.7	29	22	H	Negatif
20.05.20	8240	12.6	259 000	1570	3.9	16.3	0.7	23	22	-	-

M=moksifloksasin, H=hidrosiklorokin, WBC= White Blood Cell (Beyaz kan hücresi), HGB= hemoglobin, PLT= trombosit, CRP= C reaktif protein, AST= Aspartataminotransferaz, ALT= Alaninaminotransferaz, PCR= polymerase chain reaction.



Şekil 1. Hastanın tarihe göre Toraks BT görüntüleri.

2.1. Etik Beyan

İlgili çalışma için Hasta onamı alınmıştır.

3. Tartışma

COVID 19 tedavisinde kullanılan ilaç ve kombinasyonlarının çeşitliliği nedeniyle gerek ülkemizde, gerek dünyada deneyim birikimi ile rehber tedavi şemaları mevcuttur. Hafif ve orta hastalık tablosu varlığında ve risk yok ise; İtalya, Fransa, Hollanda ve İsviçre rehberlerinde tedavi önerisi yoktur (Şener, 2020).

Hafif ve orta hastalık tablosu varlığında ve risk var ise; diğer ülke rehberlerine göre; Lopinavir/ritonavir; atazanavir/ritonavir; Remdesivir; Klorokin; Hidrosiklorokin, Ülkemizde ise TC Sağlık Bakanlığı COVID Rehberi'ne göre ise; Hidrosiklorokin ±Azitromisin± diğer antibiyotikler ve/veya klinik duruma göre + Favipravir önerilmektedir (URL1).

Hafif/orta viralpnömoni hastası; akciğer tutulumunun hastalık tablosuna eşlik ettiği ve toraks BT ile gösterilebildiği tablodur. Bu tip hastalarda akciğer

tutulumu alan olarak yaklaşık <50'nin altında tutulum vardır ve oksijen saturasyonları >%90 (oda havasında) civarındadır. Epidemiyolojik risk kategorisi hastalar için yapılmalıdır. Bu risk kategorisinde 55 yaş üzerinde olmak, altta yatan akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, biyolojik ajan kullanımı, organ nakli hastası, HIV enfeksiyonu gibi risk kategorileri literatürde COVID 19 pnömonisi için hastalığın yaygın seyretmesi açısından riskli durumlar olarak bildirilmiştir (Chen ve ark., 2020a; Chen ve ark., 2020b; Wu ve ark., 2020). Hastaların ilk değerlendirmesini bu kategorilere yapılması önerilir. Elli beş yaş üstünde olup, epidemiyolojik risk kategorisi/ vital bulgular risk kategorisi/ laboratuvar risk kategorilerinden ek bir risk faktörü olmayan hastalarda klinik tablonun hafif seyretmesi olasıdır. Bu hastalarda ayaktan/ yatarak takipte ilaçsız izlem daha akla yatkın görünmektedir. Yaştan bağımsız olarak risk kategorilerinden en az biri var ise hastane şartlarında takip ve ilaç tedavisi başlanması uygundur (Şener, 2020). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) COVID-19 için 65 yaş üstü bireylerin vekronik hastalığı olanlar risk grubunda olduğunu bildirmektedir (Huang ve ark., 2019). Ayrıca orta ila şiddetli astımın COVID-19 için risk grubu olduğu bildirilmektedir (CDC, 2020). Ancak literatürde sınırlı veri olmakla beraber Çin'de yapılan bir çalışmada, astım veya alerjik hastalıkların COVID-19 için risk faktörü olmadığı bildirilmiştir (Sarioğlu, 2020). COVID 19 özellikle Çin litetüründe oldukça az vakada tespit edilmiştir. Bir çalışmada yazarlar bu durumu üç nedenle açıklamıştır. İlk olarak, bazı hastalara yetersiz astım tanısı konmuş olabilir, bu hastalarda farklı immün reaksiyon olabilir, üçüncü olasılık bu hastalığın kronik tedavisinde kullanılan ilaçlar (özellikle inhale kortikosteroidler) COVID-19'a karşı koruyucu veya semptomları hafifletmiş olabilir şeklinde yorumlanmıştır (Huang ve ark., 2019; Halpin ve ark., 2020).

Sunulan hastanın üç aylık klinik takipleri göz önüne alındığında COVID-19 pnömonisini Mart ayında geçirdiği, antiviral tedavi almadan hastanın toraks BT bulgularının bir ay içinde kendiliğinden gerilediği görüldü. Hastanın kan tablosuna bakıldığında COVID-19 pnömonisi olduğu dönemde lenfopenisinin olmadığı, CRP'sinin 20,8 mg/L olduğu, hafif anemi dışında patolojik bir bulgu olmadığı ve ilk muayenesinde terleme dışında bir şikayeti olmadığı görüldü. Hastanemizde COVID-19 pnömonisi ile takip edilen hastalardan biri olan bu olguda hasta yaş, hipertansiyon, astım gibi prognozu kötü etkileyen faktörlerin olmasına rağmen, pnömoni bulguları tedavisiz kendiliğinden gerilemiştir.

10.03.2020 tarihli toraks BT'sinde görülen her iki akciğer altlob posterobazal ve laterobazal segmentlerde, sağ akciğer orta lob media lsegmentte subplevral buzlu cam alanlarının 20.04.2020 tarihli çekilen BT'sinde belirgin azalma izlendiği görülmüştür. 16.05.2020 tarihli tomogtafide yalnızca sağ AC alt lob posterobazalde

subplevral lineer bant izlenmiştir. Diğer bulgular kaybolmuştur. Hastaya hidroksiklorokin tedavisi enfekte olduktan bir ay sonra 5 gün süreyle verilmiş, takiplerinde ateşi ve oksijen saturasyon düşüklüğü hiç olmamış, kan laboratuvar değerlerinde enfekte olduğu dönemde yalnızca CRP değerinde hafif yükseklik görülmüştür. Ayrıca hastanın bakılan hızlı antikor test sonucu bir ay sonrasında negatifleşmiştir.

Sonuç olarak sunulan bu vakada olduğu gibi astım ile COVID 19'un bir arada bulunmasına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Bu nedenle ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir ve planlama: IDA; analiz ve yorum: IDA, CÇ; veri sağlama: IDA, CÇ; yazım: IDA, SAÇ; gözden geçirme ve düzeltme: SAÇ, CÇ. Makalenin son hali tüm yazarlar tarafından incelenmiş ve onaylanmıştır.

Çatışma Beyanı

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

Kaynaklar

- CDCP. 2020. Centers for disease control and prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation summary. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html> (erişim tarihi: 15 Eylül 2020).
- Chen J. 2020. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV – A quick overview and comparison with other emerging viruses. *MicrobesandInfection*, 22(2): 69-71. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.01.004.
- Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H. 2020b. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*, pii: 137244. DOI: 10.1172/JCI137244.
- Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J. 2020a. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 coronavirus pneumonia. *ZhonghuaJie*, 43(0): E005. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005.
- Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. 2020. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med*, 8(5): 436-438.
- Huang K, Yang T, Xu J2019. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study. *Lancet*, 394: 407-418.
- Sarioğlu N. 2020. Asthmaand COVID-19: What do we know? *Tuberk Toraks*, 68(2): 141-147.
- Şener A. 2020. COVID-19 (SARS Cov-2) Tedavisi. *J Biotechnol and Strategic Health Res*, 1 (Özel Sayı): 97-104. URL: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hastat-edavisi.html> (erişim tarihi: 11.09.2020).
- Velavan TP, Meyer CG. 2020. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health*, 25(3): 278-280. DOI: 10.1111/tmi.13383.
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S. 2020. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*, DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.



A CASE REPORT: PROBABLY CONCURRENT NASOGASTRIC TUBE SYNDROME AND CEREBROVASCULAR DISEASE IN A POSTOPERATIVE PATIENT

Emel YILDIZ^{1*}, Özlem ÖNER², Özlem KOÇAK¹, Nadir YILDIRIM³

¹Kütahya Health Sciences University, Evliya Celebi Education and Research Hospital, Department of Anesthesiology, 43040, Kütahya, Turkey

²Dokuz Eylül University, Department of Intensive Care, 35330, İzmir, Turkey


³Kütahya Health Sciences University, Evliya Celebi Education and Research Hospital, Department of Otolaryngology, 43040, Kütahya, Turkey


Abstract: Nasogastric tube syndrome (NTS) is characterized by acute upper airway obstruction due to bilateral vocal cord paralysis. Although NTS is a rare cause of vocal cord paralysis, it has the potential of causing serious morbidities even mortality. We here with present a case of concurrent NTS and cerebrovascular disease patient. 73-year-old male was admitted to our university hospital emergency department with acute respiratory distress and stridor days after his cholecystectomy operation and laryngoscopy showed bilateral vocal cord paralysis. The patient was admitted to the intensive care unit (ICU) and urgent tracheotomy was performed. On the day after his discharge from the hospital, his vocal cord movements fully recovered state. Nasogastric tube syndrome can be considered in patient who complains because of acute upper airway obstruction with nasogastric tube inserted. Thinking NTS early may be reducing the complication rate.


Keywords: Vocal cord paralysis, Bilateral, Brainstem infarction, Nasogastric tube syndrome, Tracheotomy


*Corresponding author: Kütahya Health Sciences University, Evliya Celebi Education and Research Hospital, Department of Anesthesiology, 43040, Kütahya, Turkey

E mail: dremelyldz@gmail.com (E. YILDIZ)

Emel YILDIZ  <https://orcid.org/0000-0003-4493-2099>

Özlem ÖNER  <https://orcid.org/0000-0001-6171-2114>

Özlem KOÇAK  <https://orcid.org/0000-0001-9322-9776>

Nadir YILDIRIM  <https://orcid.org/0000-0002-4916-3885>

Received: October 01, 2020

Accepted: January 06, 2021

Published: May 01, 2021

Cite as: Yıldız E, Öner Ö, Koçak Ö, Yıldırım N. 2021. A case report: probably concurrent nasogastric tube syndrome and cerebrovascular disease in a postoperative patient. BSJ Health Sci, 4(2): 153-155.

1. Introduction

Nasogastric tube syndrome (NTS) was first identified by Iglauer and Molt (1939) in a series of 12 patients in 1939. Although NTS is rare, it may lead to severe respiratory distress requiring emergency airway management in some cases including tracheotomy. To our knowledge, a total of 20 case reports and two reviews of NTS have been published in the medical literature until 2018 (Sofferman et al., 1990). Two of these cases were the results of long intestinal tube (LIT) application and the results of the cases were caused by nasogastric tube (NT) (Sanaka et al., 2004). Thirteen of these cases in the literature were reported to have fully recovered. While there meaning five of them did not survive (Sofferman et al., 1990; Nehru et al., 2003). There meaning five patients' processes could not be described (Apostolakis et al., 2001). If upper airway obstruction occurs in patients with NT or LIT, thinking of NTS would belief saver act. We presented a patient who developed NT Sand cerebrovascular disease (CVD) at the same time and followed up in the intensive care unit (ICU).

2. Case Report

73 year-old male patient was admitted to our emergency department with the complaints of sore throat, acute inspiratory stridor, straining in the intercostal muscles and oxygen failure. The patient had a conscious cooperation and orientation. Glasgow Coma Scales (GCS) 15 and pulse oximetry (SpO₂) were 94%, blood pressure 100/60mmHg.

His breathing difficulty started at previous night and accompanied by vomiting, dysphagia and slurring of speech. The patient had a history of laparoscopic cholecystectomy operation under general anesthesia one week ago. During the operation, a nasogastric tube was inserted and removed 2 days later. The patient was evaluated in the emergency service by an otolaryngologist and anesthesiologist. Direct laryngoscopy revealed that supraglottis was diffusely and mildly edematous and vocal cords were immobile in the midline. The patient was hospitalized in the intensive care unit and 1mg/kg methylprednisolone and 2 mg midazolam was administration. In spite of noninvasive mechanical ventilation to improve oxygenation, respiratory distress persisted and emergency



tracheotomy was performed to maintain airway flow. His vital signs were stable on the following days in the ICU. 2 hours after the patient was admitted to intensive care, her consciousness was asleep, cooperation and orientation were slightly limited, and the GCS was E3M6V1 (tracheotomy status).

Mechanical ventilator support was started. On the first day of treatment, the patient was separated from the mechanical ventilator. The neurological evaluation of the patient did not show any definitive signs of CVD. Hence, slightly pharyngeal reflexes and mild disorientation of the patient along with vocal fold paralysis man dates to rule out a possible CVD. External and central seizures of the lacunar infarction in the left capsule in cranial magnetic resonance imaging (MRI) taken to the patient in the emergency department. Signal enhancement at the flair and T2 sequences in bilateral periventricular and subcortical white matter was consistent with ischemic gliotic lesions. At the level of the right inferior pons and right thalamuslacunary infarctions appeared to be new lesions. The whole cerebrum was found mildly edematous. Echocardiography confirmed mild left cardiac insufficiency (EF: 50%, left ventricular hypertrophy, diastolicdys function, aortic valve calcification). Bilateral carotid Doppler ultrasonography showed that 70% and 48% stenosis of the right and left carotid arteries, respectively. The patient was put on the medical treatment of klopidogrel, acetylsalicylic acid treatments started for the diagnosis of CVH. On the 5th day of the treatment, his general condition was stabilized and he was discharged from ICU to Otorhinolaryngology (ENT) clinic. Within the following weeks, the patient was regularly followed by ENT department with direct laryngoscopy. Laryngoscopy had showed that the edema of the larynx was gradually decreased, and then the movements of right and left vocal cords returned respectively. The patient was decannulated within the 4 weeks. His control MRI showed regression in the cerebraledema. Finally, the patient fully recovered in one month after the onset of NTS and was decannulated. One patient was enrolled in the study and informed consent forms were signed by this patient.

2.1. Ethical Consideration

After fully explaining the purpose of the study to the patient, consent was obtained for the study and case presentation.

3. Results and Discussion

Nasogastric tube syndrome was first described by Sofferinan at 1990 to describe the triad of throat pain, nasogastric intubation, and vocal cord paralysis (Sofferinan et al., 1990). According to our knowledge, there are very few reported cases in the medical literature. Nevertheless, because of the unawareness of this clinical entity, it is believed that there are fewer cases reported than the actualones. Brousseau and Kost (2006) reported that 71% of the NTS cases were men, and 29% of them women. Vielva del Campo et al. (2010)

reported that this syndrome may develop both in children and adults. Brousseau and Kost (2006) also estimate the range of NTS onset from 12th hour of intubation to 2 weeks after extubation. Time to recovery from respiratory symptoms and vocal cords dysfunction has been reported between 1 day to 3 months. Possible mechanism of NTS is as follows; mobile laryngeal tissues rub against the fixed NT. Whilst the patient is supine, the cricoid bone compresses the tube against the supine. Eventually, tonic contraction of the cricopharyngeus muscle pulls the tube against the delicate and thin post-cricoid mucosa. It is believed that these three mechanisms are caused local tissue edema and ulcerationas to result in NTS (Sofferinan et al., 1990; Marcus et al., 2006). The patient presented can be branded as "NTS", because the patient had a synchronous cerebrovascular accident (CVA), and NTS due to the nasogastric tube insertion at a recent cholecystectomy operation he had undergone. Bourossou et al. (2007) have reviewed 33 such cases reported so far and identified two characteristics of this syndrome which also comply with the findings and history of our patient: the paralysis occurs within 12 hours to 2 weeks after the insertion of the tube and vocal cords recovered full motion spontaneously within a period of up to two months. Mild edema of his laryngeal structures also suggested a local cause.

Nayak et al. (2018) published Sofferinan syndrome (nasogastric tube syndrome) developing after nasogastric tube in 2 pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) cases in 2018 (Nayak et al., 2018). The syndrome is largely attributed to the mechanical compression of the tube against posterior laryngeal structures. However, neurological signs and symptoms that our patient displayed such as confusion, vomiting, speech difficulties and sudden onset of the paralysis hinders this explanation. On the other hand, his clinical picture was not consistent of a full scale brainstem stroke, which is usually characterized with contralateral hemiplegia and hemianesthesia along with ipsilateral cranial nevre findings that includes vertigo, nystagmus and oculomotor signs (Singh et al., 2006). Furthermore, it is very uncommon that bilateral vocal cord paralysis constitutes the chief manifestation of a brainstem syndrome, which requires much more massive infarction of the brainstem. Nevertheless, we could not underestimate the role of CVA, he suffered; it was also indicated by brain stem infarction and associated cerebral edema at MRI. Therefore, we speculated that both potential etiologic factors might have contributed to this incident. It is likely that, he had tolerated mild laryngeal edema caused by nasogastric tube, and that was worsened by intervening CVA, which led to circumscribed infarction and edema in the brainstem that resulted in dysfunction of the motor nuclei of both nucleus ambiguous (NX). Considering that the infarction occurred on the right brainstem, the earlier recovery of the ipsilateral vocal cord function with the lessening of

cerebral edema also supports this hypothesis. In our case, the symptoms were presented one week after NT insertion, and a month was required for complete recovery.

If NTS is suspected in a patient, immediate removal of NT or LIT can redress respiratory failure. Nevertheless, if removal of the NT does not remedy respiratory failure, trachea to my will be required. Nehru et al. (2003) reported that 77% of all NTS cases required tracheotomy. Tracheotomy is preferred for long-term endotracheal intubation because the latter may delay the healing of vocal cord function for several months. With regard to the other treatments, parenteral corticosteroids should be used to reduce inflammation and antibiotics should be used to prevent the formation of retro cricoid abscesses. In addition, the patient should stay away from the oral route for a few days with a daily laryngeal examination to monitor changes in arythenoid edema. Additional intravenous fluids or gastrostomy may be required throughout this interval. Tracheotomy was performed in our case.

To prevent the onset of NTS, the adaptation of the placement of the NT or the LIT should be carefully determined. In addition, a narrower pipe diameter should be selected to reduce the pressure that the pipe presses against local structures.

3. Conclusion

In summary, we have reported a very rare but life-threatening case of the NTS induced by NT insertion. NTS should be considered in all patients who present with sore throat, hoarseness and/or shortness of breath following asogastric or gastrointestinal intubation. It is preventable by careful insertion of these tubes. NTS requires rapid treatment such as removal of the tube, tracheotomy when required and close follow-up with bronchoscopy. If the patients are diagnosed early and

treated appropriately, the chances of recovery is good.

Author Contributions

Authors have obtained the necessary data by evaluating our case in detail

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

References

- Apostolakis LW, Funk GF, Urdan LF, Mc Culloch TM, Jeyapalan MM. 2001. The nasogastric tube syndrome: two case reports and review of the literature. *Head Neck*, 23: 59–63.
- Brousseau VJ, Kost KM. 2006. A rare but serious entity: nasogastric tube syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 135: 677–679.
- Iglauer S, Molt WF. 1939. Severe injury to the larynx resulting from the indwelling duodenal tube. *Ann Oto Rhinol Laryngol*, 48: 886–904.
- Marcus EL, Caine Y, Hamdan K, Gross M. 2006. Nasogastric tube syndrome: a life-threatening laryngeal obstruction in a 72-year-old patient. *Age Ageing*, 35: 538-539.
- Nayak G, Virk RS, Singh M, Singh M. 2018. Nasogastric tube syndrome: a diagnostic dilemma. *J Bronchol Interv Pulmonol*, 25(4): 343-345.
- Nehru VIN, Shammari HJA, Jaffer AM. 2003. Nasogastric tube syndrome: the unilateral variant. *Med Princ Pract*, 12: 44–46.
- Sanaka M, Kishida S, Yoritaka A, Sasamura Y, Yamamoto T, Kuyama Y. 2004. Acute upper airway obstruction induced by an indwelling long intestinal tube: attention to the nasogastric tube syndrome. *J Clin Gastroenterol*, 38: 913.
- Singh D, Jagetia A, Sinha S. 2006. Brain stem infarction: a complication of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Neurol India*, 54(3): 325-326.
- Sofferan RA, Haisch CE, Kirchner JA, Hardin NJ. 1990. The nasogastric tube syndrome. *Laryngoscope*, 100: 962-968.
- Vielva del Campo B, Moráis Pérez D, Saldaña Garrido D. 2010. Nasogastric tube syndrome: a case report. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 61: 85-86.



ORTODONTİDE STRİPPİNG UYGULAMALARINA GENEL BAKIŞ

Oğuzhan KALE^{1*}, Alev AKSOY¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, Isparta, 32100, Türkiye

Özet: İnterproksimal mine aşındırması, diğer adıyla stripping, daimi dişlerin interproksimal bölgelerindeki mine dokusunun, dişlere zarar verilmeksizin azaltılması ve anatomik olarak yeniden şekillendirilmesi işlemi olarak tanımlanmaktadır. Bu yaklaşım, çapraşık dişleri seviyelemek, Bolton diş boyutlarındaki uyumsuzluğu düzeltmek için daha fazla alan elde etmek ve düzeltilen diş diziliminin uzun süre korunması amacı ile uygulanmaktadır. Ortodontistler stripping yöntemini kullanarak, diş çekimlerinden kaçınılabilmekte, ark boyunca bulunan yer fazlalıklarını ortadan kaldırabilmekte ve okluzal ilişkileri iyileştirebilmektedir. Ancak ortodontistler bunu çok dikkatli ve diş fizyolojisi ile ilgili prosedürleri göz önünde bulundurarak yapmalıdır. Tedavi süresince doğru bir yol izlenmeli ve kaldırılan mine miktarını ölçebilen araçlardan yararlanmalıdır. Başka bir deyişle, prosedür geri döndürülemez olduğu için oldukça tedbirli davranılmalıdır. Bu derlemenin amacı, minede yapılan stripping işlemi tanımlamak, çeşitli aşındırma teknikleri ve kullanılan materyaller ve strippingin kullanım alanları, avantajları ve dezavantajları hakkında bilgi vermektir.

Anahtar kelimeler: İnterproksimal aşındırma, Ortodonti, Stripping


Overview of Stripping Applications in Orthodontics


Abstract: Interproximal enamel reduction, also known as stripping, is defined as the process of reducing and anatomically reshaping the enamel tissue in the interproximal areas of permanent teeth without damaging the teeth. This approach is applied to level the crowded teeth, in order to obtain more space to correct the size mismatch due to Bolton difference and to preserve the corrected dental alignment for a long time. By using the stripping method, orthodontists can avoid dental extraction to obtain the needed space, remove excess space along the dental arch and improve occlusal relations. However, this procedure should be approached very carefully keeping in mind the dental physiology. During the treatment, a correct course should be followed and they should be made use of the tools they can measure the amount of enamel removed. In other words, the procedure should be approached with caution as it is irreversible. The purpose of this review is to describe the stripping process and to give information about the various reduction techniques and materials used and the usage areas, advantages and disadvantages of stripping.

Keywords: Interproximal reduction, Orthodontic, Stripping

*Sorumlu yazar (Corresponding author): Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, Isparta, 32100, Türkiye

E mail: oguzhankale92@gmail.com (O. KALE)

Oğuzhan KALE  <https://orcid.org/0000-0003-2232-0649>

Alev AKSOY  <https://orcid.org/0000-0003-4605-2896>

Gönderi: 03 Eylül 2020

Received: September 03, 2020

Kabul: 22 Kasım 2020

Accepted: November 22, 2020

Yayınlanma: 01 Mayıs 2021

Published: May 01, 2021

Cite as: Kale O, Aksoy A. 2021. Overview of stripping applications in orthodontics. BSJ Health Sci, 4(2): 156-161.

1. Giriş

Ortodontistler, uzun süredir “çapraşıklık” kavramının etiolojisi, teşhisi ve tedavisi konusunda çalışmalar yapmış ve bu konu ile ilgili birçok görüş bildirmişlerdir. İnterproksimal mine aşındırması, diğer adıyla stripping, daimi dişlerin interproksimal bölgelerindeki mine dokusunun, dişlere zarar verilmeksizin azaltılması ve anatomik olarak yeniden şekillendirilmesi işlemi olarak tanımlanmaktadır (Sheridan, 1989). Bu yaklaşım, çapraşık dişleri seviyelemek, Bolton diş boyutlarındaki uyumsuzluğu düzeltmek için daha fazla alan elde etmek ve düzeltilen diş diziliminin uzun süre korunması amacı ile uygulanmaktadır (Zachrisson ve ark., 2011). Hafif ve orta derecede çapraşıklık vakalarında alternatif bir yöntem olup geri dönüşü olmayan doku kaybına yol açtığından dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır. Bu teknik doğru endikasyon ile kurallara uygun bir şekilde uygulandığında diş ve periodontal dokuların bütünlüğünü koruyarak tedavi hedefine ulaşılmasını sağlamaktadır (Nassif ve ark., 2017).

Bu derlemenin amacı, minede yapılan stripping işlemi tanımlamak, çeşitli aşındırma teknikleri ve kullanılan materyaller ve strippingin kullanım alanları, avantajları ve dezavantajları hakkında bilgi vermektir.

2. Ortodontide Strippinge Tarihsel ve Antropolojik Yaklaşım

İnterproksimal mine aşındırması, ilkel toplumlarda görülen fizyolojik proksimal yüzey aşınmasını taklit eden bir yöntemdir. İlkel insanların dişlerini daha aktif kullandıkları teorisi tartışılmaz bir gerçektir. Antropologlar, ilkel dental ark kalıntılarındaki, genellikle çok az sayıda geniş yüzeyli dişlerin olmadığını bulmuşlardır (Florman ve ark., 2010). Yiyeceklerin çiğnenmesi çok daha zor, genellikle kum ya da kemik gibi aşındırıcı parçacıklar içerdiği ve ilkel insanlar dişlerini kesmek ve parçalamak amacıyla kullandığı için diş aşınması, dar dental arklar ile sonuçlanmıştır. Çok sayıda çalışma interproksimal aşınmayı ele almıştır.



İlk defa, 1944 yılında Ballard (1944), mandibular anterior dişlerde arayüzeylerin aşındırmasını tanıtmıştır. Birkaç yıl sonra, Hudson, metalik striplerle stripping ve ardından cila ve flor uygulama tekniğini tanıtmıştır (Hudson, 1956). Peck ve Peck iyi sıralanmış mandibular kesici dişlerin, çapraşık olanlara göre daha küçük meziodistal ve fasiyolingual boyutları olduğunu belirtmiştir (Peck ve Peck, 1972). 1980'li yıllarda Sheridan (1985) Air-rotor stripping (ARS) tekniğini tanıtmıştır. Zachrisson (2004) ön bölge estetiğini geliştirmek için mine şekillendirmesini önermiştir. Böylece anterior dişler sıralandığında ortaya çıkan siyah üçgen interdental alanlar düzeltilmiş olmaktadır. Labial teknikte Sheridan (1985) ve lingual teknikte Fillion (1993) günümüzde kullanımda olan stripping tekniğinin gelişimine katkıda bulunmuştur.

3. Stripping Uygulamaları İçin Gerekli Koşullar

3.1. Diş Anatomisi

Şekli üçgen olmayan dişler için, minenin köke yakınlığı önemlidir. Dişeti çekilmesi varsa periodontal hastalığın bir göstergesi olabilmektedir ve tedavide göz önünde bulundurulmalıdır. Ek olarak, diş minesinde güvenli bir şekilde stripleme sağlamak için stripping miktarı, mine kalınlığının yarısından fazla olmamalıdır. Araştırmacıların bu konu ile ilgili yaptıkları çalışmalar şunu göstermiştir (Fillion, 1993);

- Dişlerin kronlarını kaplayan mine tabakası tüm dişlerde ve yüzeylerde 1 mm kalınlığında değildir, kaninlerin distal yüzeyinde kalınlık fazladır.
- Mezial mine, distal mine ile karşılaştırıldığında biraz daha az kalınlıktadır.
- Mine kalınlığı ile diş boyutu arasında bir ilişki yoktur (Fillion, 1993).

3.2. Oral Hijyen

Oral estetik talepler günümüzde artmakta olup, özellikle yetişkin hastalar arasında dişsel çapraşıklık düzeltilmesi sıklıkla gündeme gelmektedir. Çapraşıklığın düzeltilmesi estetiğin yanında, ağız hijyeni ve diş eti sağlığını korumayı da zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte, Radlanski ve ark. (1988)'a göre, stripping yapılan mine yüzeyi pürüzlendirildiğinden daha fazla plak birikimine sebep olmaktadır. Ortodontik tedavi sırasında demineralizasyon insidansını azaltmaya yönelik yaklaşımlar, sıkı oral hijyen rejimleri ile plak miktarının azaltılmasını ve mineye remineralizasyon ajanlarının uygulanması ile minenin duyarlılığının azaltılmasını içermektedir (Bonetti ve ark., 2014).

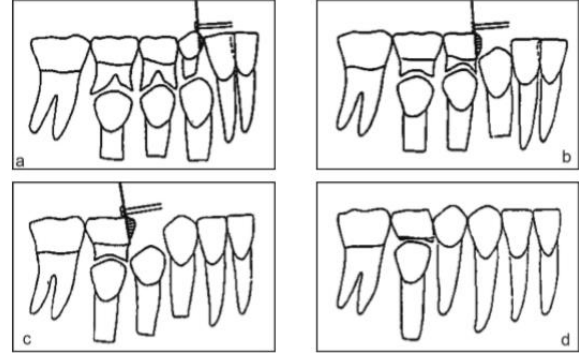
4. Stripping Uygulamasının Endikasyonları

4.1. Çapraşıklık/Retansiyon Sonrası Dönemde Tekrarlayan Çapraşıklığın Düzeltilmesi

Genel olarak 5-6 mm'yi geçmeyen çapraşıklıklar interproksimal stripping için ideal aday olabilmektedirler. Yapılan çalışmalar boyut uyumsuzluklarında 4 ile 8 mm'lik çapraşıklıkların

giderilmesi için ideal bir teknik olduğu bildirilmiştir (Rossouw ve Tortorella, 1992).

Van Der Linden, diş hekimlerinin, bazı süt dişlerin aşındırılmasıyla oluşan boşluklardan yararlanarak ön dişlerin seviyelenme koşullarını iyileştirebileceğini ya da oluşabilecek çapraşıklıkların önüne geçebileceğini öne sürmüştür (Van Der Linden, 1975). Stripping yapılan süt dişleri için bir görsel Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. Stripping yapılan süt dişleri (Frindel, 2010).

Her bir yüzeyde aşındırılması gereken maksimum proksimal mine kalınlığı değerleri, üst kesici dişlerde 0,3 mm (Harris ve Hicks, 1998), alt kesici dişlerde 0,2 mm (Gillings ve Buonocore, 1961) üst ve alt kanin dişlerde 0,3 mm, premolarlarda 0,3 mm ve molar dişlerde 0,4 mm olmalı, aşındırma miktarı bu değerleri geçmemelidir (Smith ve ark., 2006). Alt diş dizisinde yer kazanma olanakları son derece sınırlıdır. Alt diş dizisinde çapraşıklık gidermek için kesicilerin belirli miktardan fazla protrüzyonu, bu dişlerin kemik üzerinde dengesiz yerleşmesine ve mental kas içine fazla itilmesine neden olmaktadır. Oldukça aktif bir kas olan ve her ağız fonksiyonu esnasında alt kesiciler üzerine lingual yönde kuvvet uygulayan mental kas, dengesiz konumda dizilmiş olan dişlerin geriye dönmesi ve çapraşıklığın nüks etmesine yol açmaktadır. Alt kaninler arası bölgede, tedavi sonunda stripping yapılması ile diş kavisinin ön bölgesinde yaklaşık 3 mm kadar yer kazanılabilmektedir. Kazanılan bu yer, aşırı protrüze alt kesicilerin kemik üzerinde daha dengeli konumda yerleşmeleri, yani retraksiyonları için kullanılmaktadır. Yani stripping, dişleri kemik üzerinde dengeli bir konuma kavuşturmak ve pekiştirmenin stabilitesini sağlamak için kullanılan "alternatif" bir yer kazanma yöntemidir (Van Der Linden, 1975).

Retansiyon sonrası dönemde, özellikle kesici dişler bölgesinde hafif çapraşıklıklar görülebilmektedir. Bu vakalarda, ön dişlerdeki düzensizlik interproksimal mine aşındırması ve hareketli aparey kullanılması ile düzeltilebilmektedir (Germec ve Ugur-Taner, 2008).

4.2. Diş Boyutlarındaki Uyumsuzluklar (Bolton Uyumsuzlukları)

Birçok ortodonti hastasında, Bolton diş boyut uyumsuzluğu mevcuttur. Bu nedenle, tedavinin son aşamasında okluzal temaslarda sagittal veya transversal yönde uyumsuzluklar gözlenebilmektedir. Bu durum,

dişte doku fazlalığı tespit edilen bölgelerde interproksimal temaslardan aşındırma yapılarak giderilebilmektedir (Zachrisson ve ark., 2011).

Bolton uyumsuzluğu anterior oran (ortalama %77,2 ± 1,65; aralık %74,5-80,4) ve posterior oran (ortalama %91,3 ± 1,9; aralık %87,5 - 94,8) olmak üzere mandibular ve maksiller dişlerin meziodistal diş boyutları arasındaki farktır. İnterproksimal stripping bu oranı düzeltmek, oklüzyon ve düzgün bir dizilimin sağlandığı diş dizileri oluşturmak için kullanılmaktadır (Rossouw ve Tortorella, 2003).

4.3. Estetik

Özellikle lateral diş eksikliği olgularında, kanin dişlere lateral formu verilmesi estetik açıdan gereklidir (Kokich ve Kinzer, 2005). Buna benzer olarak, kanin dişlerin ark üzerinde bulunması gereken konumda olmadığı durumlarda, birinci premolarlara kanin formu verilebilmektedir. (Zachrisson, 1978). Çoğu olguda kanin dişin labial, insizal, palatinal ve proksimal yüzeylerinden mölleme yapılarak ve işleme beyazlatma da eklenerek kabul edilebilir estetik sonuçlar elde edilebilmektedir (Kokich ve Kinzer, 2005).

4.4. Gingival Konturun ve Siyah Üçgen İnterdental Boşluk Alanların Düzeltilmesi

Stripping aynı zamanda interdental siyah üçgenlerin ortadan kaldırılması için de endikedir. Bu alanlar, kemik kaybı veya okluzal kontakt noktalarının kaybindan kaynaklanabilmektedir ve farklı açılardaki kökler de bu alanların oluşmasına eşlik edebilmektedir. Bu alanları düzeltmek için ortodontist, dişleri stripping ile yeniden şekillendirerek temas noktasını diş eti ile birlikte hareket ettirmelidir. İnterproksimal mine aşındırması ile temas noktaları daha gingivale kaydırılarak düzelleme sağlanabilir. Bu üçgenler genellikle, periodontal sağlığı iyi olmayan, uzun süreli ortodontik tedavi gören erişkin hastalarda görülmektedir (Philippe, 1989).

Bu nedenle, ortodontistlerin, bu tip hastalarda değişen yüz yapılarının ve interinsizal açığı yansıtan dudakların serbest sınırlarının yaşlanma ile birlikte açılmakta olduğunu ve sürekli incelmeye devam ettiğini unutmamaları gerektiği vurgulanmıştır (Cretot, 1991).

4.5. Spee Eğrisinin Düzeltilmesi Gereken Vakalar

Spee eğrisinin aşırı derin olduğu vakalarda, eğrinin düzeltilmesi için yer kazanılmasına ihtiyaç vardır. Bu yer, interproksimal mine aşındırması ile sağlanabilmektedir (Jadhav ve ark., 2011).

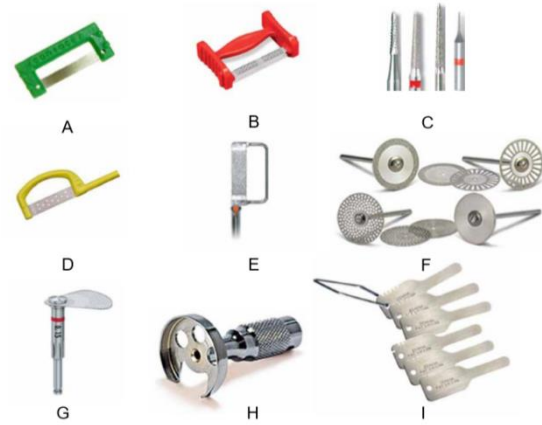
5. Stripping Uygulamasının Kontrendikasyonları

- Her bir dental arkta 8mm'den fazla çapraşıklık olması (Zachrisson ve ark., 2011).
- Kötü oral hijyene sahip, aktif periodontal hastalığı olan hastalar (Zachrisson ve ark., 2011)
- Mine hipoplazisi (Lapenaite ve Lopatiene, 2014)
- Diş hassasiyeti varlığı (Zachrisson ve ark., 2011)
- Yüksek çürük insidansı ve çok sayıda dental restorasyon varlığı (Jadhav ve ark., 2011)

- Dikdörtgen şekilli ön dişler (Zachrisson ve ark., 2011)
- Uygun temas noktaları oluşturmak zor olduğu için yuvarlak şekilli premolar dişler (Zachrisson ve ark., 2011)
- Geniş pulpa odasına sahip genç bireyler (Singh ve Juneja, 2007)

6. Stripping Uygulamasında Kullanılan Aletler ve Stripping Teknikleri

- 1) Kalınlık ölçerler
- 2) Konvansiyonel Stripping Aletleri
 - a) Paslanmaz Çelik Şeritler
 - b) Elmas Kaplı Diskler
- 3) Döner Sistemli (Rotary) Stripping Aletleri
 - a) Air-Rotor Stripping (ARS) Aletleri
 - Elmas Kaplı Diskler
 - Frezler
 - b) Elektrikli Döner Aletler



Şekil 2. (A) ContacEZ Dental Strip, ContacEZ Şirketi, Vancouver, WA, ABD. (B) ET Flex™ Brasseler ABD, Savannah, GA, ABD. (C) Güvenli uçlu ARS (STARS) frezleri, Raintree Essix, Inc. Metairie, LA, ABD. (D) IDEAL® Interproximal Strip, Dentsply Uluslararası, York, PA, ABD. (E) Yoğun Orto Strip Sistemi, Eksen Diş, Coppell, TX, ABD. (F) Galaxy™ Elmas Diskler: Çift taraflı, çift taraflı delikli, çift taraflı örgü, tek taraflı elmas diskler, Ortho Technology, Inc.; Tampa, FL, ABD. (G) Salımlı segment disk, KOMET ABD, Rock Hill, SC, ABD. (H) Diamond Disc Güvenlik Görevlisi, Ortho Technology, Inc. Tampa, FL, ABD. ben. Interproximal Gauge, KOMET ABD, Rock Hill, SC, ABD (Livas ve ark., 2013).

7. Stripping Uygulamasında Uzaklaştırılacak Mine Miktarı

Fillion, ortodontistlerin kaldırılabilirleri mine miktarının üst sınırlarını, birinci moların mezial yüzeyinden diğer birinci moların mezial yüzeyine kadar bütün dişlerden interproksimal mine aşındırması yaparak mandibulada en fazla 8,6 mm, maxillada 10,2 mm olması gerektiğini belirtmiştir. Yine Fillion'a göre, "Ortodontistler, stripping işlemi için posterior dişlere

öncelik vermelidir. Çünkü kesici dişlere yapılan stripping sırasında meydana gelebilecek herhangi bir hata, bu dişlerin kötü bir şekilde sahip olmasına sebep olur" (Fillion, 1993).

8. Stripping Uygulama Basamakları

- Kapsamlı bir planlama yapılmalıdır (Zhong ve ark, 2000).
- İnterproksimal alanlara erişim sağlanmalıdır (Pinheiro, 2002).
- Yumuşak dokuların korunması sağlanmalıdır (dil ve dudak ekartörü, kama, pirinç veya çelik işaret teli) (Zachrisson, 2004, Chudasama ve Sheridan, 2007).
- İnterproksimal mine kaldırılmalıdır (Chudasama ve Sheridan, 2007).
- Mine yüzeylerinin bitirilmesi ve cilalanması yapılmalıdır (konik şekilli üçgen elmas frez, ince grenli diskler ve bitirme frezleri) (Zachrisson ve ark, 2007).
- Topikal florür uygulaması yapılmalıdır (Zachrisson, 2004). Stripping sonrası son ajan olarak florür verniği ve rezin infiltrasyonu kullanımı, asit tehdidinden minenin korunmasını sağlamaktadır (Peng ve ark. 2016).

9. Stripping Uygulamasının Avantajları

- Çekim ihtiyacı ortadan kalkar ve çekimlerin istenmeyen sonuçları önlenir.
- Çekim sonrası boşlukların kapatılmasındaki ve çekim bölgelerinin yanında bulunan köklerin paralelleştirilmesindeki zorluklar ortadan kaldırılmış olur.
- Çekim sonrasında, ankraj ihtiyacı ortadan kaldırılmış olur.
- Daha az diş hareketi gerektirir. Böylece kök rezorpsiyon riski azalır.
- İnterdental siyah üçgenleri azaltır.
- Dental asimetrisinin kompanse edilmesini sağlar.
- Tedavi süresi kısalmır.
- Tedavi sonrası relaps riskini azaltır (Betteridge, 1981, Alexander ve ark, 1986).
- İdeal yapılan stripping işlemi diş eti sağlığını olumlu yönde etkiler.

10. Stripping Uygulamasının Dezavantajları

- Aşınmış alanlar bakteri plağının yapışmasını ve böylece çürük oluşumunu kolaylaştırabilir (Ash ve Ramfjord, 1995).
- Soğuk-sıcak hassasiyetine yol açabilir (Arends ve Christoffersen, 1986).
- Periodontal hastalıkların oluşmasına sebep olabilir (Dummer ve Harrison, 1982).
- Stripping işlemi yapılan yüzeylerde demineralizasyon riski vardır (Twesme ve ark., 1994).
- Stripping işlemi, mine yüzeyinde oluşan artık

oluklar nedeniyle daha fazla plak tutulmasına yol açabilir (Joseph ve ark., 1992).

11. Stripping Uygulamasında Dikkat Edilmesi Gerekenler

Dental ve periodontal risklere neden olmadan aşındırılacak maksimum miktarın proksimal minenin %50'si olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (Pinheiro, 2002). Sheridan (1985) tarafından belirtildiği gibi, stripping işlemi ile anterior dişlerde 5 kontaklıktan 2,5 mm ve posterior dişlerde 8 kontaklıktan 6,4 mm'lik yer kazanımı beklenebilir. Stroud ve ark. (1998), mandibular premolar ve molarlara uygulanacak stripping işleminin 9,8 mm'lik yer kazancı sağlayabileceğini öne sürmüşlerdir. Son yapılan güncellemenin (Chudasama ve Sheridan, 2007) ardından, posterior dişlerde bukkal yüzeyin kontakt noktasından 1 mm (proksimal yüzey başına 0,5 mm) aşındırma yapılabilirken, alt kesici dişlerin kontakt noktalarından yapılan aşındırma miktarının, daha ince proksimal duvarları olduğu için 0,75 mm'yi geçmemesi gerektiği görülmüştür. Bununla birlikte, ortodontistler diş grupları ve etnik gruplar arasındaki proksimal mine kalınlığındaki farklılıkları dikkate almalı, mine preparasyonunu hastanın özelliklerine göre özelleştirmelidir. Aynı zamanda, yapılacak stripping miktarını dişlerin, restorasyonların ve kronların şekilleri ile ilişkilendirmek de faydalı olacaktır (Tuversson, 1980). Kazanılan alanın miktarı, farklı morfolojiye sahip dişlerde ve özellikle üçgen biçimli dişlerde önemli olabilmektedir.

Sürtünme sıcaklığı, döner aletler kullanılarak yapılan stripping işlemlerinin belirgin bir yan etkisidir. Yapılan araştırmalarda, pulpa sıcaklığının 5,5 ° C'den daha fazla arttığı, geri dönüşü olmayan yapısal değişikliklere yol açabileceği belirtilmiştir (Zach ve Cohen, 1965). Dişlerin yeniden şekillendirilmesi ile ilgili yapılan uzun ve kısa dönem (Thodarson, 1991) çalışmalar, minenin fazla aşındırılarak dentinin açığa çıktığı durumlarda bile güvenli bir şekilde yapılabileceğini göstermiştir. Ancak su ve hava soğutma sistemleri yeterli derecede kullanılmalı ve hazırlanan diş yüzeyleri düz ve pürüzsüz olmalıdır. Baysal ve ark., (2007), tungsten karbit frez ile yüksek hızlı aşındırma işleminde önemli derecede sıcaklık artışı kaydetmişlerdir ve eş zamanlı soğutucu uygulamasına olan ihtiyacı vurgulamışlardır. Sheridan, (2008) özellikle ağrıyı azaltmak ve üretilen sıcaklığı dağıtmak için Air Rotor Stripping tekniği ile birlikte su spreyi kullanımını önermektedir. Zachrisson (2011), daha iyi görüş açısı ve optimum sonuçlar için, dişhekimi asistanı tarafından hava soğutma sistemi kullanırken, elmas disklerle interdental mine aşındırma işlemi yapılmasını gerektiğini ifade etmiştir. Birçok yazar (Pinheiro, 2002; Sheridan, 2008), hastaların termal değişikliklerden etkilenmemeleri için her stripping vakasında bu güncel araçların kullanılmasını önermiştir. Bunun yanı sıra çeşitli araştırmacılar stripping işlemi sırasındaki koruyucu mine tabakasının kaybına bağlı olarak bu

işlemin zararlı etkilerini araştırmıştır. İnterproksimal mine yüzeyinde aşındırma işleminde meydana gelen iyatrojenik yaralanmaların diş çürükleri ve periodontal hastalık için etyolojik faktörler olabileceğini iddia etmiştir. Stripping yöntemi ile çürük ve periodontal hastalıklara karşı duyarlılığın artması arasında doğrudan bir ilişki bulunmasına rağmen bu yöntemin olası zararlı etkilerini azaltmak için işlemde önce bazı önleyici stratejiler önerilmiştir. Remineralizasyon ajanlarının stripping tekniği uygulanan dişler üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmada flor verniklerinin ve kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum fosfat uygulamasının stripping uygulanan dişte yüzey kalınlığını ve mikrosertliği arttırdığı rapor edilmiştir (Bayram ve ark., 2017).

Bu bilgilere ek olarak, dişetine yakın bölgelerde yapılan ve kanamaya sebep olabilecek dental işlemlerde bakteriyemi gelişeceği ancak kanama olmayan durumlarda da bakteriyemi görülebileceği bildirilmiştir. Bakteriyemi riski taşıyan hastalarda stripping uygulamasından önce, konsültasyon ile antibiyotik profilaksisi gerekliliğine dikkat edilmelidir (Newman AJ, 1990).

12. Sonuç

Ark boyunca lokalize veya yaygın çapraşıklığın, diş yapısının interproksimal aşındırma yoluyla giderilmesi ortodontik tedavinin standart bir parçası haline gelmiştir. Ortodontistler stripping yöntemini kullanarak, diş çekimlerinden kaçınabilmekte, ark boyunca bulunan yer fazlalıklarını ortadan kaldırebilmekte ve okluzal ilişkileri iyileştirebilmektedir. Ancak ortodontistler bunu çok dikkatli ve diş fizyolojisi ile ilgili prosedürleri göz önünde bulundurarak yapmalıdır. Tedavi süresince doğru bir yol izlenmeli ve kaldırılan mine miktarını ölçebilecekleri araçlardan yararlanmalıdır. Başka bir deyişle, prosedür geri döndürülemez olduğu için oldukça tedbirli davranılmalıdır.

Katkı Oranı Beyanı

OK ve AA fikri tasarladı. OK literatür taramasını yaptı. OK ve AA metni eseri yazdı. Tüm yazarlar makaleyi inceledi ve onayladı.

Çatışma Beyanı

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

Kaynaklar

- Alexander RG, Sinclair PM, Goates LJ. 1986. Differential diagnosis and treatment planning for the adult nonsurgical orthodontic patient. *Am J Orthod*, 89: 95-112.
- Arends J, Christoffersen J. 1986. The nature of early carious lesions in enamel. *J Dent Res*, 65: 2-11.
- Ash MM, Ramfjord S. 1995. Occlusion. 4th ed. WB Saunders Company, Philadelphia, USA.
- Ballard ML. 1944. Asymmetry in tooth size, a factor in the etiology, diagnosis and treatment of malocclusion. *Angle*

Orthod, 14: 67-70.

- Baysal A, Uysal T, Usumez S. 2007. Temperature rise in the pulp chamber during different stripping procedures. *Angle Orthod*, 77: 478-482.
- Betteridge MA. 1981. The effects of interdental stripping on the labial segments evaluated one year out of retention. *Br J Orthod*, 8: 193-197.
- Bonetti GA, Pazzi E, Zanarini M, Marchionni S, Checchi L. 2014. The effect of Zinc-Carbonate Hydroxyapatite versus Fluoride on enamel surfaces after interproximal reduction. *Scanning*, 36: 356-361.
- Chudasama D, Sheridan JJ. 2007. Guidelines for contemporary air-rotor stripping. *J Clin Orthod*, 41(6): 315-320.
- Cretot M. 1991. Vieillessement du profil cutané chez l'adulte reste dente et équilibre. *Orthod Fr*, 62: 633-651.
- Dummer PMH, Harrison KA. 1982. In vitro plaque formation on commonly used dental materials. *J Oral Rehabil*, 9: 413-417.
- Fillion D. 1993a. Apport de la sculpture amelaire interproximale a l'orthodontie de l'adulte (2e partie). *Revue Orthop Dento Faciale*, 27: 189-214.
- Fillion D. 1993b. Apport de la sculpture amelaire interproximale a l'orthodontie de l'adulte (3e partie). *Revue Orthop Dento Faciale*, 27: 353-367.
- Florman M, Lobiondo PE, Partovi M. 2010. creating space with interproximal reduction. URL: www.dentalacademyofce.com (erişim tarihi: 27.08.2020).
- Frindel C. 2010. Clear thinking about interproximal stripping. *J Dentofacial Anom Orthod*, 13: 187-199.
- Germec D, Ugur-Taner T. 2008. Ortodontide interproksimal mine aşındırması. *Turkish J Orthod*, 21: 67-79.
- Gillings B, Buonocore M. 1961. An investigation of enamel thickness in human lower incisor teeth. *J Dent Res*, 40: 105-118.
- Harris EF, Hicks JD. 1998. A radiographic assessment of enamel thickness in human maxillary incisors. *Arch Oral Biol*, 43: 825-831.
- Hudson AL. 1956. A study of the effects of mesiodistal reduction of mandibular anterior teeth. *Am J Orthod*, 42: 615-624.
- Jadhav S, Vattipelli S, Pavitra M. 2011. Interproximal enamel reduction in comprehensive orthodontic treatment: a review. *Indian J Stomatol*, 2: 245-248.
- Joseph VP, Rossouw PE, Basson NJ. 1992. Orthodontic microabrasive reproximation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 102: 351-359.
- Kokich VO Jr, Kinzer GA. 2005. Managing congenitally missing lateral incisors. Part I: Canine substitution. *J Esthet Restor Dent*, 17: 5-10.
- Lapenaite E, Lopatiene K. 2014. Interproximal enamel reduction as a part of orthodontic treatment. *Stomatologija*, 16: 19-24.
- Nassif N, Gholmieh M, Sfeir E, Mourad A. 2017. In vitro macro qualitative comparison of three enamel stripping procedures: What is the best shape we can get? *Int J Clin Pediatr Dent*, 10: 358-362.
- Peck H, Peck S. 1972. An index for assessing tooth shape deviations as applied to the mandibular incisors. *Am J Orthod*, 61: 384-401.
- Peng Y, Qian Z, Ting Z, Jie F, Xiaomei X, Li M. 2016. The effect of resin infiltration vs. fluoride varnish in enhancing enamel surface conditions after interproximal reduction. *Dent Mater J*, 35: 756-761.
- Philippe J. 1989. L'orthodontie de l'adulte. 1st ed. Paris, France.
- Pinheiro MLR. 2002. Interproximal Enamel Reduction. *World J Orthod*, 3: 223-232.
- Radlanski RJ, Jager A, Shwestka R, Bertzbach F. 1988. Plaque accumulation caused by interdental stripping. *Am J Orthod*,

- 94: 416-420.
- Rossouw PE, Tortorella A. 1992. Orthodontic microabrasive reproximation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 102: 351-359.
- Rossouw PE, Tortorella A. 2003. Enamel reduction procedures in orthodontic treatment. *J Can Dent Assoc*, 69: 378-383.
- Sheridan JJ, Ledoux PM. 1989. Air-rotor stripping and proximal sealants: an SEM evaluation. *J Clin Orthod*, 23: 790-794.
- Sheridan JJ. 1985. Air-rotor stripping. *J Clin Orthod*, 19: 43-59.
- Sheridan JJ. 2008. Interviews John J. Sheridan on Air-Rotor Stripping. *J Clin Orthod*, 42: 381-388.
- Singh G, Juneja T. 2007. Methods of gaining space. In: Singh G. *Textbook of orthodontics*. 2nd ed. Ajanta Offset and Packagings Ltd, New Delhi, India.
- Smith TM, Olejniczak AJ, Reid DJ, Ferrell RJ, Hublin JJ. 2006. Modern human molar enamel thickness and enamel-dentine junction shape. *Arch Oral Biol*, 51: 974-995.
- Stroud JL, English J, Buschang PH. 1998. Enamel thickness of the posterior dentition: its implications for nonextraction treatment. *Angle Orthod*, 68: 141-146.
- Thodarson A, Zachrisson BU, Mjör IA. 1991. Remodeling of canines to the shape of lateral incisors by grinding: a long-term clinical and radiographic evaluation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 100: 123-132.
- Tuverson DL. 1980. Anterior interocclusion relations. Part I. *Am J Orthod*, 78: 361-370.
- Twesme DA, Firestone AR, Heaven TJ, Feagin FF, Jacobson A. 1994. Air-rotor stripping and enamel demineralization in vitro. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 105: 142-152.
- Van Der Linden FP. 1975. Aspects theoriques et pratiques de l'encombrement de la denture humaine. *Revue Orthop Dento Faciale*, 9: 329-352.
- Zach L, Cohen G. 1965. Pulp response to externally applied heat. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 19: 515-530.
- Zachrisson BU, Minster L, Ogaard B, Birkhed D. 2011. Dental health assessed after interproximal enamel reduction: Caries risk in posterior teeth. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 139: 90-98.
- Zachrisson BU, Nyöygaard L, Mobarak K. 2007. Dental health assessed more than 10 years after inter proximal enamel reduction of mandibular anterior teeth. *Am J Orthod*, 131: 162-169.
- Zachrisson BU. 1978. Improving orthodontic results in cases with maxillary incisors missing. *Am J Orthod*, 73: 274-289.
- Zachrisson BU. 2004. Actual damage to teeth and periodontal tissues with mesiodistal enamel reduction ("stripping"). *World J Orthod*, 5: 178-183.
- Zhong M, Jost-Brinkmann PG, Zellmann M, Zellmann S, Radlanski RJ. 2000. Clinical evaluation of a new technique for interdental enamel reduction. *J Orofac Orthop*, 61: 432-439.



İSKELETSEL ANGLE SINIF III ANOMALİLERİN TEDAVİSİNİN STABİLİTESİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Oğuzhan KALE^{1*}, Alev AKSOY¹, Merve ÖZKAN²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, Isparta, 32100, Türkiye

²Tekirdağ Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, Tekirdağ, 59000, Türkiye

Özet: Sınıf III maloklüzyonlar tedavi başarısı ve yüksek relaps riski nedeniyle zor anomalilerden biri olarak tanımlanır. Büyüme ve gelişim dönemi içerisinde yapılan sınıf III maloklüzyonların tedavisi aynı dönemde yapılan diğer maloklüzyonların tedavilerine oranla daha zordur. Bunun yanı sıra geç mandibuler büyümeyle ilgili olarak tedavi sonuçları olumsuz olarak etkilenebilmektedir. Sınıf III maloklüzyonların tedavilerinin başarılı olması ve stabil kalması, anomalinin dişsel/iskeletsel bileşenlerine, anomalinin şiddetine, tedaviye başlama yaşına, tedavi mekaniklerinin etkilerine, büyüme ve gelişimle oluşabilecek değişimlere, hekimin bilgisine ve hastanın işbirliğine bağlıdır. Bu seminerin amacı; dişsel ve iskeletsel sınıf III anomalilerin tedavisinin stabilitesine etki eden faktörleri ve uygulanan tedavilerin uzun dönemde incelendiği güncel çalışmalardan bahsetmektir.

Anahtar kelimeler: Ortodontik tedavi, Relaps, Sınıf III anomaliler


Factors Affecting the Stability of Treatment of Skeletal Angle Class III Anomalies


Abstract: Class III malocclusions are difficult anomalies due to treatment success and high relapse risk. The treatment of class III malocclusions during the growth and development period is more difficult than the treatment of other malocclusions in the same period. Besides, treatment results can be adversely affected due to late mandibular growth. Success and stabilization of Class III malocclusion treatments depends on the dental / skeletal components of the anomaly, the severity of the anomalies, the age of onset of treatment, the effects of treatment mechanics, the changes that can occur with growth and development, the knowledge of the physician and the cooperation of the patient. The purpose of this seminar is; to talk about the factors that affect the stability of the treatment of dental and skeletal class III anomalies, and the current studies on long term treatment of applied therapies.


Keywords: Orthodontic treatment, Relapse, Class III anomalies

*Sorumlu yazar (Corresponding author): Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, Isparta, 32100, Türkiye

E mail: oguzhankale92@gmail.com (O. KALE)

Oğuzhan KALE  <https://orcid.org/0000-0003-2232-0649>

Alev AKSOY  <https://orcid.org/0000-0003-4605-2896>

Merve ÖZKAN  <https://orcid.org/0000-0002-3344-2804>

Gönderi: 03 Eylül 2020

Kabul: 22 Kasım 2020

Yayınlanma: 01 Mayıs 2021

Received: September 03, 2020

Accepted: November 22, 2020

Published: May 01, 2021

Cite as: Kale O, Aksoy A, Özkan M. 2021. Factors affecting the stability of treatment of skeletal angle class III anomalies. BSJ Health Sci, 4(2): 162-167.

1. Giriş

Sınıf III maloklüzyonlar dişsel ve iskeletsel anomalilerden kaynaklanabilmektedir. Dişsel sınıf III maloklüzyonlarda, Angle sınıf III kapanış olup iskeletsel olarak sagittal yönde düzensizlik bulunmamaktadır. ANB açısı normal sınırlar içindedir. Dişsel sınıf III maloklüzyonlar alt keser dişlerin protrüzyonu, üst keser dişlerin retrüzyonu olmak üzere kesici dişlerden kaynaklanabileceği gibi, alt süt 2. molar dişin erken kaybına bağlı olarak alt daimi 1. molar dişin mesioversiyonu ile de oluşabilmektedir (Grabner ve ark., 1997).

İskeletsel sınıf III maloklüzyonlar, üst çene kaynaklı, alt çene kaynaklı ya da her iki çene kaynaklı olabilmektedir. İskeletsel sınıf III maloklüzyonun oluşmasında her ne kadar alt çenenin boyut ve konum olarak büyük ve önde konumlanması sebep olarak görülse de, üst çenenin sagittal yönde gelişim yetersizliği, kafa kaidesi uzunluğu uygun olmayışı ve glenoid fossa konumunun da etkisinin olduğu bildirilmiştir (Yüksel, 1996). Hastalarda düz profil yerine konkav bir profil görülmesi başta olmak üzere

sınıf III maloklüzyonlu bireyler ile normal bireyler arasında iskeletsel yapılar ve yumuşak dokularda büyük farklılıklar vardır (Williams ve Andersen, 1986).

Günümüzde sınıf III anomalilerin tedavi seçenekleri, anomalinin meydana geldiği çene ve bireyin içinde bulunduğu büyüme dönemine göre farklılıklar göstermektedir. Büyüme dönemindeki çocuklarda büyümenin yönlendirilmesi başlıca tedavi yaklaşımı olup tedavileri, çenelik (chincup), yüz maskesi (reverse headgear), üst çene protraksiyonu ve Frankel III aparatları gibi araçlarla yapılır. Erişkinlerde ise, ortodontik ve ortognatik cerrahi tedavilerinin beraber yapıldığı girişimler günümüzün geçerli yöntemleridir.

İskeletsel sınıf III maloklüzyon tedavisinde tedavi seçenekleri; ortodontik, ortopedik ve fonksiyonel tedaviler ile ortodonti ve ortognatik cerrahi kombinasyonlarından oluşmaktadır (Rübendüz ve ark., 1996).

İskeletsel sınıf III maloklüzyonlar, gerek tedaviye verdikleri cevap, gerekse yüksek relaps potansiyeli nedeniyle ortodontistler açısından tedavisi zor



anomalilerdendir. Büyüme ve gelişim dönemi içerisinde yapılan sınıf III maloklüzyonların tedavisi aynı dönemde yapılan diğer maloklüzyonların tedavilerine oranla daha zor olmasının yanı sıra geç mandibuler büyümeye bağlı olarak tedavi sonuçlarının olumsuz etkilenebileceği belirtilmiştir (Dinçer ve ark., 2008). Büyüme ve gelişim döneminde yapılan tedavilerin başarılı olması anomalinin dişsel/iskeletsel komponentlerine, problemin ciddiyetine, tedavi mekaniklerinin etkilerine ve hastanın işbirliğine bağlıdır (Dinçer ve ark., 2008).

Bu derlemede, sınıf III maloklüzyonun stabilitesine etki eden faktörler incelenmesi amaçlanmıştır.

2. Anomalinin Şiddeti

Sınıf III anomalinin tedavi başarısı ve stabilitesi için anomalinin şiddeti önemlidir. Literatürde bu konuyla ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Merwin ve ark. (1997), sınıf III tedavilerinin başarısının, kraniyal kaide açısına, mandibular prognatizme, çene ucunun çıkıklığına, interinsizal açığa bağlı olduğunu, Baccetti ve ark. (2004)'da, tedavi başında düşük mandibular düzlem açısı olan vakaların uzun dönemde daha stabil olduğunu bildirmişlerdir. Ferro ve ark. (2003)'nin çenelik, splint ve sınıf III elastiklerle yaptığı çalışmada Wits ölçüm değeri, ANB açısı ve overbite'in düşük, SNB açısının yüksek olmasının ve ramus uzunluğundaki artışın tedaviden sonraki relapsın oluşmasında önemli olduğunu rapor etmişlerdir. Baccetti ve ark. (2004), RPE ve yüz maskesi uyguladıkları 42 bireyde 6,5 yıl sonra takip yaptıkları çalışmalarında, Wits değerinin başarıda diskriminant faktör olmadığını ve Wits değerinin başarılı grupta uygulama başında ortalama -4,7 mm iken, başarısız grupta -5,1 mm olduğunu bildirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada erken dönem yüz maskesi grubunda uygulama döneminde mandibulanın efektif boyutunda 0,95 mm'lik, takip döneminde 3,01 mm'lik artış gözlenirken; geç dönem yüz maskesi uygulama grubunda ise uygulama döneminde 1,70 mm'lik, takip döneminde 3,30 mm'lik artış bildirilmiştir. Mandibular ramus uzunluğunun (Co-Goi) uzun dönem stabiliteyi belirleyen diskriminant faktör olduğunu bildirmişlerdir (Baccetti ve ark., 2004). Aynı şekilde Ghiz ve ark. (2005) da Co-Goi arttıkça, relaps ihtimalinin artacağını bildirmişlerdir. Yoshida ve ark. (2006), yüz maskesi ve çenelik apareyi ile kombine tedavi gören iskeletsel sınıf III bireylerin uzun dönemdeki prognozlarının tahmininde kraniyofasiyal iskeletin vertikal boyutlarının önemli olduğu, hastaları pubertal büyüme bitene kadar takip ettikleri çalışmalarında ise, U1/SN ve L1/MP açılarında tüm dönemlerde önemli düzeyde değişiklik olmadığını belirtmiştir.

3. Tedaviye Başlama Yaşı

Sınıf III vakaların tedavi yaşı tartışma konusu olmakla birlikte, bu vakaların erken yaşta tedavi edilmesi daha kolay olup, sonuçları daha başarılıdır.

Wendl ve ark. (2017), maksillar retrognati, mandibular

prognati veya bunların kombinasyonuna sahip hastalarda, anomalinin doğasına spesifik farklı protokollerle erken yaşlarda tedavi edilmesini önermiştir. Yelampalli ve Rachala (2012), şiddetli sınıf III maloklüzyonların tedavisinde, erken yaşta tedavinin başarı sağlanmasındaki en önemli faktörlerden biri olduğunu belirtmiş fakat hafif ve orta dereceli vakalarda büyümenin son döneminin beklenebileceğini bildirmişlerdir. Baik ve ark. (1995), başarılı bir tedavi için en önemli faktörün tedaviye başlama yaşı olduğunu ve maksiller protraksiyonun en geç 13-14 yaşına kadar yapılması gerektiğini savunmuştur. Merwin ve ark. (1997) ve Westwood ve ark. (2003) en etkili yaşın erken karışık dişlenme dönemi olduğunu bildirmişlerdir. Gallagher ve ark. (1998), sınıf III maloklüzyonlu bireylerde tedaviye mümkün olduğunca erken dönemde başlanıp, bir miktar aşırı düzeltme ile bitirilmesinin, sonradan oluşabilecek relaps miktarını kompanze edebileceğini ve daha sonra maksilla ve mandibulanın normal büyüme paternine sahip olabileceğini belirtmişlerdir. Cozzani (1981), 4 yaşında maksillanın büyüme yönü ile protraksiyon kuvvetinin yönünün aynı olduğunu ve tedaviye bu dönemde başladığında sonuçlarının daha stabil olacağını, 6 yaşından sonra yapılacak tedavinin etkilerinin sınırlı olacağını bildirmiştir. Takada ve ark. (1993), modifiye protraksiyon headgear uyguladıkları 61 kız hastayı gelişim dönemlerine prepubertal (7-10 yaş), midpubertal (10-12 yaş) ve geç pubertal (12-15 yaş) olarak ayırmışlar ve uyguladıkları modifiye protraksiyon headgear aygıtının ortopedik etkisinin prepubertal ve midpubertal atılım döneminde daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Delaire (1997), sınıf III maloklüzyona sahip bireylerin ortopedik tedavisinde en ideal başlama zamanının süt azı dişlerini kaybetmeden önce karışık dişlenme döneminin başında olması gerektiğini bildirmiştir.

4. Büyüme ve Gelişim ile Oluşan Değişimler

Büyüme ve gelişim dönemindeki bireylerde uygulanan çenelik, yüz maskesi ve fonksiyonel apareyler gibi farklı ortopedik yaklaşımlar başarılı sonuçlar vermesine rağmen (Saadia ve Torres, 2000) maksilla ve mandibulanın büyüme miktarları arasındaki uyumsuzluğa bağlı olarak uzun dönemde başarısızlıkları görülmektedir (Lu ve ark., 1993).

Mandibuladaki yapısal değişiklikler, kondilin büyüme yönü, pozisyonu, çene ucunun büyüme yönü, genetik faktörler, çiğneme kasları ve fonksiyonlardan sorumludur (Ghiz ve ark., 2005). Dolayısıyla, mandibular boyut ve gonial açıdaki değişimlerin mandibulanın gelecekteki büyüme tahmini için önemli olduğu bildirilmiştir. Literatürde, gonial açıdaki azalmanın uzun dönemde stabilitede diskriminant faktör olduğu vurgulanmıştır.

5. Pekiştirme Tedavisi

Sınıf III anomalilerde aktif ortodontik tedavi ve

pekiştirme tedavisinin başarısı, bireyin büyüme atağının tamamlanmasıyla veya tamamlandırdıktan sonra bitirilmesine bağlıdır.

Hotz'a göre transversal genişletmelerde, sınıf III'ün sınıf I'e dönüştürüldüğü olgularda pekiştirme süresi aktif tedavinin en az yarısı kadar olmalıdır. Aktif mekanik kuvvetlerle elde edilen diş hareketlerinde daha uzun süre pekiştirme gerekir. Diş arkında ve dişlerin pozisyonlarında yapılan değişiklikler ne kadar büyükse pekiştirme tedavisi de buna paralel olarak uzamalıdır (Gözütok, 1991).

Ön çapraz kapanış olan vakalarda ön bölgede yeterli overbite varsa pekiştirme tedavisine gerek duyulmaz. Ancak sınıf III anomalilerde ön çapraz kapanış düzenlendikten sonra yeterli overbite' in olup olmadığına bakılmaksızın çenelik kullanılmaya devam edilir (Aras, 1996).

Rübendüz ve ark. (1996), çenelik uygulaması durdurulduktan sonra mandibulanın tekrar eski büyüme modeline döndüğünü ancak eski büyüme hızına ulaşamadığını belirtmiştir. Bu sebeple aktif ortopedik tedavi bittikten sonra büyüme ve gelişim bitinceye kadar retansiyon amacıyla aygıtın geceleri kullanılması gerektiğini söylemiştir.

Çenelik ile yapılan retansiyon ile mandibula aşağı ve geriye rotasyon yapar. Eğer hastanın büyüme yönü vertikal yönde ise çenelik alt yüz yüksekliğini daha fazla arttırır ve bu da istenmeyen bir sonuçtur. Bu nedenle sınıf III ilişki şiddetli ise hastanın cerrahi tedaviye bırakılması daha uygundur.

6. Hastanın Tedaviye Uyumu

Hasta kooperasyonu, tedavi sürecini etkileyen önemli faktörlerden biridir. Kooperasyon sorunu, en iyi tedavi planını ve tedavi mekaniğinin geçerliliğini azaltabilmektedir (Bos ve ark., 2005).

Uzel (1998), 6-10 yaşlarındaki çocukların çoğunun tedaviye iyi uyum sağladığını ve bu yaşlarda tedavi hedeflerine kolaylıkla ulaşılabileceğini bildirmiştir.

Weiss ve Eiser (1977)'in preadolesan (10-13 yaşları arası) ve adolesan grupları arasında yapmış oldukları bir anket çalışmasında, headgear ve hareketli apareyleri kullanma konusunda 12 yaş ve altı çocukların adolesanlardan daha koopere oldukları bulunmuştur. Ancak, randevulara uyma ve apareylerin kırılmasını önleme konusunda daha az koopere oldukları rapor edilmiştir. Yine de aktivatör ve headgear tedavisi için en iyi dönemin preadolesan dönem olduğunu vurgulamışlardır (Weiss ve Eiser, 1977). Amado ve ark. (2008), anlamlı olmasa da 12-13 yaşlarında ve kızlarda kooperasyonun daha iyi olduğunu rapor etmişlerdir.

Daniels ve ark. (2009), 7-16 yaşları arasındaki 227 bireyi ve ailelerini içeren çalışmalarında, hastanın tedavi motivasyonu ne kadar yüksekse, ortodontistlerin tedavi önerileri ile o kadar koopere oldukları rapor edilmiştir. Ancak, ailelerin motivasyonları ile çocukların kooperasyonları arasında korelasyon olmadığını göstermişlerdir.

7. Hekime Bağlı Faktörler

Ortodontik tedavi başarısında hekimin bilgi düzeyi ve tecrübesi, hastaya uygun tedavi seçeneğinin belirlenmesinde, tedavi başarısının sağlanmasında ve stabil sonuçlarının devamlılığında önemlidir. Bir diğer hususta, iyi hasta/hekim ilişkisinin başarıyı arttırdığıdır. Laskin (1979), ortodontik tedavi esnasındaki etkili iletişimle hastanın psikolojik yapısının temelini oluşturan korku, kaygı, stres gibi faktörlerin azaltılabileceğini; kötü iletişimin ise hasta psikolojisini bozacağını ve tedavi başarısını olumsuz etkileyeceğini ifade etmiştir.

Callender ve Barbour (1981), aşırı derecede uyumlu olan ve uyumsuz oldukları belli olan hasta gruplarına anket uygulamışlardır. Hasta-hekim ilişkisine zarar veren ve uyumu bozan birkaç faktörü listelemişlerdir; (1) Ön bilgilendirme yapılmadan hastadan bilgi almaya çalışmak ya da hastaya eksik bilgi verilmesi (2) Hekimle hasta arasındaki konuşulamayan ve giderilemeyen gerginlik, (3) Beklentisi karşılanmamış hasta.

8. Tedavi Tiplerine Göre Sınıf III Anomalilerin Tedavisinin Uzun Dönemde Değerlendirilmesi

Sınıf III maloklüzyon tedavisinde tedavi seçenekleri; ortodontik, ortopedik ile ortodonti ve ortognatik cerrahi kombinasyonlarından oluşmaktadır.

8.1. Ortopedik Tedavi

Büyüme dönemindeki çocuklarda büyümenin yönlendirilmesi başlıca tedavi yaklaşımı olup tedavileri, çenelik, yüz maskesi, üst çene protraksiyonu ve Frankel III apareyleri gibi araçlarla yapılır.

8.2. Yüz Maskesi Uygulama Sonuçlarının Uzun Dönem Değerlendirilmesi

Üst çenenin retrüzyonuna bağlı olarak ortaya çıkan sınıf III olguların tedavisinde kullanılan başlıca aygıt yüz maskesidir. Araştırmacılar, üst çenenin ileri hareketi ve alt çenenin saat yönünde rotasyonunun, yüz maskesinin en belirgin etkileri olduğunu ortaya koymaktadır (Gallagher ve ark., 1998). Yapılan bazı biomekanik çalışmalarda ve hayvan deneylerinde bu etki ortaya konulmuş (Tanne ve ark., 1991), zigomatikomaksiller, zigomatikofrontal, frontomaksiller, zigomatikotemporal ve transvers palatin suturlardaki yeniden şekillenme sonucu üst çene hareketinin sağlandığı belirtilmiştir (Suda ve ark., 2000). Üst çenenin direnç merkezi, birinci ve ikinci üst küçük azı dişlerin kök apeksleri arasındadır (Tanne ve ark., 1991) ve yüz maskesi ile oklüzal seviyeden uygulanan kuvvet, üst çenenin öne rotasyonuna sebep olmaktadır (Nartallo-Turley ve ark., 1998). Üst çeneyi saat yönünün tersinde rotasyona uğratan bu aygıt, alt çeneye de saat yönünde rotasyon yaptırmaktadır (Ngan, 2002). Yüz maskesi kullanımı sonucu ortaya çıkan artı değerdeki overjet, bu iki hareketin birleşimiyle sağlanmaktadır. Pozitif overjet sağlanmasında etkili bir diğer faktörün de çene ucuna baskı yapan aygıtın alt keserleri retrüzyona uğratması olduğu bildirilmektedir (Kajiyama ve ark., 2000).

İskeletsel sınıf III olgularda nüks faktörü üstesinden gelinmesi gereken bir problemdir. Arkaya rotasyona zorlanan alt çenenin, tedavinin bitimini takiben yeniden öne rotasyon göstermesi nükse neden olmakta, bu da klinisyenleri bu rotasyon modellerini engelleme yolları aramaya sevk etmektedir. Pasif arka ısırma blokları alt çenede öne rotasyona neden olarak, alt çene büyümesini dik yönden ziyade horizontal yönde artırmaktadır (İşcan ve ark., 1997). Klinik açıdan bakıldığında, üst çenenin öne rotasyonuna ve alt çenenin arkaya rotasyonuna engel olunabilirse, hem dik yön yüz boyutları kontrol altında tutulacak, hem de alt çene arkaya rotasyona zorlanmayacak ve dolayısıyla nüksün önüne geçilecektir. Yüz maskesi uygulamasının relaps açısından, mezosefalik ya da brakisefalik yüz yapısına ve kısa ön yüz yüksekliğine sahip bireylerde daha uygun olduğu bildirilmiştir (Gallagher ve ark., 1998).

8.3. Çenelik Kullanımının Uzun Dönem Değerlendirilmesi

Üst çeneye göre ileride konumlanmış alt çeneyi normal konumuna getirmek, aşırı büyüme ve gelişim gösteren alt çenenin bu hareketini sınırlayıp yönlendirmek için çenelik uygulaması sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir.

Deguchi (1999), çenelik anteroposterior gelişimi normal olan (SNB: >80 kızlarda condylion-gnathion: >120mm, erkeklerde condylion-gnathion: >134mm) moderate mandibular prognatizm hastalarında kullanılmalıdır demişlerdir.

Wendl ve ark. (2017), 61 hasta ile yaptıkları çalışmada facemask ve çenelik gruplarının dental ve iskeletsel etkilerini tedavi öncesi, tedavi sonu ve 15-20 yıl sonraki durumlarıyla karşılaştırmışlardır. Başarı için önemli faktörün anomalinin kalıtsal kökeni olup olmasına ve anomalinin derecesine bağlı olduğunu, çenelik tedavisinin erken yaşlarda kullanımının TME üzerine olumsuz bir etkisi olmadığını belirtmişlerdir.

8.4. Frankel III Kullanımının Uzun Dönem Değerlendirilmesi

Frankel (1970), sınıf 3 maloklüzyonun morfolojik temelini iskeletsel ve dental anomalilerin kombinasyonu sonucu oluştuğunu, genç hastaların tedavi stratejisinin büyüme modifikasyonu olması gerektiğini savunmuştur.

Fonksiyonel muayenede mandibulanın daha geride konumlanabildiği, maksillada yetersizlik bulunan, büyüme ve gelişim dönemindeki sınıf III maloklüzyona sahip bireylerde Fränkel III apareyi kullanılabilir (Frankel, 1970).

Frankel III apareyin sadece çeneler üzerinde ortopedik etkisi olmadığı, aynı zamanda perioral kaslar üzerinde myofonksiyonel etkisi olduğu ve bu şekilde dentoalveoler gelişimi stimule ettiği bildirilmiştir (Mcnamara ve ark., 1985). Frankel III apareyi ile ortopedik yüz maskesi arasındaki en büyük fark, ortopedik yüz maskesi ile tedavi 6 ayda tamamlanırken, Fränkel III apareyi ile benzer etkinin sağlanması için 12-24 aylık bir sürenin gerekmesidir (Mcnamara ve ark., 1985).

Frankel III apareyi ile; mental, buksinatör ve orbikularis

oris kas aktiviteleri elimine edilerek, normal fonksiyonların stimülasyonu sayesinde üst çenede ileri yön gelişimi sağlanırken, alt çenedeki gelişim frenlenmektedir (Baik ve ark., 2004).

8.5. İskeletsel Ankraj Uygulamasının Uzun Dönem Değerlendirilmesi

Demirel (1999), iskeletsel sınıf III maloklüzyonlu 12 bireyde ağız içi çift plaklardan toplam 700 gr kuvvetinde sınıf III elastik uyguladığı çalışmasında, mandibulanın posterior rotasyonu ve maksiller kompleksin sagittal yöndeki stimülasyonu sonucu yumuşak doku profilinde önemli değişiklikler olduğunu bildirmiştir.

Üçem ve ark. (2004), çalışmalarında iskeletsel sınıf III maloklüzyona sahip 28 bireyin tedavi öncesi ve sonrası lateral sefalometrik radyograflarını incelemişlerdir. Çalışmada çift plaklı apareylerden (DPA) 350-400 gr'lık intermaksiller sınıf III elastik uygulanan grup, yüz maskesi (FM) grubu ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta, tedavi edilen gruplarda ANB açısından ve maksillomandibuler değerlerde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında önemli değişiklikler gözlenmiştir (Üçem ve ark., 2004).

8.6. Mandibular Servikal Headgear Uygulamasının Uzun Dönem Değerlendirilmesi

Baccetti (2008), 20 hastayı mandibular servikal headgear ve sonrasında sabit tedavi ile tedavi etmiş ve bu hastaları tedavi edilmemiş 18 sınıf III hasta ile karşılaştırmıştır. 2 ve 5 yıl takip süresi sonunda ANB derecesi, Witts değeri, overjet miktarı yüksek, Co-Gn (mandibula uzunluğu), SNB derecesi düşük ve molar ilişkisi iyi bulunmuştur. Uzun dönemde tedavi grubunda kontrol grubuna göre mandibulanın anterior rotasyonunun daha az olduğu gösterilmiştir.

Rey ve ark. (2008) ve Baccetti (2008) ile eş zamanlı yaptığı çalışmada, mandibular servikal headgear ve sonrasında sabit tedavi ile tedavi edilen hastaların TME problemlerine odaklanmışlardır. Tedavi grubunu sınıf I maloklüzyona sahip ve sabit tedavi ile tedavi edilen ve hiç tedavi edilmemiş grupla karşılaştırmışlar ve TME problemi açısından bir fark bulmamışlardır. MCH tedavisinin maksillaya etkisinin olmadığını ve bu yüzden, normal ya da low angle vertikal ilişkisi olan mandibula prognatizmi ile ilişkili moderate sınıf III maloklüzyonu olan hastalarda kullanılmasını önermişlerdir.

8.7. Kamufraj Tedavisinin Uzun Dönem Değerlendirilmesi

Sınıf III maloklüzyona sahip bir bireyde kamufraj tedavisi uygulanacaksa gereken diş hareketini sağlamak için diş çekimi yapılmaktadır ve genellikle ya sadece alt 1. premolar dişler ya da alt 1., üst 2. premolar dişlerin çekimi önerilmektedir. Ancak orta şiddetteki iskeletsel sınıf III problemlerin düzeltilmesinde kamufraj tedavisi daha az başarılı olmaktadır. Çünkü, alt premolarların çekimiyle birlikte sınıf III elastik ve ağız dışı kuvvet uygulaması dental oklüzyonu düzeltirken, yüz görünümünü kötü etkilemekte, alt keserlerin retraksiyonu çeneyi daha büyük ve belirgin gösterebilmektedir (Proffit ve ark., 2007).

Araştırmacılar, büyüme bitene kadar çekimli tedavinin ertelenmesi gerektiğini savunurlar (Baccetti ve ark., 2009). Diş çekimi yapılmasının yüz iskeletinde ve büyüme potansiyelindeki etkilerini birbirinden ayırmak zor olsa da, birçok çalışmada çekimin dentisyonun pozisyonunu, yumuşak doku profilini ve posterior rotasyonu etkilediğini ancak maksilla ve mandibulanın alveoler bölgesi dışındaki büyümesini etkilemediği bildirilmektedir (Battagel ve ark., 1993).

9. Sonuç

Sınıf III vakaların tedavi yaşı tartışma konusu olmakla birlikte, bu vakaların erken yaşta tedavi edilmesi daha kolay olup, sonuçları da daha başarılıdır.

Pekiştirme tedavisi aktif tedavinin en az yarısı kadar olmalıdır. Tedavi sonunda overjet 2-4 mm kadar aşırı düzeltilmelidir. Yüz maskesi kullanılan hastalarda aktif tedavi bitince, yüz maskesinin 3 aydan 6 aya kadar kısmi kullanılmasında fayda vardır. Çenelik uygulaması bittikten sonra çeneliğin kullanımına büyüme bitinceye kadar geceleri devam edilmelidir.

Sözel övgü ve iletişim becerilerinin hasta uyumunu arttırdığı yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. İyi hasta hekim ilişkisi kurarak, hastaların tedavilerine katkıda bulunmalarını sağlayarak, hem tedavi sonu başarısını arttırabilir hem de kalıcı stabil sonuçların oluşumunu sağlayabiliriz.

Mandibular düzlem eğiminin artması yüz maskesi uygulamasının yan etkisidir. Relaps açısından yüz maskesinin, mezosefalik ya da brakisefalik yüz yapısına ve kısa ön yüz yüksekliğine sahip bireylerde kullanımının daha uygun olduğu görüşündeyim. Yüz maskesinin etkisinin ekspansiyonlu ve ekspansiyonsuz uygulamalarla arttığı konusunda çalışmalar arasında görüş birliği yoktur. Transversal uyumsuzluk varlığında molar ilişkisinin sağlanması ve iyi bir interdijitasyon elde edilmesinin relaps açısından faydalı olacağını düşünüyorum.

Çenelik uygulanacak hastanın seçimine çok dikkat edilmelidir. En önemli faktör anomalinin kalıtsal kökeninin olup olmamasıdır ve bunun sorgulanması gereklidir. Moderate mandibular prognatizmi aşan vakalarda hastanın cerrahiye bırakılma ihtimalinden bahsedilmelidir.

Kamuflej tedavisinde uygulanan diş çekiminin profili etkileyip etkilemediği konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Yapılan çalışmalara göre, overjetin fazla olması stabiliteye katkı sağlar. Bu yüzden iyi bir overjet-overbite ilişkisi sağlanması için gerekli olduğunda diş çekiminden kaçınılmamalıdır.

Katkı Oranı Beyanı

OK, AA ve MÖ fikri tasarladı. OK ve MÖ literatür taramasını yaptı. OK, MÖ ve AA eseri yazdı. Tüm yazarlar makaleyi inceledi ve onayladı.

Çatışma Beyanı

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını

beyan etmektedirler.

Kaynaklar

- Amado J, Sierra AM, Gallon A, Alvarez C, Baccetti T. 2008. Relationship between personality traits and cooperation of adolescent orthodontic patients. *Angle Orthod*, 78: 688-691.
- Aras A. 1996. Ortodontide Pekiştirme (Lisans üstü ders notları), 8, 15, 27, 35.
- Baccetti T, Franchi L, McNamara JA. 2004. Cephalometric variables predicting the long term success or failure of combined rapid maxillary expansion and facial mask therapy. *Am J Orthod*, 126: 16-22.
- Baccetti T, Rey D, Oberti G, Stahl F, McNamara JA. 2009. Long term outcomes of class III treatment with mandibular cervical headgear followed by fixed appliances. *Angle Orthod*, 79: 828-834.
- Baik HS, Jee SH, Lee KJ, Oh TK. 2004. Treatment effects of Frankel functional regulator III in children with class III malocclusions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 125: 294-301.
- Baik HS. 1995. Clinical results of the maxillary protraction in Korean children. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 108: 583-592.
- Battagel JM, Orton HS. 1993. Class III malocclusion: the post-retention findings following a non-extraction treatment approach. *Eur J Orthod*, 15: 45-55.
- Bos A, Vosselman N, Hoogstraten J, PrahlAndersen B. 2005. Patient compliance: a determinant of patient satisfaction? *Angle Orthod*, 75: 526-531.
- Callender RS, Barbour A. 1981. Effective communication with clients: financial arrangements. *J Clin Orthod*, 15: 497-500.
- Cozzani G. 1981. Extraoral traction and Class III treatment. *Am J Orthod*, 80: 638-650.
- Daniels AS, Seacat JD, Inglehart MR. 2009. Orthodontic treatment motivation and cooperation: a cross-sectional analysis of adolescent patients' and parents' responses. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 136: 780-787.
- Deguchi T, Kanomi R, Ashizawa Y, Rosenstein SW. 1999. Very early face mask therapy in Class III children. *Angle Orthod*, 69: 349-355.
- Delaire J. 1997. Maxillary development revisited: relevance to the orthopaedic treatment of Class III malocclusions. *Eur J Orthod*, 19: 289-311.
- Demirel H. 1999. Ağız içi çift plak uygulaması ile 3. sınıf anomalilerin tedavilerine yeni bir yaklaşım. *Doktora Tezi*. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Turkey.
- Diñçer M, Işık-Arslan B, Gülşen A. 2008. Başlıkla stabilize edilmiş yüz maskesi. *Türk Ortodonti Dergisi*, 21: 56-66.
- Ferro A, Nucci LP, Ferro F, Gallo C. 2003. Long-term stability of skeletal Class III patients treated with splints, Class III elastics, and chin cup. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 123: 423-434.
- Frankel R. 1970. Maxillary retrusion in Class III and treatment with the function corrector III. *Trans Eur Orthod Soc*, 46: 249-259.
- Gallagher RW, Miranda F, Buschang PH. 1998. Maxillary protraction: treatment and posttreatment effects. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 113: 612-619.
- Ghiz MA, Ngan P, Gunel E. 2005. Cephalometric variables to predict future success of early orthopedic Class III treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 127: 301-306.
- Gözütok G. 1991. Ortodontide pekiştirme tedavisi (Bitirme Tezi), 2, 54.
- Graber TM, Rakosi T, Petrovic AG. 1997. *Dentofacial Orthopedics with Functional Appliances*. 2nd edition. CV Mosby: St. Louis.
- İşcan HN, Sarısoy L. 1997. Comparison of the effects of passive

- posterior bite-blocks with different construction bites on the craniofacial and dentoalveolar structures. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 112: 171-178.
- Kajiyama K, Murakami T, Suzuki A. 2000. Evaluation of the maxillary protractor applied to class III malocclusion with retruded maxilla in early mixed dentition. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 118: 549-559.
- Laskin DM. 1979. The doctor-patient relationship: a potential communication gap. *J Oral Surg*, 37: 786.
- Lu YC, Tanne K, Hirano Y, Sakuda M. 1993. Craniofacial morphology of adolescent mandibular prognathism. *Angle Orthod*, 63: 277-282.
- Mcnamara JAJR, Huges SA. 1985. The functional regulator (FR-3) of frankel. *Am J Orthod* 88: 409-424.
- Merwin D, Ngan P, Hagg U, Yiu C, Wei SH. 1997. Timing for effective application of anteriorly directed orthopedic force to the maxilla *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 112: 292-299.
- Nartallo-Turley PE, Turley PK. 1998. Cephalometric effects of combined palatal expansion and facemask therapy on Class III malocclusion. *Angle Orthod*, 68: 217-224.
- Ngan P. Biomechanics of maxillary expansion and protraction in Class III patients. 2002. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 121: 582-583.
- Proffit WR, Fields HW, Sarver DM. 2007. *Contemporary Orthodontics*. 4th Ed. St. Louis: Mosby Elsevier, USA.
- Rübendüz M, Gökalp H, Erdoğan B. 1996. Sınıf III anomalilerin mandibuler splintli servikal headgear (MSHg) ile tedavisi. *Türk ortodonti dergisi*, 9: 270-276.
- Saadia M, Torres E. 2000. Sagittal changes after maxillary protraction with expansion in Class III patients in the primary, mixed and late mixed dentitions: a longitudinal retrospective study. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop*, 117: 669-680.
- Suda N, Ishii-Suzuki M, Hirose K, Hiyama S, Suzuki S, Kuroda T. 2000. Effective treatment plan for maxillary protraction: is the bone age useful to determine the treatment plan? *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 118: 55-62.
- Takada K, Petdachai S, Sakuda M. 1993. Changes in dentofacial morphology in skeletal Class III children treated by a modified maxillary protraction headgear and a chin cup: a longitudinal cephalometric appraisal. *Eur J Orthod*, 15: 211-221.
- Tanne K, Sakuda M. 1991. Biomechanical and clinical changes of the craniofacial complex from orthopedic maxillary protraction. *Angle Orthod*, 61: 145-152.
- Uzel İ. 1998. Ortodontide hekim- hasta ilişkisi. *Türk Ortod Derg*, 11: 64-73.
- Üçem TT, Üçüncü N, Yüksel S. 2004. Comparison of double-plate appliance and facemask therapy in treating Class III malocclusions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 126: 672-679.
- Weiss J, Eiser HM. 1977. Psychological timing of orthodontic treatment. *Am J Orthod*, 72: 198-204.
- Wendl B, Stampfl M, Muchitsch AP, Dorschl H, Winsauer H, Walter A, Wendl M, Wendl T. 2017. Long term skeletal and dental effects of facemask versus chincup treatment in class III patients. *J Orofac Orthop*, 78: 293-299.
- Williams S, Andersen E. 1986. The morphology of potential skeletal pattern in growing child. *A J Orthod Dentofac Orthop*, 89: 302-311.
- Yelampalli MR, Rachala MR. 2012. Timely management of developing class III malocclusion. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*, 30: 78-84.
- Yoshida I, Yamaguchi N, Mizoguchi I. 2006. Prediction of post-treatment outcome after combined treatment with maxillary protraction and chincap appliances. *Eur J Orthod*, 28: 89-96.
- Yüksel S. 1996. Sınıf III maloklüzyonlarda dentofasiyal morfolojinin değerlendirilmesi. *Türk ortodonti dergisi*, 9: 194-199.



APİTERAPİ VE SAĞLIK

Gökçe ÖZDEMİR^{1*}, Elmas ERSÖZ¹, Nazik Meziyet DİLEK¹

¹Selçuk Üniversitesi, Akşehir Kadir Yallagöz Sağlık Yüksekokulu, 42560, Konya, Türkiye

Özet: Apiterapi, Latince arı anlamına gelen apis kelimesinden türetilmiş bir kelimedir. Apiterapi uygulaması yüzlerce yıl önceye dayanmaktadır. Antik Mısır ve Çin'de hekimlerin günümüzden 4 bin yıl önce bazı arı ürünlerini kullandıklarını gösteren belgeler bulunmaktadır. Apiterapi, sağlığın korunması ve hastalıkların tedavisinde etkili bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemde kullanılan başlıca ürünler, bal, apilarnil, propolis, arı sütü ve perga'dır. Apiterapide kullanılan bu ürünlerin genellikle antibakteriyel, antioksidan, antiinflamatuvar, vazodilatif ve antitümör etki gibi çok önemli etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Olumlu etkilerinin yanı sıra apiterapi ürünlerinin bazılarının kullanımının allerjik reaksiyona sebep olabileceği de çalışmalarda gösterilmiştir. Sonuç olarak güvenilir kaynaklardan elde edilen bu besin maddelerinin kullanımının sağlık üzerine yararlı etkileri bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Arı sütü, Bal, Propolis, Arı zehri, Perga, Apilarnil


Apitherapy and Health


Abstract: Apitherapy is a word derived from the Latin word apis, meaning bee. Apitherapy application dates back hundreds of years. There are documents showing that physicians in Ancient Egypt and China used some bee products 4 thousand years ago. Apitherapy is used as an effective method for maintaining health and treating diseases. The main products used in this method are honey, apilarnil, propolis, royal jelly and perga. These products used in apitherapy are generally known to have very important effects such as antibacterial, antioxidant, anti-inflammatory, vasodilating and antitumor effects. In addition to its positive effects, studies have shown that the use of some apitherapy products may cause an allergic reaction. As a result, the use of these nutrients obtained from reliable sources has beneficial effects on health.


Keywords: Royal Jelly, Honey, Propolis, Bee venom, Perga, Apilarnil

*Sorumlu yazar (Corresponding author): Selçuk Üniversitesi, Akşehir Kadir Yallagöz Sağlık Yüksekokulu, 42560, Konya, Türkiye

E mail: gokce51080@gmail.com (G. ÖZDEMİR)

Gökçe ÖZDEMİR  <https://orcid.org/0000-0001-8198-9348>

Elmas ERSÖZ  <https://orcid.org/0000-0002-7972-9245>

Nazik Meziyet DİLEK  <https://orcid.org/0000-0003-2506-2067>

Gönderi: 29 Ekim 2020

Kabul: 04 Aralık 2020

Yayınlanma: 01 Mayıs 2021

Received: October 29, 2020

Accepted: December 04, 2020

Published: May 01, 2021

Cite as: Özdemir G, Ersöz E, Dilek NM. 2021. Apitherapy and health. BSJ Health Sci, 4(2): 168-174.

1. Giriş

Apiterapi; bal, polen, arı sütü, bal mumu, arı zehri, propolis vb. arı ürünlerinin sağlığı korumak, hastalıkları önlenmek ve tedavi etmek amacıyla kullanılması olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde tıbbi modern, bütüncül yaklaşım, arı ürünlerini sadece besin olarak değil, aynı zamanda tedaviyi etkileyen ve insan sağlığını koruyan ürünler olarak da sınıflandırmaktadır. Geleneksel Tıp yöntemleri içinde yer alan apiterapi giderek daha önemli bir yere sahip olmaktadır. Bal, apiterapi ürünleri içinde en yaygın kullanılan ve araştırılanıdır. Son yıllarda propolis ve arı sütü de besin içeriğinin zengin olması ve sağlığa yararları nedeni ile günlük beslenme içerisinde yer almaya başlamıştır. Özellikle propolisin bağışıklık üzerindeki etkileri dikkat çekmektedir. Covid 19 pandemi süresince kullanılan besin destekleri arasında propolisin de yer aldığını görülmektedir. Bu derlemenin amacı apiterapi ürünlerinin sağlık üzerine etkilerini incelemektir.

2. Bal

Doğal bal, yüksek besin değeri ve terapötik yararı olan tatlı, lezzetli bir sıvı olarak tanımlanmaktadır. Bu doğal

ürün esas olarak çeşitli çiçeklerin salgılanan nektarlarından bal arıları (apis mellifera) tarafından üretilmekte ve çiçek balı olarak kabul edilmektedir. Doğal bal 300'den fazla bileşene sahiptir. Ana bileşimi başlıca fruktoz ve glikoz olmak üzere az miktarda frukto-oligosakkarit içermektedir (Ajibola, 2015).

Şekerler balın viskozite, nem çekme özelliği, enerji değeri ve kristalizasyon gibi fiziksel özelliklerinden sorumlu temel yapı taşlarıdır. Bal, hoş tat ve aromasının yanı sıra, özellikle levülozun su tutma özelliğinden dolayı, yiyeceklerin uzun süre taze kalmasını sağlamaktadır (Sarıkaya ve Korkmaz, 2012).

Enerji değeri yüksek ve sindirimi kolay bir besin olan bal başta çocuklar, sporcular ve yaşlılar olmak üzere tüm insanların beslenmesinde kullanılan değerli bir besin maddesidir. Özellikle vücutta hızla emilip enerji metabolizmasına katılan bir besin olması sebebiyle yüzme, dağcılık, atletizm, basketbol, futbol, bisiklet yarışı gibi sporlarla ilgilenen kişilerin enerji ihtiyacını karşılamak ve yorgunluklarını hafifletmek amaçlı kullanılabilir (Sarıkaya ve Korkmaz, 2012). Gün içerisinde tüketilebilecek balın miktarı yetişkinlerde ve çocuklarda 0,8 – 1,2 g/kg olarak önerilmektedir (Özkan



ve Bancar, 2015). Bu özelliklerinin yanı sıra antioksidan, antikanser, yara iyileşmesini hızlandırıcı, sindirim sistemi ve kalp-damar hastalıklarından koruyucu etkisi gibi olumlu etkilerinin olduğu da yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (Bilsel ve ark., 2002; Çelimli, 2004; Rakha ve ark., 2008; Afroz ve ark., 2016).

Bal, yaraları, böcek ısırıklarını, yanıkları, cilt bozukluklarını tedavi etmek için alternatif ve etkili bir yöntem olarak tercih edilmektedir. Balın yara iyileştirici özelliği, yara onarımının destekleyicisi ve antimikrobiyal ajan özelliğinden kaynaklanmaktadır (Pasupuleti ve ark., 2017). Balda yüksek miktarda bulunan karbonhidrat, osmotik aktivite göstererek antibakteriyel özellik göstermektedir (Viuda-Martos ve ark., 2008). Bal, yüksek vizkozitesi sayesinde yanık üzerine koruyucu bariyer oluşturması ve enzim katalizörlüğü ile bakterilerin çoğalmasına engel olduğu, yüksek besin değeri ile epitelizasyonu ve anjiogenezi hızlandırdığı için yanığı olan hastalarda, bir alternatif olarak kullanılabilir (Bangroo ve ark., 2005).

Abd-El A. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada balın, enfekte yanıklardan izole edilen organizmaların tedavisinde kullanılan antibiyotiklere kıyasla antimikrobiyal etkisi araştırılmıştır ve sonuç olarak balın antimikrobiyal etkisinin antibiyotiklerden önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur (Abd-El Aal ve ark., 2007). Başka bir çalışmada ise balın Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği saptanmıştır (Pimentel ve ark., 2013). Dünya Sağlık Örgütü, antimikrobiyal ve antibakteriyel etkisi sebebiyle öksürük ve soğuk algınlığı gibi durumlarda bal kullanımını önermektedir (WHO, 2001). Martos ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bazı bal flavonoidlerinin, enfeksiyonun latent modelinde, viral kopyalanmanın engellenmesini sağlayan bir mekanizma yoluyla HIV-1 in aktivasyonunu önlediği ileri sürülmüştür (Viuda-Martos ve ark., 2008). Yapılan bir çalışmada bal, polen, propolis ve arı sütünün toksik ajanları inhibe edip karaciğer hasarını önledikleri saptanmıştır (Saraç, 2013). Balın hem kanserin önlenmesi hem de tümör gelişimi ve ilerlemesi üzerindeki potansiyel etkileri araştırılmıştır. Çoğunluğunu in vitro çalışmaların oluşturduğu bu araştırmaların sonucunda bal çeşitli kanser hücre dizileri üzerinde potansiyel antikanser aktivitesi göstermiştir (Attia ve ark., 2008; Tsiapara ve ark., 2009; Samarghandian ve ark., 2011; Hassan ve ark., 2012; Yaacob ve ark., 2013; Abel ve Baird, 2018).

Balın insan sindirim sistemi üzerine etkileri olan oligosakkaritleri içermektedir ve bu oligosakkaritlerin prebiyotik etkileri bulunmaktadır. Oligosakkaritler *bifidobakteri* ve *laktobasilus* miktarlarının artmasını sağlar ve sinerjist etkileşim ile prebiyotik etki göstermelerine yardımcı olmaktadır (Bogdanov ve ark., 2008).

Tarakçı tarafından balın, mide ülserinin temel sebebi olan *Helicobacter pylori* bakterisinin gelişimini inhibe ederek, hastalığın etkisini azalttığı kanıtlanmıştır

(Tarakçı, 2018). Kim S ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Kore akasya balından izole edilen absisik asitin terapötik olabileceği ve *H.pylori* kaynaklı enfeksiyona karşı tedavi geliştirilmesi için potansiyel bir aday olarak kullanılabilirliği sonucuna varılmıştır (Kim ve ark., 2017).

Bebek ve çocuk beslenmesinde balın önemi büyüktür. Balın yapısında bulunan bileşenler çocukların büyümesinde ve gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Beslenme örüntüsünde bal bulunan çocukların, beslenmesinde bal olmayan çocuklara göre daha iyi kan bulgularına ve daha iyi ağırlık kazanımına sahip oldukları gözlemlenmiştir (Ajibola ve ark., 2012). Balın küçük çocuklarda bellek işlevlerinin güçlendirilmesi, sinir sistemlerinin yapılandırılması ve gelişmesini desteklediği belirtilmiştir (Rahman ve ark., 2014). Yaşamın ilerleyen dönemlerinde bilişsel performansı artırdığı, kaygıyı azalttığı bildirilmiştir (Ajibola ve ark., 2012).

Balın olumlu özelliklerinin yanında olumsuz özellikleri de bulunmaktadır. Botulizm nadir görülen bir rahatsızlık olmakla birlikte *Clostridium botulinum* mikroorganizmasının sporunun alınması ile sindirim sistemi içerisinde zehirli maddelerin üretilmesinden dolayı enfeksiyon ve zehirlenme ile ortaya çıkan bir problemdir. Botulizm özellikle 1 yaş altı grupta balın tüketilmesi sonucu ortaya çıkan en zararlı yan etkidir (Pifko ve ark., 2014).

3. Propolis

Doğal bir antibiyotik olan propolis, bal arılarının ağaç tomurcuklarından, bitki özsuvarından, çalılardan veya diğer botanik kaynaklardan topladığı, kovadaki istenmeyen açık alanları dış kirleticilerden koruyan reçineli sarı-koyu kahverengi renkte bir maddedir. Propolis, arı salgısı ve bitki kökenli bileşiklerin karışımıdır ve arıların kovanlarını oluşturmaları için kullandıkları bir sıvıdır. Propoliste bulunan başlıca bileşenler flavonoidler, fenolik bileşikler ve diğer çeşitli aromatik bileşiklerdir (Parolia ve ark., 2010).

Ham propolis yaklaşık olarak %50 oranında reçine, %30 balmumu, %10 uçucu yağ, %5 polen ve %5 diğer organik bileşiklerden oluşmaktadır (Park ve ark., 2002). Propoliste üç yüzden fazla bileşen tanımlanmaktadır. Yunan ve Romen doktorlar, özellikle deri ve mukozal yaraların tedavisinde, antiseptik ve iyileştirici bir madde olarak propolisi kullanmışlardır. Ayrıca İkinci Dünya Savaşı sırasında tüberkülozu tedavi etmek amacıyla de kullanılmıştır (Sforcin ve Bankova, 2011).

Günümüzde propolis doğal ve iyileştirici bir reaktif madde olarak kabul edilmektedir. Antimikrobiyal, antiviral ve antioksidan özelliklerinden dolayı, solunum yolu enfeksiyonları, soğuk algınlığı, yara iyileşmesi, yanıklar, akne, herpes genitalis ve nörodermatit gibi birçok hastalığın tedavisinde alternatif olarak kullanılmaktadır. Diş macununda, diş çürümelerini önlemek ve diş eti iltihabını tedavi etmek amacıyla yaygın olarak kullanılmakta ve kapsül/krem halinde temin edilebilmektedir (Patel, 2016). Propolisli

gargaralar ve propolis bazlı diş macunları, diş eti iltihabı ve periodontit patojenlerinin büyümesini durdurduğundan, sadece koruyucu değil aynı zamanda terapötik ajan olarak tanımlanmaktadır (Wiğckiewicz ve ark., 2013).

Nachum S ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada, ağız boşluğunun yaygın, ağrılı ve ülseratif bir hastalığı olan tekrarlayan aftöz stomatit (RAS) ülserlerini azaltmada propolisin etkisini araştırmışlardır ve sonuç olarak propolisin RAS hastalarında nüks sayısını azaltmada ve yaşam kalitesini iyileştirmede etkili olduğu gösterilmiştir (Samet ve ark., 2007). Literatürdeki diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Lotufo ve ark., 2005; Delavarian ve ark., 2015; Tonkaboni ve ark., 2016). Yapılan çalışmalarda, propolisin HIV-1 virüsünün çoğalmasını baskıladığı bildirilmiştir (Harish ve ark., 1997; Ito ve ark., 2001; Gekker ve ark., 2005; Kurek-Gorecka ve ark., 2013).

İnsanların genellikle oral uygulama yerine cilt veya mukoza ile dış temasında propolis allerjisi meydana gelebilir. Propolise allerjik reaksiyon genellikle topikal uygulamadan sonra kontakt dermatit olarak ortaya çıkmaktadır. Rinit, konjonktivit ve oral mukoza zarının enfeksiyonu, nadir görülen solunum sıkıntısı, baş ağrısı ve bulantı gibi yan etkiler görülebilmektedir (Kumar ve ark., 2017).

4. Arı Zehri

Apitoksin olarak da bilinen arı zehri; arının karın boşluğunda yer alan zehir bezlerinde üretilerek, zehir kesesinde depo edilmektedir (Altıntaş ve Bektaş, 2019). Arı zehri, yüksek sıcaklıkta oldukça stabil olan acı, renksiz bir sıvıdır (Choi ve ark., 2015). Zehir kesesindeki zehrin miktarı yaklaşık 0,3 mg'dır. Arılar sokma esnasında iğneleri ile zehri enjekte ederler (Özbek, 1990).

Zehir kesesinin parçalarından olan stylet ve lansetler arasında zehir kanalı adı verilen bir yapı bulunmaktadır. Arının sokması esnasında; zehir kesesinde bulunan arı zehri, zehir kanalı ve iğne aracılığı ile sokulan yere aktarılmaktadır (Altıntaş ve Bektaş, 2019).

Arı zehri uzmanların gözetiminde, arı iğnesi kullanılarak, enfeksiyonlu bölgeye enjekte edilebilir veya krem/merhem formunda kullanılabilir. Arı sokmasından sonra yaygın olarak lokal ağrı, kızarıklık, ödem gözlenir fakat arı allerjisi olan bireylerde anaflaktik şok ile ölüme sebep olabilmektedir (Annala ve Allergy, 2000). Arı zehri biyolojik olarak immun sistem, merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, antibakteriyel, antiviral, antiinflamatuvar, antiartrit, antikanser, yara iyileştirici etki gibi birçok yararlı etkiye sahiptir. Ayrıca multiple skleroz ve lupus gibi otoimmün bozukluklarda, vücudun doğal savunma mekanizmasını güçlendirerek hareketliliği sağlamaktadır. Ek olarak, egzama, sedef hastalığı, uçuk gibi dermatolojik durumlarını başarılı bir şekilde tedavi etmede etkilidir (Altıntaş ve Bektaş, 2019). Arı zehri, parkinson, alzheimer hastalığı ve Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) gibi inflamasyon ve merkezi sinir

sistemi hastalıklarının tedavisinde olumlu yanıt oluşmasını sağlayan peptitler ve enzimler gibi aktif moleküller içerir. Ayrıca HIV, farklı kanser türlerine ve viral aktiviteye karşı olumlu etkilere sahiptir (Wehbe ve ark., 2019). Yapılan çalışmalarda arı zehrinin önemli bir bileşeni olan melitinin yumurtalık ve prostat kanserleri üzerinde olumlu etkileri olduğu gözlemlenmiştir (Park ve ark., 2011; Jo ve ark., 2012; Wehbe ve ark., 2019).

5. Arı Polen

Arı poleni yapısında proteinler, amino asitler, karbonhidratlar, lipitler ve yağ asitleri, fenolik bileşikler, enzimler ve koenzimler ile vitaminler ve biyo-elementleri barındırmaktadır. Polen %22,7 oranında protein içermektedir ve bu proteinin %10,4'ü metiyonin, lizin, treonin, histidin, lösin, izölösün, valin, fenilalanin ve triptofan gibi esansiyel amino asitlerdir.

Ayrıca, polende önemli miktarlarda nükleik asit, özellikle ribonükleik asit bulunmaktadır (Komosinska-Vassev ve ark., 2015). Arı polenin yapısında başlıca; fenolik asit türevleri, flavonoid glikozidler ve polifenolik bileşikler bulunmaktadır. Flavonoidler antioksidan, antiinflamatuvar, antiaterosklerotik, antikanser ve endotel fonksiyoları iyileştirici özelliklere sahiptir. Flavonoidler ayrıca hücre dışı savunma sistemini etkileyerek ve biyolojik süreçleri düzenleyerek dolaylı bir koruma sağlamaktadır (Han ve ark., 2007). Polen, dağcılıkta uğraşanlar, yüksek rakımlarda bulunanlar, pilotlar için yararlı bir besin maddesidir (Şarić ve ark., 2009). Polen ve özleri, özellikle yağda çözünenler, enfarktüs sonrası koşullarda, sistemik dolaşım bozukluklarında ve arteriyel hipertansiyonda etkili bir tedavi sağlamaktadır. Ayrıca, yaşlılara verilen küçük dozlarda polen hem kan damarlarının aterosklerotik değişikliklerinin inhibisyonuna hem de serebral kan akışının iyileşmesine yardımcı olmaktadır (Komosinska-Vassev ve ark., 2015).

6. Perga (Arı Ekmeği)

Perga, temel maddesi polen olan arı ekmeği (bee bread) olarak da bilinmektedir. Perga; işçi arılar tarafından toplanan polenleri kendi salgıladıkları özel enzimler ve nektar ile karıştırarak özümlediği sonra da bal peteklerinde depolayarak korudukları önemli bir gıda maddesidir. Arının ilk besin maddesi perga olduğu için bu ürüne "arı bebek maması" da denilebilir (Artık ve Küçükersan, 2016). Perganın temel kimyasal bileşenleri arasında karbonhidratlar, proteinler ve vitaminler, ayrıca mineraller, yağ asitleri ve enzimler, doğal antibiyotikler, antioksidanlar ve hormonlar gibi diğer maddeler bulunmaktadır (Khalifa ve ark., 2020). İçeriğinde bulunan fazla miktardaki yararlı bakteri ve tortu sayesinde normal polene göre çok daha önemli ve yararlıdır. Ayrıca arılar tarafından özel olarak fermente edilmiş bir polen olarak tanımlanmaktadır (Karaman ve ark., 2016).

Perga, sağlık alanında özellikle metabolizma sorunları ve allerjilere karşı alternatif tedavi olarak kullanılabilir.

önemli bir maddedir (Karaman ve ark., 2016). Doğan Yiğit ve ark yaptıkları bir çalışmada perganın, obezitenin neden olduğu lipid peroksidasyonunu iyileştirdiği, obezitenin artışına neden olan apoptotik hücre sayısını azaltmada etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Doğanyığıt ve ark., 2020). Capracova ve ark. (2020) yaptığı bir çalışmada, Tip 2 Zucker diyabetik yağlı (ZDF) sıçanlarda perganın diyabet komplikasyonları üzerindeki etkisi analiz edilmiştir. Perganın glikoz metabolizmasını ve su alımını faydalı bir şekilde etkilediği, bu nedenle hiperglisemi ve diyabetteki diğer komplikasyonların tedavisi için potansiyel bir ürün olduğu ileri sürülmüştür. Perganın oldukça yüksek antimikrobiyal yeteneğe sahip olduğu ve özellikle zararlı patojenlere karşı çok etkili olduğu kanıtlanmıştır (Abouda ve ark., 2011). Apiterapide kullanılacak olan perganın başta ağır metal, pestisit olmak üzere her türlü toksik unsurdan temizlenmiş olması gerekmektedir. Çünkü perga, bu tür toksik unsurları yapısında yoğun olarak barındırabilecek bir özelliğe sahiptir (Majewska ve Jasinski, 2005). Perga, üreme hormonlarına olumlu etkileri sebebiyle cinsel gücü arttırma, kas gücü ve hacminin artmasına katkısı özelliklerinden dolayı önemlidir. İçerdiği asetilkolin sayesinde tansiyon ve kronik kabızlık tedavilerinde kullanılmaktadır (Nagai ve Inoue, 2004; Kowalski ve Makarewicz, 2017). Bakour M ve ark yaptığı bir çalışmada, Fas arısının ürettiği perganın patojenik bakteri ve mantarlara karşı antioksidan aktivite ve antimikrobiyal aktivitesi değerlendirilmiştir. Arı ekmeğinin, test edilen tüm bakteri ve mantarlara karşı antioksidan aktivite ve etkinlik gösterdiği saptanmıştır (Bakour ve ark., 2019).

7. Arı Sütü

Arı sütü kremi, sarı-beyaz, asidik bir malzemedir. İşçi bal arılarının hipofaringeal ve çene bezleri tarafından üretilen bir salgıdır. Serbest amino asitler, yağ asitleri, şekerler, mineraller (P, Na, K, Ca, Mg), proteinler ve vitaminler (C, D ve E, B) gibi biyolojik aktiviteye sahip birçok önemli bileşik içerir; kuru ağırlığının yaklaşık yarısı proteinden oluşmaktadır (Paola ve ark., 2014; Akyol, 2015). Arı sütünün en önemli özelliği içerdiği yağ asitleridir. Birçok hayvan ve bitki materyalinin yağ asitlerinden farklı olarak, arı sütü yağ asitleri genellikle hidroksi yağ asitleri veya dikarboksilik asitler olan kısa zincirli yağ asitleridir. Arı sütünün başlıca yağ asidi 10-hidroksi-2-desenoik asittir (10-HDA). Arı sütünün temel aktif bileşeni 10-HDA, yumurtlama hormonlarının sentezini arttırmada, folikül havuzunun devamlılığının ve hormonal döngünün sağlanmasında etkilidir. Bu bilgiler ışığında arı sütü yaşlanma sürecinin önlenmesinde etkili bir yaşlanma karşıtı ürün olarak bilinmektedir (Pasupuleti ve ark., 2017). Bal arısından elde edilen arı sütünün, çocuklarda büyümeyi teşvik etme, genel sağlık durumunu iyileştirme ve yaşam süresini artırma gibi çeşitli fizyolojik aktivitelere sahip olduğu gösterilmiştir (Paola ve ark., 2014).

Arı sütü; hem besleyici hem de fonksiyonel ve biyolojik

değere sahip bir maddedir (Silici, 2019). Arı sütünün yapısında bulunan proteinler antioksidan özelliktedir ve oksidatif stres sonucu ortaya çıkan kanser, ateroskleroz, hipertansiyon, kısırlık, astım, depresyon, diyabet vb. hastalıkları tedavi etmede kullanılmaktadır (Akyol, 2015).

Araştırmalar arı sütünün tümör hücrelerinde metastazı baskılamaya yardımcı olduğunu göstermektedir (Bincoletto ve ark., 2005; Nakaya ve ark., 2007; Vucevici ve ark., 2007). Arı sütü, hücrelerin yenilenmesinde, hücre üretimi ve metabolizması üzerinde oldukça güçlü etkilere sahiptir. Arı sütünün diğer yararları hafızayı güçlendirme, fiziksel performansları arttırma, kan damarlarının genişlemesini sağlama, kan basıncını düşürme, yorgunluğu azaltma, büyüme ve gelişmenin hızlanmasına yardımcı olma, hormonları düzenleme şeklinde sıralanabilmektedir (Aydın ve Tekeoğlu, 2018). Arı sütünün, biyokimyasal parametreler üzerinde ciddi etkileri olduğu bilinmektedir. Bu etkiler; kandaki kolesterol, total lipid, fosfolipid, trigliserit seviyelerini düşürme, tansiyon düşürücü ve damar genişletici özellikte olma, plazma fibrinojen seviyesini ve tromboz seviyesini düşürme olarak belirtilmektedir (Nagai ve Inoue, 2004). Kadınların postmenopoz dönemde osteoporoz oluşumu sıklıkla görülen bir durumdur. Osteoporoz oluşumunun en önemli nedeni östrojen seviyesindeki düşüştür. Arı sütünün, kemiklerin kalsiyum depolamasında ve osteoporozun önlenmesinde değerli bir besin maddesi olduğu bildirilmiştir (Hidaka ve ark., 2006).

8. Apılarnil

Apılarnil, erkek arı larvalarının 3-7 gün arasında toplanarak partikül boyutlarına getirilerek elde edilmektedir (Topal ve ark., 2018). Apılarnil; % 65-75 su, % 9-12 protein, % 6-12 karbonhidrat, % 3.5-8 yağ asitleri ve lipitler, mineraller (K, Na, Ca, Mg), esansiyel amino asitler (treonin, lösin, izolösin, metiyonin) bakımından zengin bir bileşime sahiptir (Erdem ve Özkök, 2018). İçeriğindeki androjenik hormonlar; sperm sayısının artması ve vücut geliştirme yönünden yararlı etkiye sahiptir (Sorucu, 2019).

Apılarnil, enerji verme, yenilenme ve zihinsel uyarıcı, bağımsızlık sistemini destekleme, hafızayı geliştirme, iştahı arttırmada etkili değerli bir besin maddesidir (Çelik ve Aşgun, 2020). Hamamcı ve ark. (2020), apılarnilin nöronal hasar üzerine etkisi araştırılmıştır. Apılarnilin beyin hasarına ve çeşitli nörolojik bozukluklara karşı nöroprotektif potansiyeli kanıtlanmıştır. Apılarnil, protein metabolizmasını uyarır, insüline bağımlı diyabeti olan hastalarda glikoz regülasyonunu düzenler. Sporcuların besin takviyesinde apılarnil kullanılması, kas kütlesinde artış sağlamaktadır (Kogalniceanu ve ark., 2010). Apılarnil, virüslere karşı koruyucu, antimikrobiyal ve üreme hücrelerinin hormonal fonksiyonunu düzenlemede etkilidir. Ciltteki kırışıklıkları önlediği için geriatrik kullanılmaktadır. Bunların yanı sıra kronik hepatopati, hepatik siroz, gastroduodenal ülser, kronik

kabızlık, yaşlıların kronik bronşiti ve atrofik rinit tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir (Topal ve ark., 2018).

9. Sonuç

Arı ürünleri, birçok biyolojik fonksiyona ve tıbbi işlevlere sahip doğal ürünlerdir. Apiterapide sıklıkla kullanılan ürünler bal, polen, propolis, arı zehri, apılarnil ve arı sütüdür. Oral olarak alınan balın immun sistemi aktive ettiği, kanser ve metastaza karşı koruduğu ve antimikrobiyal, antioksidan özelliklere sahip olduğu kanıtlanmıştır. Balın besin değerinin yüksekliği, antibakteriyel, antifungal ve antioksidan özellikleri sebebiyle apiterapide sıkça kullanılan ürünler arasındadır. Arı sütü zengin içeriği ile üreme sağlığı ve yaşlanmaya bağlı metabolik bozukluklarda kullanılmaktadır. Propolis antibakteriyel özelliği ile enfeksiyon hastalıkları ve ağız sağlığında önemli kullanım alanına sahiptir. Arı zehri ise başta romatizma olmak üzere multiple skleroz (MS), romatoid artrit, egzama, epilepsi, migren gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır.

Apiterapide kullanılan bu ürünlerin içeriği kaynağına, iklim tipine, arı özelliklerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Günümüzdeki tedavi yöntemlerinin sağlık sorunlarını gidermede yetersiz kaldığı ve bazı yöntemlerin ciddi yan etkilere sahip olması sebebiyle arı ürünleri ile tedavi yöntemleri hızla gelişme göstermektedir. Son yıllarda, dünyada apiterapi ile tedavi yöntemleri geniş çapta kullanılmaktadır. Bu ürünlerin tedaviden daha çok profilaktik amaçlı kullanımı söz konusudur. Hastalıkların önlenmesinde bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Apiterapi ürünlerinin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri birçok çalışmada ortaya konmuştur.

Apiterapi ürünlerinin sağlık üzerinde yararlı etkileri olduğu kadar zararlı etkileri de bulunmaktadır. Bunların başında allerjik reaksiyonlar yer almaktadır. Bazı bireylerde anafilaktik şok nedeniyle ölüme götüren tablolar gelişebilmektedir. Ayrıca toksik bileşenleri içerme durumu da dikkat edilmesi gereken konulardan biridir.

Sonuç olarak apiterapi ürünleri güvenilir kaynaklardan elde edilmesi şartı ile doğru miktarlarda, uygun yaş gruplarında ve allerjisi olmayan bireylerde ve kontrollü olarak sağlığı korumak, geliştirmek ve tedavi etmek amacıyla kullanılabilir.

Katkı Oranı Beyanı

GÖ: araştırma, makale yazımı; EE: konu seçimi, makale yazımı; NMD: makale yazımı. Tüm yazarlar makaleyi inceledi ve onayladı.

Çatışma Beyanı

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

Kaynaklar

- Abd-El Aal AM, El-Hadidy MR, El-Mashad NB, El-Sebaie AH. 2007. Antimicrobial effect of bee honey in comparison to antibiotics on organisms isolated from infected burns. *Ann Burns Fire Disasters*, 20(2): 83-88.
- Abel SDA, Baird SK. 2018. Honey is cytotoxic towards prostate cancer cells but interacts with the MTT reagent: Considerations for the choice of cell viability assay. *Food Chem*, 241: 70-78.
- Abouda Z, Zerdani I, Kalalou I, Faid M, Ahami MJRJoM2011 The antibacterial activity of Moroccan bee bread and bee-pollen (fresh and dried) against pathogenic bacteria. *Res J Microbiol*, 6(4): 376-384.
- Afroz R, Tanvir E, Little PJC. 2016. Honey-derived flavonoids: natural products for the prevention of atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Clin Exper Pharmacol*, 6(3): 1-4.
- Ajibola A, Chamunorwa JP, Erlwanger KH. 2012. Nutraceutical values of natural honey and its contribution to human health and wealth. *Nutri Metabol*, 9(1): 61.
- Ajibola A. 2015. Novel insights into the health importance of natural honey. *The Malaysian J Med Sci*, 22(5): 7-22.
- Akyol E. 2015. Structure of royal jelly, importance for humans and bees. *Uludağ Arıcılık Derg*, 15(1): 16-21.
- Altıntaş L, Bektaş N. 2019. Apiterapi: 1. Arı zehri. *Uludağ Bee J*, 19(1): 82-95.
- Annav T, Mari J, Ioanna C, Konstadia G, Tiina T, Vesa V, Paraskevi M. 2009. Bioactivity of Greek honey extracts on breast cancer (MCF-7), prostate cancer (PC-3) and endometrial cancer (Ishikawa) cells: Profile analysis of extracts. *Food Chem*, 116(3):702-708.
- Annala IJC, Allergy E. 2000. Bee venom allergy. *J British Soc Allergy Clin Immun*, 30(12): 1682-1687.
- Attia WY, Gabry MS, El-Shaikh KA, Othman GA. 2008. The anti-tumor effect of bee honey in Ehrlich ascite tumor model of mice is coincided with stimulation of the immune cells. *The Egyptian J Immunol*, 15(2): 169-183.
- Aydın, Y, Tekeoğlu. 2018. Tamamlayıcı tıp ve güncel apiterapi uygulamaları. *J Biotechnol Strat Health Res*, 2(2): 64-73.
- Bakour M, Fernandes Â, Barros L, Sokovic M, Ferreira ICFR, Badiia I. 2019. Bee bread as a functional product: Chemical composition and bioactive properties. *Food Sci Technol*, 109: 276-282.
- Bangroo AK, Khatri R, Chauhan, S. 2005. Honey dressing in pediatric burns. *J Indian Assoc Pediatric Surgeons*, 10(3): 172-175.
- Bilsel Y, Bugra D, Yamaner S, Bulut T, Cevikbas U, Turkoglu U. 2002. Could honey have a place in colitis therapy? Effects of honey, prednisolone, and disulfiram on inflammation, nitric oxide, and free radical formation. *Digestive Surgery*, 19(4): 306-312.
- Bincoletto C, Eberlin S, Figueiredo CA, Luengo MB, Queiroz ML. 2005. Effects produced by Royal Jelly on haematopoiesis: relation with host resistance against Ehrlich ascites tumour challenge. *Inter Immunopharmacol*, 5(4): 679-88.
- Bogdanov S, Jurendic T, Sieber R, Gallmann P. 2008. Honey for nutrition and health: A review. *J American College Nutri*, 27(6): 677-689.
- Celimli N. 2004. Veteriner hekimlikte yara sağaltımında bal kullanımı. *Veteriner Cerrahi Derg*, 10(3-4), 73-77.
- Choi CS, Park JK, An CG, Lee EH, Ahn KJ. 2015. Multiple benefits of bee venom in aged skin manifestations. *Asian J Beauty Cosmetol*, 13(5): 679-688.
- Çelik K, Aşgun HF. 2020. Arılarla gelen sağlık "apiterapi". *Tudás Alapítvány, İstanbul, Türkiye*, pp. 104.
- Delavarian Z, Paakfetrat A, Nazari F, Tonekaboni A, Shakeri MT.

2015. An investigation of the effects propolis on the recurrent oral aphthous ulcers. *Avicenna J Phytomed*, 5(1): p113.
- Devagondanahalli HM, Suan CL. 2014. The anti-inflammatory and wound healing properties of honey. *European Food Res Technol*, 239(6), 1003-1014.
- Doğanyığıt Z, Okan A, Kaymak E, Pandır D, Silici S. 2020. Investigation of protective effects of apilarnil against lipopolysaccharide induced liver injury in rats via TLR 4/HMGB-1/ NF-κB pathway. *Biomed Pharmacotherapy*, 125: 109967.
- Erdem B, Özkök A. 2018. Can Food Supplement Produced from Apilarnil be an Alternative to Testosterone Replacement Therapy? *Hacettepe J Biology Chem*, 45(4): 635-638.
- Gekker G, Hu S, Spivak M, Lokensgard JR, Peterson PK. 2005. Anti-HIV-1 activity of propolis in CD4+ lymphocyte and microglial cell cultures. *J Ethnopharmacology*, 102(2): 158-163.
- Hamamcı M, Doganyigit Z, Silici S, Okan A, Kaymak E, Yilmaz S, Tokpinar A, Inan LE. 2020. Apilarnil: A Novel Neuroprotective Candidate. *Acta Neurologica Taiwanica*, 29(2): 33-45.
- Han X, Shen T, Lou H. 2007. Dietary polyphenols and their biological significance. *Inter J Molec Sci*, 8(9): 950-988.
- Harish Z, Rubinstein A, Golodner M, Elmaliah M, Mizrahi Y. 1997. Suppression of HIV-1 replication by propolis and its immunoregulatory effect. *Drugs Under Experiment Clinical Res*, 23(2), 89-96.
- Hassan MI, Mabrouk GM, Shehata HH, Aboelhussein MM. 2012. Antineoplastic effects of bee honey and *Nigella sativa* on hepatocellular carcinoma cells. *Integrative Cancer Therapies*, 11(4), 354-363.
- Hidaka S, Okamoto Y, Uchiyama S, Nakatsuma A, Hashimoto K, Ohnishi ST, Yamaguchi M. 2006. Royal jelly prevents osteoporosis in rats: beneficial effects in ovariectomy model and in bone tissue culture model. *Evidence-based Complement Alternat Med*, 3(3): 339-348.
- Israili ZH. 2014. Antimicrobial properties of honey. *American J Therapeutics*, 21(4): 304-323.
- Ito J, Chang FR, Wang HK, Park YK, Ikegaki M, Kilgore N, Lee KH. 2001. Anti-AIDS agents 48 Anti-HIV activity of moronic acid derivatives and the new melliferone-related triterpenoid isolated from Brazilian propolis. *J Natural Products*, 64(10): 1278-1281.
- Jo M, Park MH, Kollipara PS, An BJ, Song HS, Han SB, Kim JH, Song MJ, Hong JT. 2012. Anti-cancer effect of bee venom toxin and melittin in ovarian cancer cells through induction of death receptors and inhibition of JAK2/STAT3 pathway. *Toxicology Applied Pharmacology*, 258(1): 72-81.
- Karaman M, Artık N, Küçükersan K, Halıcı Z, Çelik M. 2016. Perga (Bee Bread) composition and health benefit. In: *Proceedings of 2nd Inter Turkic World Conference on Chemical Sci Technologies*, April 01-30, Turkey.
- Khalifa SAM, Elashal M, Kieliszek M, Ghazala NE, Farag MA, Saeed A, Xiao J, boZou Z, Khatib A, Göransson U, El-Seedi HR. 2020. Recent insights into chemical and pharmacological studies of bee bread. *Trends Food Sci Technol*, 97: 300-316.
- Kim S, Hong I, Woo S, Jang H, Pak S, Han S. 2017. Isolation of Abscisic Acid from Korean Acacia Honey with Anti-*Helicobacter pylori* Activity. *Pharmacognosy Magazine*, 13(2): 170-173.
- Kogalniceanu S, Lancrajan I, Ardelean G. 2010. Changes of the glucidic metabolism determined by the physical effort of the treatment with the Aslavital and Apilarnil. *Arad Med J*, 13(3): 33-41.
- Komosinska-Vashev K, Olczyk P, Kaźmierczak J, Mencner L, Olczyk K. 2015. Bee Pollen: Chemical Composition and Therapeutic Application. *Evidence-based Complement Alternat Med*, 2015: 297425.
- Kowalski S, Makarewicz M. 2017. Functional properties of honey supplemented with bee bread and propolis. *Natural Product Res*, 31(22): 2680-2683.
- Kurek-Górecka A, Rzepecka-Stojko A, Górecki M, Stojko J, Sosada M, Świerczek-Zięba G. 2013. Structure and antioxidant activity of polyphenols derived from propolis. *Molecules*, 19(1): 78-101.
- Lotufo MA, Júnior CAL, Shimizu MT, Cabral R, Esther GB. 2005. Clinical evaluation of the topical use of propolis in recurrent minor aphthous ulceration. *Cienc Odontol Bras*, 8(3):6-9.
- Madras MK, Jasiński Z. 2005. The Content of Mercury in Bee Bread Originating From Different Region of Poland. *J Apicultural Sci*, 49(2): 69-73.
- Mijanur Rahman M, Gan SH, Khalil MDI. 2014. Neurological effects of honey: current and future prospects. *Evidence-based Complement Alternat Med*, 2014:958721.
- Nagai T, Inoue R. 2004. Preparation and the functional properties of water extract and alkaline extract of royal jelly. *Food Chem*, 84(2): 181-186.
- Nakaya M, Onda H, Sasaki K, Yukiyoshi A, Tachibana H, Yamada K. 2007. Effect of royal jelly on bisphenol A-induced proliferation of human breast cancer cells. *Biosci Biotechnol Biochem*, 71(1): 253-255.
- Özbek H. 1990. *Bal Arısı (Apis mellifera L.) Zehiri*. Atatürk Üniv Zir Fak Der, 21(2): 84 – 100.
- Özkan S, Bancar K. 2015. Apiterapi ve çocuk sağlığı. *Dokuz Eylül Üniv Hemşirelik Fak Derg*, 8(4): 247-251.
- Paola F, Pantalea DD, Gianfranco C, Antonio F, Angelo V, Eustachio N, Elisabetta DL. 2014. Oral allergy syndrome in a child provoked by royal jelly. *Case Reports in Medicine*, 2014: 941248.
- Park MH, Choi MS, Kwak DH, Oh KW, Yoon DY, Han SB, Song HS, Song MJ, Hong JT. 2011. Anti-cancer effect of bee venom in prostate cancer cells through activation of caspase pathway via inactivation of NF-κB. *The Prostate*, 71(8): 801-812.
- Park YK, Alencar SM, Aguiar CL. 2002. Botanical origin and chemical composition of Brazilian propolis. *J Agri Food Chem*, 50(9): 2502-2506.
- Parolia A, Thomas MS, Kundabala M, Mohan M. 2010. Propolis and its potential uses in oral health. *Inter J Medicine Medical Sci*, 2(7): 210-215.
- Pasupuleti VR, Sammugam L, Ramesh N, Gan SH. 2017. Honey, Propolis, and Royal Jelly: A Comprehensive Review of Their Biological Actions and Health Benefits. *Oxidative Medi Cellular Longevity*, 2017(2): 1-21.
- Patel S. 2016. Emerging Adjuvant Therapy for Cancer: Propolis and its Constituents. *J dietary supplements*, 13(3): 245-268.
- Pifko E, Price A, Sterner S. 2014. Infant botulism and indications for administration of botulism immune globulin. *Pediatric Emergency Care*, 30(2): 120-124.
- Pimentel RB, da Costa CA, Albuquerque PM, Junior SD. 2013. Antimicrobial activity and rutin identification of honey produced by the stingless bee *Melipona compressipes manausensis* and commercial honey. *Evidence-based Complement Alternat Med*, 13: 151.
- Rakha MK, Nabil ZI, Hussein AA. 2008. Cardioactive and vasoactive effects of natural wild honey against cardiac malperformance induced by hyperadrenergic activity. *J Medicinal Food*, 11(1): 91-98.
- Samarghandian S, Afshari JT, Davoodi S. 2011. Honey induces apoptosis in renal cell carcinoma. *Pharmacognosy Magazine*, 7(25): 46-52.
- Samet N, Laurent C, Susarla SM, Samet-Rubinsteen N. 2007. The

- effect of bee propolis on recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. *Clinical Oral Invest*, 11(2): 143-147.
- Saral Ö. 2013. Apiterapik arı ürünlerinin (bal, polen, propolis ve arı sütü) biyoaktif özellikleri ve karaciğer hasarını önlemedeki rolleri. Yüksek Lisans, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, pp. 91.
- Sarikaya N, Korkmaz N. 2012. Kültürel farklılıkların dondurulmuş gıda tüketim kalıplarına etkisi: Polonya-Türkiye karşılaştırması. *Tüketici Tüketim Araş Derg*, 4(1): 47-79.
- Sforcin JM, Bankova V. 2011. Propolis: is there a potential for the development of new drugs? *J Ethnopharmacol*, 133(2): 253-260.
- Silici S. 2019. Chemical content and bioactive properties of drone larvae (*Apilarnil*). *Mellifera*, 19(2): 14-22.
- Sorucu A. 2019. Arı ürünleri ve apiterapi. *Vet Farmakol Toksikol Dern Bülteni*, 10(1): 1-15.
- Tarakçı C. 2018. *Helicobacter pylori* karakterizasyonu, bal ve propolis örneklerinin bakteri ve üreazı üzerine inhibisyon etkilerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Rize, p68.
- Tonkaboni A, Najafi S, Mehrpour S, Kharazi Fard MJ. 2016. Efficacy of propolis mouth wash for treatment of recurrent aphthous stomatitis. *J Craniomaxillofacial Res*, 3(3): 211-218.
- Topal E, Strant M, Yücel B, Kösoğlu M, Mărgăoan R, Dayioğlu M. 2018. Ana ve erkek arı larvalarının biyokimyasal özellikleri ve apiterapötik kullanımı. *J Anim Prod*, 59 (2): 77-82.
- Viuda-Martos M, Ruiz-Navajas Y, Fernández-López J, Pérez-Alvarez JA. 2008. Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *J Food Sci*, 73(9): 117-124.
- Vucevic D, Melliou E, Vasilijic S, Gasic S, Ivanovski P, Chinou I, Colic M. 2007. Fatty acids isolated from royal jelly modulate dendritic cell-mediated immune response in vitro. *Inter Immunopharmacology*, 7(9): 1211-1220.
- Wehbe R, Frangieh J, Rima M, Obeid DE, Sabatier JM, Fajloun Z. 2019. Bee Venom: Overview of Main Compounds and Bioactivities for Therapeutic Interests. *Molecules*, 24(16): 2997.
- WHO. 2001. Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66856/1/WHO_FCH_CAH_01.02.pdf?ua=1&ua=1 (accessed date: October 17, 2019).
- Wiğckiewicz W, Miernik M, Wiğckiewicz M, Morawiec T. 2013. Does Propolis Help to Maintain Oral Health? Evidence-based Complement Alternat Med, 2013:351062.
- Yaacob NS, Nengsih A, Norazmi MN. 2013. Tualang honey promotes apoptotic cell death induced by tamoxifen in breast cancer cell lines. Evidence-based Complement Alternat Med, 2013: 989841.



HÜCRE İÇİ SİNYAL YOLAKLARINI HEDEFLEYEN KEMOTERAPÖTİK AJANLAR

Sevgi Uğur MUTLUAY^{1*}, Leyla Didem KOZACI¹

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Translasyonel Tıp Ana Bilim Dalı, 06800, Ankara, Türkiye

Özet: Kanser tedavisinde, konvansiyonel kemoterapötikler 1940'lı yıllardan beri klinikte kullanılmaktadırlar. Etkililikleri uzun yıllardır kanıtlanmış olsa da seçicilik sorunu ve ciddi yan etkilere yol açmaları bu ajanların kullanımını kısıtlar. Mevcut tedavilerin dezavantajları ve yeni anti-kanser ilaçlarına olan ihtiyaç araştırmaların bu yöne kaymasına neden olmuştur. Son 20 yılda kanserin moleküler mekanizmalarının da aydınlatılması ile yeni ilaçlar için hedef olabilecek proteinler tanımlanmıştır. Bu hedeflerden başlıcaları PI3K/Akt/mTOR, Ras/Raf/MEK/ERK, Ubikitin-Proteazom ve Hedgehog yolaklarıdır. Bu yolakların ve efektörlerinin birçok kanser tipinde rolü olduğu gösterilmiştir. Hücre içi sinyal mekanizmalarında görev alan ve bu yolaklarla ilişkili bulunan protein kinazlar üzerlerinde en çok çalışma yapılan moleküllerdir. Tirozin ve serin/treonin kinazlara özgü birçok inhibitör molekül ve/veya monoklonal antikor geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuştur. Yaklaşık 20 alt sınıftan oluşan reseptör tirozin kinazların (RTK) birçok üyesinin kanserle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bağlamda öne çıkan RTK'lar; EGFR, PDGFR, VEGFR, FLT3 ve ALK olarak sıralanabilir. Diğer protein kinazlardan Src, BTK, CDK ve AMPK'nın kanser gelişimi ile ilgili kritik süreçlere aracılık ettiği bildirilmiştir. Bu hedeflerin yanısıra potansiyel moleküler hedefler ve bu hedeflere yönelik kemoterapötik ajanlar da belirlenmiştir. NOTCH, JAK-STAT, Nükleer Faktör Kappa B, Wnt/ β -Catenin yolaklarını, İnsülin, FGF, HGF, GSK-3 reseptörlerini, Protein Kinaz C, Aurora Kinaz ve Hsp90 aktivitesini inhibe etmeye yönelik geliştirilen birçok molekül klinik çalışma aşamasındadır.

Anahtar kelimeler: Kanser, Kemoterapi, Sinyal yolları, Hedefe yönelik tedavi, Protein kinaz inhibitörleri


Chemotherapeutic Agents Targeting Intracellular Signaling Pathways


Abstract: In cancer treatment, conventional chemotherapeutics have been in clinical use since 1940s. Even though their efficacy has been established for many years, selectivity problem and serious side effects limit their use. Disadvantages of available therapies and need for novel anti-cancer drugs induced a shift in research towards that direction. Over the past 20 years, by shedding light on molecular mechanisms of cancer, intracellular proteins, that might be targets for new drugs, have been defined. Of these targets, primary ones are; PI3K/Akt/mTOR, Ras/Raf/MEK/ERK, Ubiquitin-Proteasom and Hedgehog pathways. These pathways and their downstream effectors shown to play a role in many cancer types. Protein kinases, which are involved in intracellular signaling pathways and found to be related to those pathways, are the molecules that are most studied. Many inhibitor molecules and/or monoclonal antibodies specific to tyrosine and serine/threonine kinases have been developed and brought into use. Several members of tyrosine kinase family, which consists of around 20 subclasses, have been shown to be related to cancer. In this regard, prominent receptor tyrosine kinases can be sorted as EGFR, PDGFR, VEGFR, FLT3 and ALK. Other protein kinases; Src, BTK, CDK and AMPK have been reported to mediate critical processes in cancer development. Beside those targets, potential molecular targets and chemotherapeutic agents to these targets have been defined. Many molecules, that were developed to inhibit NOTCH, JAK-STAT, Nuclear Factor Kappa B, Wnt/ β -Catenin pathways, Insulin, FGF, HGF, GSK-3 receptors, Protein Kinase C, Aurora Kinase and Hsp90 activity, are in stage of clinical study.

Keywords: Cancer, Chemotherapy, Signaling pathways, Targeted therapy, Protein kinase inhibitors

*Sorumlu yazar (Corresponding author): Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Translasyonel Tıp Ana Bilim Dalı, 06800i Ankara, Türkiye

E mail: sevgimutluay@gmail.com (S. U. MUTLUAY)

Sevgi Uğur MUTLUAY  <https://orcid.org/0000-0002-8794-6397>

Leyla Didem KOZACI  <https://orcid.org/0000-0001-5422-1640>

Gönderi: 14 Kasım 2020

Kabul: 11 Ocak 2021

Yayınlanma: 01 Mayıs 2021

Received: November 14, 2020

Accepted: January 11, 2021

Published: May 01, 2021

Cite as: Mutluay SU, Kozacı LD. 2021. Chemotherapeutic agents targeting intracellular signaling pathways. BSJ Health Sci, 4(2): 175-184.

1. Giriş

Kanser hastalığına ilişkin bilinen en eski kayıtlar M.Ö. 3000'lü yıllara kadar uzanır. Antik Mısır dönemine ait papirüslerde bir seri kanser vakasının tanımlandığı metinlere rastlanmıştır. M.Ö. 400'lü yıllarda Hipokrat'ın ve M.S. 130-200 yıllarında yaşamış olan Galen'in de kanser hakkında çalışmaları olduğu bilinmektedir. Hastalığı ve tümörleri tanımlamak için, Yunanca yengeç anlamına gelen "carcinus" ve şişlik anlamına gelen "oncos" kelimeleri ilk defa bu dönemde kullanılmıştır.

Kanser hastalığı çok genel olarak bir organizmadaki hücrelerin kontrolsüz olarak çoğalması, birikmesi ve bu hücrelerin organizmanın normal işleyişini bozması ile karakterize edilir. Tek bir organı etkileyebilir ya da yayılım göstererek çoklu organ tutulumu yapabilir. Tedavisi için belirli standartlar olmakla beraber her kanser tipi için farklı yaklaşımlar ve tedaviler mevcuttur. Başlıca tedavi seçenekleri kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi olarak sıralanabilir. Kemoterapötik ajanlar ilk olarak 1940'lı yıllarda kullanıma girmiştir. Etkilerini



kontROLSÜZ hücre bölünmesini ve DNA replikasyonunu önleyerek ya da mikrotübül dinamikleri ile etkisine girerek gösterirler. Bu gruptaki konvansiyonel kemoterapötikler; alkilleyici ajanlar, topoizomera inhibitörleri, antrasiklinler, bitkisel alkaloidler, pirimidin ve pürin antimetabolitleridir. Konvansiyonel kemoterapötiklerin sağ kalım oranını artırdıkları, tümör boyutunu küçülttükleri, progresyonu yavaşlattıkları bilinmektedir. Ancak klinik etkililikleri kanser tipine ve hastalığın evresine göre farklılık gösterir. Bunun yanı sıra kullanılan ajanlar vücutta kanserli hücreler dışında diğer hücreleri de etkilerler. Bunun sonucu olarak, tedavi gören hastalarda saç dökülmesi, bulantı, ağrı, kardiyotoksisite ve immün sistemin baskılanması sonucu ortaya çıkan yan etkiler oldukça sık görülür. Mevcut birçok tedavi seçeneği olmasına rağmen, bunlardan hiçbiri yeterince etkili ve spesifik değildir. Bu nedenle, ilaç geliştirme çalışmalarında, var olan tedavilere üstün gelecek moleküllerin geliştirilmesi odak noktası haline gelmiştir. Bu doğrultuda son 20 yılda birçok ilaç piyasaya sürülmüştür. Geliştirilen başlıca yeni jenerasyon ilaçlar; küçük inhibitör moleküller ve monoklonal antikorlar olarak sıralanabilir. Bu ilaçlar konvansiyonel ilaçların aksine sitotoksik değil, sitostatiktirler. Etkilerini hücre membranı ya da sitoplazmasında bulunan reseptörlerle, ya da bu reseptörlerin downstream sinyal yollarındaki efektörleri ile etkileşime girerek gösterirler (Baudino, 2015). Sonuç olarak kanserli hücrede DNA biyosentezinin ve hücre replikasyon mekanizmalarının bozulmasına yol açarlar (Bagnyukova et al., 2010).

Farmakolojik açıdan ele alındığında, söz konusu reseptörler ve sinyal yollarındaki her bir bileşen yeni ilaç molekülleri için potansiyel birer hedeflerdir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, kanser patofizyolojisinde rol alan birçok reseptör, sinyal yolağı ve yollardaki bileşenler moleküler düzeyde tanımlanmıştır. Bu çalışmalarda aynı yolların birden fazla reseptör tarafından aktive edildiği, farklı yollardaki efektörlerin birbirleri ile iletişimde olduğu ve yolların aktivitelerinin bu etkileşimlere bağlı olarak değişebildiği gösterilmiştir. Ayrıca, tek bir kanser tipinden birden fazla reseptörün, proteinin ve/veya yolağın beraber sorumlu olduğu ya da aynı yolların farklı kanser tiplerinde de rol aldığı bilinmektedir.

Geliştirilen yeni jenerasyon ilaçlardan bir kısmı hedef proteinlere spesifik olmakla beraber etkilerini birden fazla reseptörle ve/veya sinyal yolağı ile etkileşerek gösteren moleküller de mevcuttur. Bu ilaçlar etki mekanizmalarına göre tek bir kanser tipinde ya da birden fazla kanser tipinde etkili olabilirler. Klinikte tek başlarına ya da diğer ajanlarla kombine olarak kullanılabilirler.

Bu derlemede tedavide kullanılan ilaçlar moleküler hedeflerine göre verilecek, söz konusu hedeflerin fizyolojik görevlerine, hastalığın patolojisindeki rollerine ve ilaçların hangi yolla etkilerini gösterdiğine değinilecektir. Derlemenin son bölümünde kanser tedavisi için onay almamış ve denenmekte olan

moleküller, ayrıca bu aday moleküllerle hedeflenen sinyal yolları ve bileşenlerinden de bahsedilecektir.

2. Moleküler Hedefler ve Kullanılan Terapötik Ajanlar

2.1. Terapötik Hedef Olarak Hücre İçi Sinyal Yolları

Hücre içi sinyalizasyon yollarının birçoğu direkt ya da indirekt olarak kanser hücrelerinin gelişimi, proliferasyonu ve hayatta kalmasına aracılık eder. Kanser patolojisinde öne çıkan iki yolağın PI3K/Akt/mTOR ve Ras/Raf/MEK/ERK yollarıdır.

2.2.1. PI3K/Akt yolağı ve mTOR

PI3K/Akt yolağı hücrede transkripsiyon, translasyon, apoptoz ve hücre döngüsünün idamesi gibi birçok önemli süreçten sorumludur (Asati et al., 2016). Yolağın aşırı aktivasyonunun akut myeloid lösemi (AML) ve meme, kolorektal, hepatosellüler, over kanseri gibi hastalığın çeşitli tipleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Yolağın aktivitesi fosfat ve tensin homoloğu PTEN tarafından negatif olarak regüle edilir.

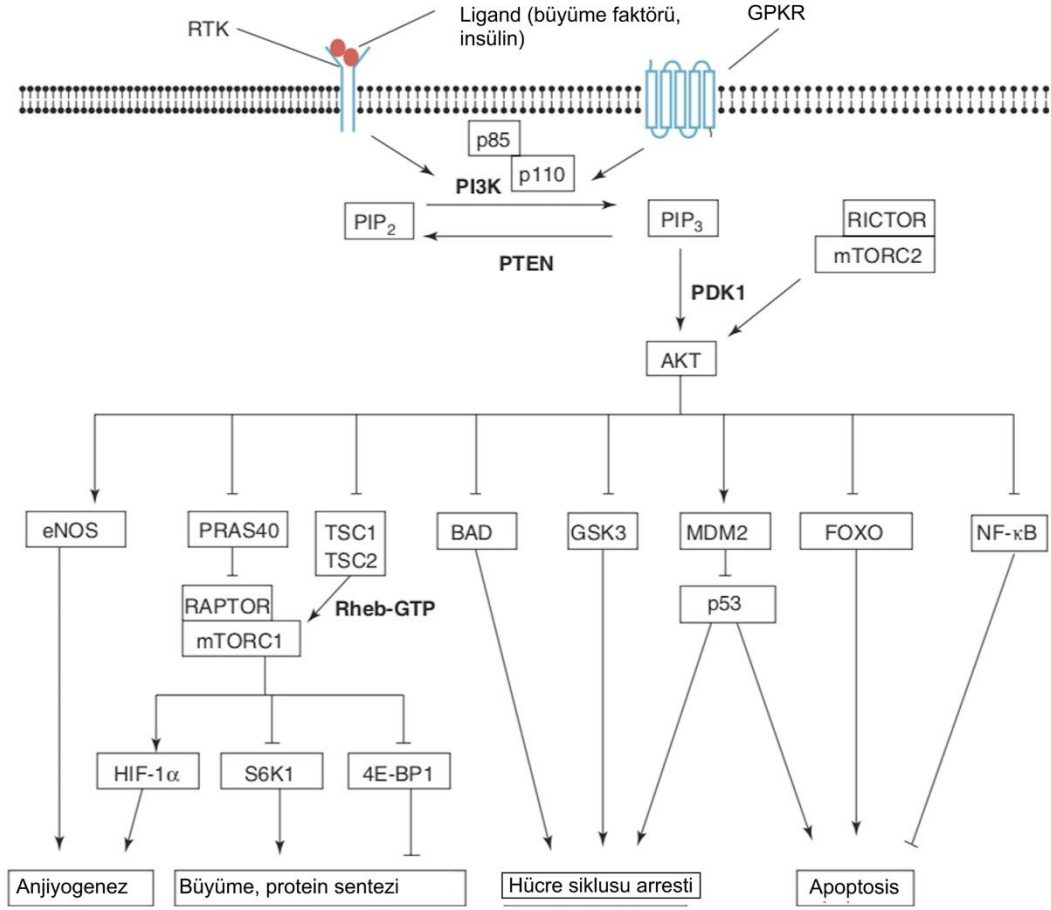
Fosfoinozitol-3 kinazlar ya da Fosfotidilinozitol-3 kinazlar (PI3K) yapısal ve işlevsel olarak farklılık gösteren 4 ayrı sınıftan oluşan bir enzim ailesidir. Söz konusu sınıflardaki enzimlerin aktivasyonu tirozin kinaz büyüme faktörü reseptörleri, G proteini kenetli reseptörler, integrinler veya Ras onkogeni gibi farklı yollar aracılığı ile gerçekleşebilir. Aktif hale gelen PI3K membrana bağlı fosfoinozitolidler (PtdIns) aracılığı ile Akt'yi fosforile eder (Asati et al., 2016). Akt (protein kinaz b) serin/treonin kinaz sınıfından bir protein kinazdır. 3 farklı izoformu bulunur. Kanserde en sık olarak aktive olan protein kinazlardan biridir.

mTOR, PI3K/Akt yolağının downstream efektörüdür (Şekil 1). Hücre metabolizması ve büyümesinde önemli işlevleri olan bir serin/treonin kinazdır. Kanserli hücrelerde regülasyonun sıklıkla bozulduğu ve azalmış mTOR aktivitesinin artmış yaşam süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Harvey, 2019). mTOR, kompleks 1 ve 2 olmak üzere (mTORC1 ve mTORC2) iki formda bulunabilir. Akt tarafından direkt ya da indirekt olarak aktive edilebilir (Asati et al., 2016).

PI3K/Akt/mTOR yolağını hedef alan ve kullanımda olan ilaçlardan bazıları; PI3K inhibitörleri; Idelalisib, Copanlisib, Duvelisib, Alpelisib ve mTOR inhibitörleri; Everolimus, Temsirolimus olarak sıralanabilir. Akt'ye spesifik inhibitörler geliştirilmiş ancak etkililikleri yeterli bulunmamıştır. Bununla beraber klinik çalışma aşamasında olan spesifik Akt inhibitörleri de vardır (Nitulescu et al., 2016).

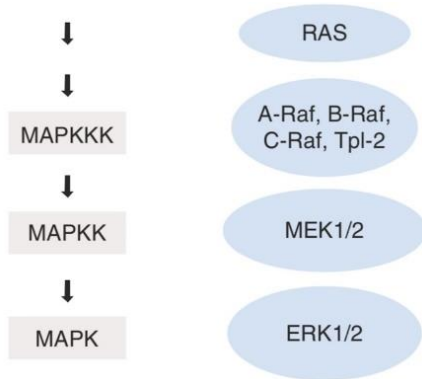
2.2.2. Ras/Raf/MEK/ERK yolağı (MAPK/ERK yolağı)

Ras/Raf/MEK/ERK yolağı hücre dışından gelen uyarıların nükleusa aktarılmasına aracılık eder. Reseptörler aracılığı ile alınan sinyal yolaktaki kinazların (Raf ya da MAPKKK, MEK ya da MAPKK, ERK ya da MAPK) seri fosforilasyonu ile üç aşamada nükleusa ulaştırılır.



Şekil 1. PI3K/Akt/mTOR yoluğu ve downstream efektörleri (Harvey, 2019).

Ras'lar GTPaz aktivitesi gösteren proteinlerdir. Hücrede GTP bağı (aktif) veya GDP bağı formları (inaktif) ile, iki konformasyon arasında gidip gelerek hücre içi sinyal iletimine aracılık ederler. Hücre proliferasyonu, apoptoz, migrasyon ve diferansiyasyon gibi hücrel olayların kontrolünde yer alırlar. Kanserde en sık görülen formları N-Ras, H-Ras ve K-Ras'tır. Ras aktivasyonunun en sık olarak pankreatik (%90), tiroid (%50), kolon (%50), akciğer (%30) kanserlerinde ve AML'de (%30) görüldüğü bildirilmiştir (Asati et al., 2016). Hücre dışından gelen uyarılar sonucunda GTP bağlanan Ras Raf1 aktiveştirir. Kaskad, sırasıyla MEK ve ERK aktivasyonları ile devam eder (Şekil 2).



Şekil 2. MAPK/ERK yoluğu (Harvey, 2019).

Raf, MEK, ERK mitojenle aktiveleşen protein kinazlar (MAPK) olarak adlandırılırlar. Raf ve ERK serin/treonin protein kinaz, MEK ise serin/tirozin/treonin kinaz sınıflarında yer alır.

Bu yolaktaki kinazları hedef alan ilaçlar; Vemurafenib, Encoreafenib ve Dabrafenib BRAF inhibitörü, Trametinib, Cobimetinib ve Binmetinib MEK inhibitörleridir (Yaeger ve Corcoran, 2019). Klinik kullanımda etkilerini Ras üzerinden gösteren moleküller henüz bulunmamakla beraber (Keeton et al., 2017), erken dönem klinik deneme aşamasında olan K-Ras (Kirsten Sıçan Sarkoma Viral Onkogen Homoloğu) inhibitörleri mevcuttur (Lanman et al., 2020; Nagasaka et al., 2020).

2.1.3. Ubikitin-Proteazom yoluğu

Ubikitin ve proteazom organizmadaki hasar görmüş ya da işlevsel olmayan proteinlerin atılmasında görevlidirler. Hücre içi proteinlerin yaklaşık %80'i bu yolakla degrade edilir. Yolağın, hücre döngüsü, apoptoz, transkripsiyon DNA onarımı gibi birçok önemli hücrel olayda rolü olduğu bilinmektedir (Manasanch ve Orlowski, 2017). Protein yıkımı için ilk aşamada hedef proteinler poliubikitin zincirleri ile etiketlenir. Bu aşamada ubikitin aktivasyonuna E1, ubikitin konjugasyonuna E2, ve ubikitin substrata bağlanmasına E3 enzimi aracılık eder. Poliubikitin bağı proteinler 26S proteazomu için hedeftirler ve sonuç olarak proteinlerin proteazom tarafından yıkımı

gerçekleşir.

In vitro çalışmalarda proteazom inhibitörlerinin tümörlerde antiproliferatif ve pro-apoptotik etkileri olduğu gösterilmiştir (Manasanch ve Orlowski, 2017). Bortezomib klinik kullanıma giren ilk proteazom inhibitörüdür. Proteazom inhibitörlerinin anti-kanser etkilerinin tam olarak hangi mekanizmalarla ile gerçekleştirdikleri tam olarak bilinmemektedir. Bu mekanizmaların aydınlatılması ve yeni moleküllerin geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir.

Proteazom dışında yolaktaki E1, E2 ve E3 enzimlerinin de kemoterapötik ajanlar için hedef olabileceği önerilmiştir. Bu doğrultuda da çalışmalar devam etmekte olup E3 immuno-modülatörü olarak etkinlik gösteren Talidomide ve Lenalidomid multipl myelomda kullanılan onaylı tedavilerdir (Morrow et al., 2015).

2.1.4.Hedgehog yolağı

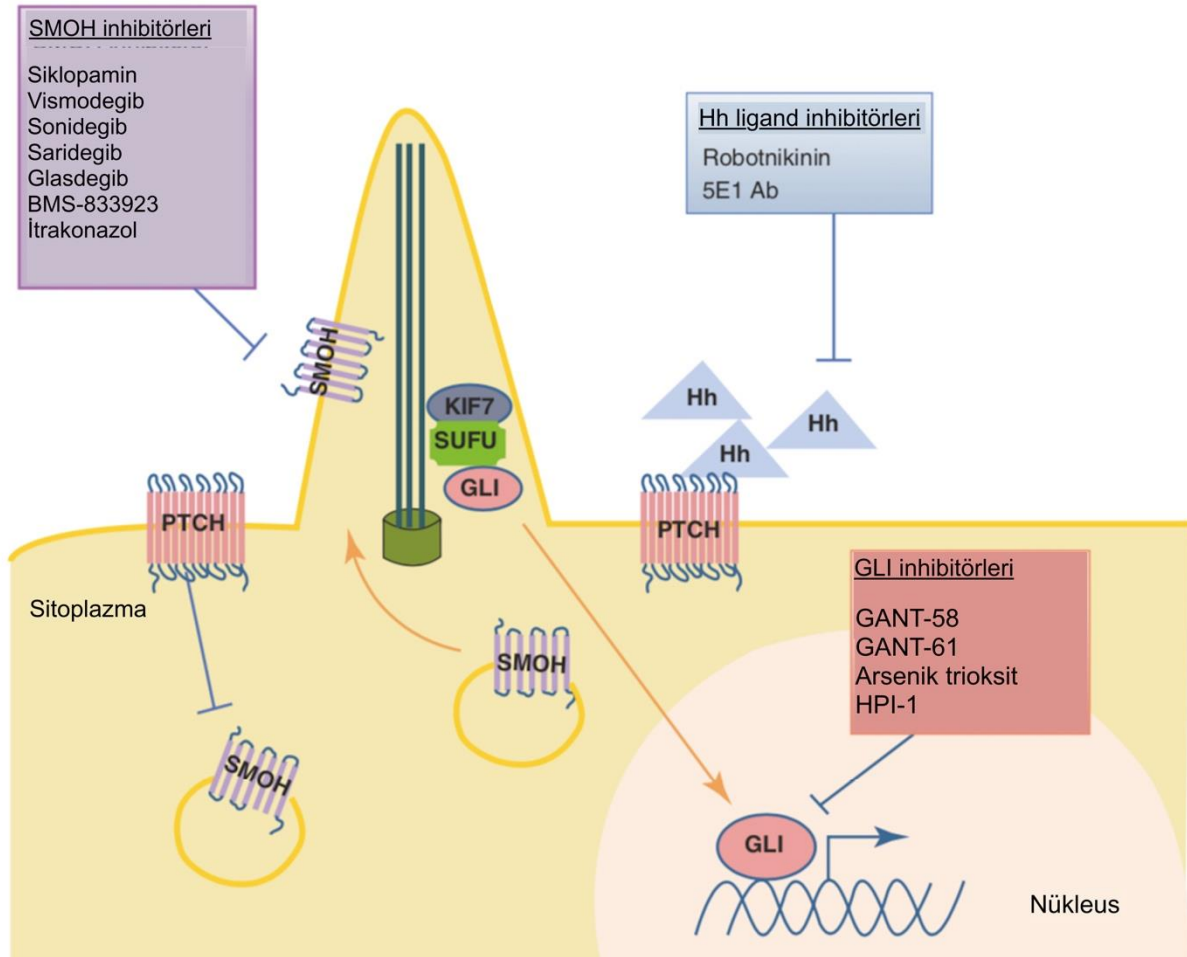
Hedgehog (Hh) yolağı embriyonik gelişimin majör düzenleyicisidir. Embriyoda hücre proliferasyonundan, diferansiyasyonundan, doku paterni oluşumundan sorumludur. Yetişkinlerde de aktif olan bu yolağın doku homeostatisinin sağlanmasında önemli işlevleri vardır (Gupta et al., 2010). Hh sinyal yolağının temel elemanları; Patched reseptörü (Ptch1, Ptch2), Smoothened reseptör (Smo), Hedgehog ligandları (Sonic Hh, Indian Hh, Desert

Hh) ve represör komplekstir. Represör kompleksi; GLI (glioma-associated onkogen), SUFU (Supressor of Fused), KIF7 (kinesin family member 7), PKA (protein kinaz A), GSK3 β (glikojen sentaz kinaz) ve CK1 (Casein kinaz 1)'dir. Ligand yokluğunda Smo Ptch tarafından bazal olarak inhibe edilir. Smo'ya liganda bağlanmasını takiben inhibisyon kalkar ve represör kompleksteki GLI serbest hale geçer. Serbestleşen GLI nükleusa giderek hedef genlerinin transkripsiyonunu indükler (Şekil 3). Yolağın ayrıca Smo ligandlarından bağımsız olarak, mTOR, MAPK, EGFR, FGF aracılığı ile de aktifleştiği bildirilmiştir (Skoda et al., 2018).

Yolağın disfonksiyonun en sık olarak bazal hücreli karsinomlar ve medullablastomalar olmak üzere akciğer, prostat, meme, pankreas gibi kanser tiplerinde görüldüğü bilinmektedir (Gupta et al., 2010). Klinikte Smo antagonistleri olan Sonidegib ve Vismodegib kullanılmaktadır.

2.2. Terapötik Hedef Olarak Protein Kinazlar

Protein kinazlar sinyal iletiminde fosfat gruplarının transferinden sorumlu katalitik enzimlerdir. İşlevlerindeki bozukluğun kanser patofizyolojisinde rol aldığı ilk olarak 1980'lerin başında keşfedilmiştir (Paul ve Mukhopadhyay, 2004).



Şekil 3. Hedgehog yolağı (Harvey, 2019).

Kanser araştırmalarında dönüm noktası niteliğinde olan bu bulgu ile protein kinazlar üzerinde yapılan çalışmalar hız kazanmış, kısa sürede yapısı ve işlevleri hakkında birçok veri elde edilmiştir. Protein kinazlar küçük inhibitör moleküller ve/veya monoklonal antikolar için iyi birer hedeftirler Günümüzde protein kinazların aktivitesini engellemeye yönelik birçok tedavi yaklaşımı mevcuttur.

Protein kinazlar substratlarında fosforilledikleri protein rezidüsüne göre gruplara ayrılırlar. Tirozin kinazlar, serin/treonin kinazlar ve karma tip kinazlar kanser patolojisinde öne çıkan kinazlardır. Tirozin kinazlar da kendi içinde reseptör tirozin kinazlar ve nonreseptör tirozin kinazlar olarak ikiye ayrılırlar. Reseptör tirozin kinazlar hücre membranına bağlı reseptörlerdir ve yaklaşık olarak 20 alt sınıfı kapsayan geniş bir ailedir. Nonreseptör tirozin kinazlar ise sitoplazmada yerleşim gösterirler ve başlıca 9 alt sınıfa ayrılırlar (Gocek et al., 2014). Reseptör tirozin kinazlar temel olarak ekstrasellüler N-terminali, hidrofobik transmembranal bölge, sitoplazmik C-terminalinden oluşur. Reseptörün N-terminali ligand bağlama bölgesidir ve farklı sınıftaki reseptör tirozin kinazlar arasında değişkenlik gösterir. C-terminali reseptörün tirozin kinaz aktivitesinden sorumlu katalitik alanı içerir ve bütün reseptör tirozin kinazlarda ortakdır. Reseptör tirozin kinaz molekülleri inaktif haldeyken monomerler halinde bulunurlar. Ligandın bağlanmasıyla dimerize olan reseptör moleküllerinin katalitik bölgedeki tirozin rezidüleri otofosforillenir. Fosforile olan tirozin rezidüleri yapılarında SH2 ve PTB alanları içeren efektör ve adaptör moleküller için bağlanma bölgeleridir. Söz konusu moleküllerin reseptöre bağlanmasıyla downstream sinyal yolları aktif hale gelir. Kanserde rolü olduğu gösterilen başlıca reseptör tirozin kinazlar EGFR, VEGFR, PDGFR ve IR'lerdir. Nonreseptör tirozin kinazların yapısı sınıflar arasında değişkenlik gösterir, Bununla beraber SH1, SH2 ve SH3 alanlarında yüksek derecede homoloji gösterirler. SH1 enzimin katalitik bölgesi, SH2 fosfo-tirozin (P-tyr) bağlama bölgesidir, SH3 protein-protein etkileşimlerine aracılık eder. Kanserde öne çıkan başlıca nonreseptör tirozin kinazlar Src, Jak, Abl, olarak sıralanabilir. Her bir nonreseptör tirozin kinazın downstream yolağı farklılık gösterebilir ya da aynı yollar farklı nonreseptör tirozin kinazlar tarafından aktive edilebilir. Protein kinaz ailesinin diğer bir grubunu oluşturan serin/treonin kinazlar da, tirozin kinazlar gibi, membrana bağlı reseptör proteinler ya da sitoplazmik proteinler olarak bulunabilirler. PI3K, Akt, mTOR, Protein Kinaz C (PKC), MAPK, Raf ve AMPK kanserdeki sinyal yollarında en sık karşılaşılan serin/treonin kinazlar arasında yer alır.

2.2.1. Reseptör tirozin kinazları hedef alan kemoterapötik ajanlar

Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) inhibitörleri

EGFR ailesi ErbB1 (EGFR/ HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3) ve ErbB4 (HER4) olmak üzere 4 üyeden oluşur.

Bu reseptörlerin otofosforilasyonu PI3K/Akt ve MAPK/ERK yollarını aktive eder. Skuamöz hücreli akciğer karsinomları, meme, kolorektal, epitelyal baş ve boyun kanserlerinde aşırı ifadeleri söz konusudur. Tirozin kinaz inhibitörleri lapatinib ve gefitinib (Seshacharyulu et al., 2012) ayrıca monoklonal antikolar trastuzumab ve perutuzumab (Harvey, 2019) etkilerini EGFR ve HER2'yi bloke ederek gösterirler.

Vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü (VEGFR) inhibitörleri

VEGF anjiyogenezden sorumlu başlıca faktörlerden biridir. Anjiyogenez hem fizyolojik (embriyo, yara iyileşmesi vb) hem de patolojik süreçlerde (tümör dokusunda) görülebilir. VEGF'nin her iki durumda da rolü olduğu bilinmektedir (Arora ve Scholar, 2005). VEGFR farklı işlevleri olan 3 alt gruba ayrılır. VEGFR-1 (Flt-1) endotel hücrelerin migrasyonuna, VEGFR-2 (FLK-1) endotel hücre proliferasyonuna, VEGFR-3 ise lenfatik damar oluşumuna aracılık eder. VEGF'nin çoğunlukla metastatik kolorektal kanser, metastatik renal hücre karsinomu, rekürren ya da metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Tedavide kullanılan ilaçlardan Sorafenib VEGFR-2 ve VEGFR-3'ü; Bevacizumab VEGF'yi inhibe ederek downstream sinyal yollarını aktive olmasını engellerler (Baudino, 2015).

Platelet kaynaklı büyüme faktör reseptörü (PDGFR) inhibitörleri

PDGF, VEGF'ye benzer şekilde, özellikle embriyonik dönemdeki anjiogenezde rol alır. Mevcut veriler PDGFR'nin aşırı aktivasyonun yeni tümör oluşumu ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir. PDGF reseptörlerinin uyarılması ile MAPK ve JAK/STAT kaskadları aktive olur. Glioblastomada reseptörlerin mutasyona uğradığı ya da ifadelerinin arttığı bildirilmiştir. PDGFR'yi hedefleyen mevcut moleküllerin çoğu multikinaz inhibitörlerdir. Bunlardan Sunitinib, Sorafenin, Pazopanib, Cediranib, Motesanib, Axitinib, Linifenib PDGFR'nin yanısıra VEGFR'yi de hedef alır (Heldin, 2013).

FMS benzeri tirozin kinaz 3 reseptörü (FLT3) inhibitörleri

FLT3 reseptörü majör olarak hematopoezis ile ilişkili olaylara aracılık eder. Birçok akut lösemide aşırı ifade edildiği, AML'de mutasyona uğradığı bildirilmiştir. Diğer reseptör tirozin kinazlarda olduğu gibi, FLT3'e ligand bağlanması sonucu PI3K ve MAPK yolları aktif hale gelir. FLT3'ü hedef alan birçok molekül geliştirilmiştir. Bunların bir kısmı selektif olmayan ajanlardır ve bu yollarındaki diğer bileşenleri ya da reseptör tirozin kinazları inhibe ederler. Gilteritinib, quizartinib, crenolanib ikinci jenerasyon protein kinaz inhibitörleridir ve FLT3'ü selektif olarak bloke ederler (Antar et al., 2020).

Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) inhibitörleri

ALK ilk olarak anaplastik büyük hücreli lenfomada (ALCL) keşfedilmiştir. Reseptörün fizyolojik fonksiyonu henüz tam olarak bilinmemektedir. Sinir sistemi gelişimi ile ilişkili olabileceği önerilmiştir. ALCL, NSCLC,

nöroblastoma ve glioblastoma tümörlerinde ALK mutasyonları bildirilmiştir (Pulford et al., 2004). Diğer reseptör tirozin kinazlarda olduğu gibi ALK reseptör aktivasyonu downstream sinyal yolları olan Ras/MAPK, PI3K/AKT ve JAK/STAT yollarının uyarılması ile sonuçlanır (Solomon et al., 2014). Crizotinib, Ceritinib, Alectinib, Brigatinib tedavide kullanılan ALK inhibitörleridir.

2.2.2 Diğer protein kinazları hedef alan kemoterapötik ajanlar

Src (Steroid receptor coactivator) inhibitörleri

Src proteinleri nonreseptör tirozin kinaz ailesinin en geniş grubunu oluşturur. Steroid hormon reseptörleri, reseptör tirozin kinazlar, G proteini ile kenetli reseptörler, Ras/Raf/Mek/Erk, PI3K/Akt yolları ve STAT3 ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Parsons ve Parsons 2004; Gocek et al., 2014). Potent bir Src inhibitörü olan Dasatinib kronik myeloid lösemi ve akut lenfoblastik lösemi tedavisinde kullanılmaktadır (Montero et al., 2011).

Bruton's tirozin kinaz (BTK) inhibitörleri

BTK'lar nonreseptör tirozin kinaz sınıfında yer alan protein kinazlardır. B lenfosit hücre gelişiminde ve B hücre reseptörlerinden (BCR) gelen sinyallerin hücre içine aktarılmasında rol alırlar. BCR sinyal yolağı B hücreli lösemi ya da lenfomalarda malign hücrelerin gelişimine aracılık eder (Burger ve Wiestner, 2018). BCR stimülasyonun PI3K/Akt, mTOR MAPK/ERK, NF-κB yollarını aktive ettiği ve JAK proteinleri ile de etkileşimde olduğu gösterilmiştir (Seda ve Mraz, 2015). Klinik kullanımda olan BTK inhibitörleri; Ibrutinib ve Acalabrutinib'in BCR'leri ve ilişkili olduğu downstream sinyal kaskadlarının aktivasyonunu önledikleri gösterilmiştir.

Siklin bağımlı kinaz (CDK) inhibitörleri

CDK'lar serin/treonin kinaz ailesinde yer alan proteinlerdir. Siklinlerle beraber hücre döngüsünün düzenlenmesinde görev alırlar. İşlev görebilmeleri için siklinle kompleks oluşturmaları gerekir. Aktif siklin-CDK kompleksi hücrede DNA replikasyonu ve mitozda rolü olan proteinleri fosforile eder. Siklin-CDK kompleksinin artmış aktivitesi kontrolsüz hücre bölünmesiyle sonuçlanır. Çeşitli kanser tiplerinde Siklin D seviyelerinin yükseldiği, CDK4 ve CDK9 aktivitesinin arttığı bildirilmiştir (Canavese et al., 2012; Sánchez-Martínez et al., 2015). Bu doğrultuda CDK aktivitesinin inhibisyonu kanser tedavisi için iyi bir hedef olarak görülmektedir. 1990'lardan beri birçok CDK inhibitörü geliştirilmiş ve çalışmalar devam etmektedir (Sánchez-Martínez et al., 2015). Ribosiklib, Palbosiklib, Abemasiklib hormon duyarlı metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılan CDK4/6 inhibitörleridir (Harvey, 2019).

AMPK (AMPK ile aktive olan protein kinaz) İnhibitörleri

AMPK hücre içi enerji dengesinin idamesinde görev alan, serin/treonin kinaz ailesinden bir enzimdir. AMPK aktivasyonun çeşitli kanser tiplerinde tümör gelişimini önlediği bildirilmiştir. Moleküler düzeyde yapılan

çalışmalarda AMPK'nin hücre içi sinyal yolları ve bu yollarındaki elemanları ile etkileşimde olduğu, mTOR'u ve siklin bağımlı kinazı inhibe ettiği, p53'ü aktive ettiği gösterilmiştir (Rehman et al., 2014). Apoptotik, otofajik ve anti-tümöral etkileri bu yollarla olan etkileşimleri ile açıklanmıştır. Eldeki veriler doğrultusunda kanser tedavisinde AMPK aktivasyonun hedeflenebileceği öne sürülmüştür. Buna paralel olarak da epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler de AMPK aktivatörü Metformin'in hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde yararlı olduğuna işaret etmektedir (W Li et al., 2015).

2.3. Diğer moleküler yapıları hedefleyen kemoterapötik ajanlar

2.3.1. Steroid reseptör antagonistleri

Steroid hormonlarının ve reseptörlerinin kanserdeki rolü uzun yıllardır bilinmektedir. Meme kanseri özellikle progesteron ve östrojen, prostat kanseri androjen ile ilişkilidir (Harvey, 2019). Steroid reseptörlerinin bir alt grubu nükleer reseptörlerdir. Nükleer reseptörler sitoplazma ya da nükleusta yerleşim gösterirler. Ligand bağlanmasını takiben aktif hale gelen nükleer steroid reseptörler nükleusta transkripsiyon faktörlerini modüle ederek gen ekspresyonu ile ilgili süreçleri etkilerler. Transkripsiyon faktörlerinin (TF) ve bu faktörleri modüle eden proteinler onkogenik sinyalizasyona da aracılık ederler (Levitzki ve Klein, 2010). TF modülatörü olan steroid reseptörleri hücre proliferasyonu, metastasis, anjiyonez gibi olayları stimüle eder. Bu doğrultuda TF'ler ve TF modülatörleri kemoterapötikler için moleküler birer hedeftirler. Steroid reseptör yanıtının Src proteini ve EGFR, IGFR gibi tirozin kinaz reseptörleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda steroid reseptörlere ligand bağlanması ile Erk ve PI3K yollarını aktive edildiği bildirilmiştir (Fox et al., 2009). Östrojen antagonistleri olan tamoksifen, fulvestrant meme kanseri başta olmak üzere çeşitli kanser tiplerinde kullanılmaktadır. Bu ilaçların etki mekanizmaları kompleks olmakla beraber söz konusu sinyal yollarını etkilemeleri mümkündür.

2.3.2. Toll benzeri reseptör (TLR) agonistleri

TLR'ler doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtlarının oluşturulmasında görev alan reseptörlerdir. İnsanda 10 adet alt tipi olduğu tespit edilmiştir. Son yıllarda TLR'lerin immün sistem hücrelerinin yanısıra tümör hücrelerinde de ifade edildiği gösterilmiştir. TLR aktivasyonunun hücrede NF-κB yolağını aktive ettiği bilinmektedir (Lu 2014; Du, Jiang et al., 2016). Bununla beraber reseptör aktivasyonun tümör hücrelerinin proliferasyonuna aracılık ettiği gibi bazı durumlarda anti-tümör etkilerinin olduğu da bildirilmiştir (Park et al., 2014). Bu dual etkinin mekanizması tam bilinmemekle beraber TLR agonistleri olan Imiquimod ve BCR klinikte kullanılmaktadır.

2.3.3. Bcl2 protein inhibitörleri

Bcl2 protein ailesi hücrede apoptoz ile ilişkili olaylarda rol alırlar. Anti-apoptotik (BCL-2, BCL-X) ve pro-apoptotik (BAD, DID, BAX, BAK, PUMA) işlevleri olan birçok Bcl2 proteini tanımlanmıştır. Kanserde bu

proteinlerin ifadesinin değiştiği gözlemlenmiştir (Yip ve Reed, 2008). Tümör hücrelerinde apoptozu indükleyen kemoterapi ve radyasyon terapisi ile birlikte Bcl2 proteinlerini hedefleyen moleküllerin kullanılmasının yararlı olabileceği öne sürülmüştür (Thomas et al., 2013). Bcl2 proteinlerini hedefleyen aday moleküller yolaktaki anti-apoptotik proteinlerin aktivitesini azaltarak veya pro-apoptotik proteinlerin aktivitesini artırarak gösterirler. Kronik lenfatik lösemi tedavisinde kullanılan Venetoclax Bcl2 inhibitörüdür (Ashkenazi et al., 2017).

3. Potansiyel Moleküler Hedefler ve Aday Kemoterapötik Ajanlar

3.1. JAK-STAT Yolağı

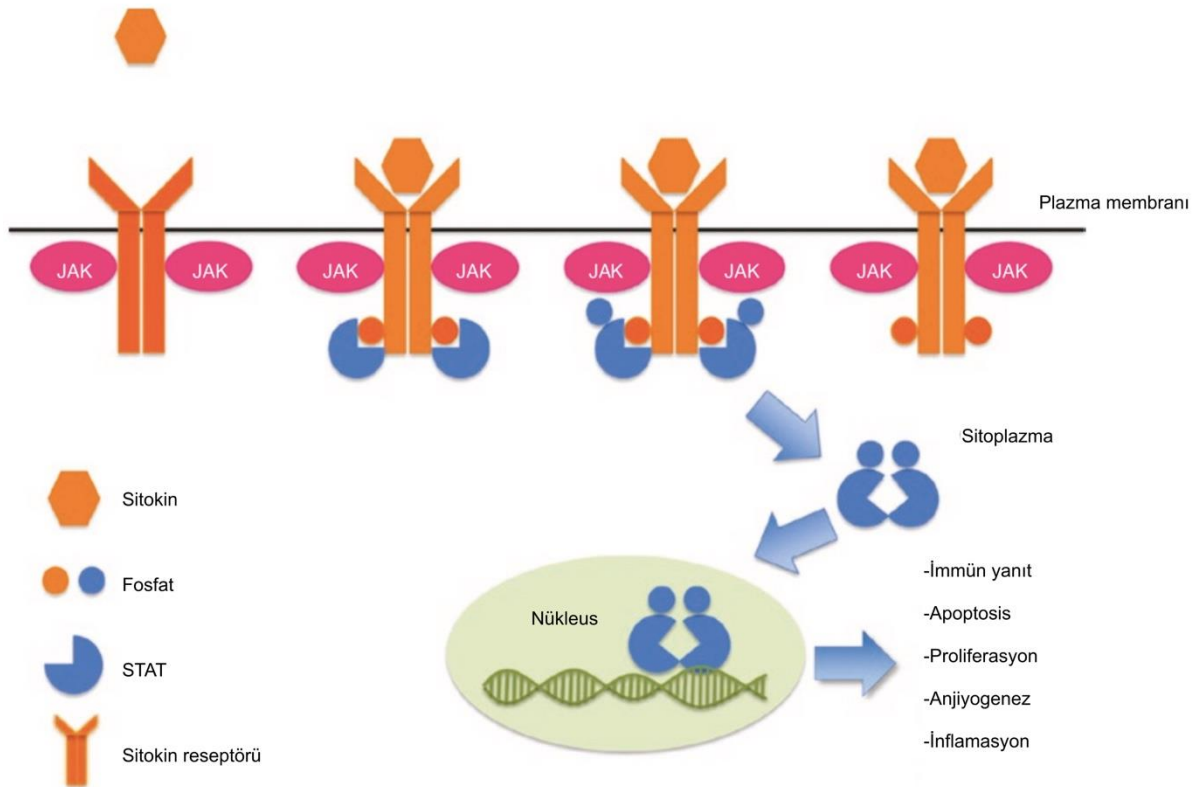
Janus kinaz'lar (JAK) nonreseptör tirozin kinazlardır. Hücre dışından gelen sitokin aracılı sinyallerin nükleusa iletilmesinde rol alırlar. Kendi içinde JAK1, JAK2, JAK3 ve Tirozin Kinaz 3 (TYK2) olmak üzere dörde ayrılırlar. Farklı gruplardaki bu JAK'lar farklı sitokin reseptörleri ile ilişkilendirilmiştir. Hücre membranında bulunan reseptörlere ligandın bağlanması ve dimerizasyonu JAK'ların fosforilasyonunu indükler. Aktifleşen Jak reseptörün tirozin kinaz rezidüsünü fosforiller. Böylece reseptörler, STAT gibi yapısında SH2 alanı içeren proteinlerin bağlanması için uygun hale gelir. STAT'lar (signal transducer and transcription factor) hücrede immünite, proliferasyon, apoptoz ve diferansiyasyon gibi süreçlerde görev alan transkripsiyon faktörleridir. STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b ve STAT6 olmak üzere tanımlanmış 7 adet STAT proteini

bulunmaktadır. STAT'ların N-terminali DNA bağlanma bölgesi, SH2 alanı STAT-reseptör, STAT-STAT, STAT-JAK etkileşimlerinden sorumlu bölgelerdir. STAT'lar reseptöre bağlanmalarının ardından JAK'lar tarafından fosforillenir. Fosforile STAT'lar reseptörden ayrılır hetero- ya da homodimerler halinde nükleusa geçerler. Burada gen ekspresyonu ile ilgili süreçleri regüle ederler (Şekil 4).

JAK/STAT yolağının lösemi, akciğer, gastrik, prostat ve kolon kanserleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Xin et al., 2020). JAK-STAT yolağı kanser dışında inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, gibi sitokin ilişkili hastalıklarda da rol alır. Bu hastalıklarda kullanılan birçok JAK ve STAT inhibitörü molekülü mevcuttur, fakat kanser terapisi için JAK-STAT yolağını hedef alan onaylanmış moleküller henüz bulunmamaktadır. Bu doğrultuda JAK'ları, ayrıca STAT3 ve STAT5'i hedefleyen moleküller üzerinde çalışmalar devam etmektedir (Groner ve von Manstein, 2017; Xin et al., 2020).

3.2. Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB) Yolağı

NF-κB protein kompleksi hücrede doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtların düzenlenmesinde rol alan bir transkripsiyon faktörüdür. Pro-inflamatuvar sitokinler ve viral proteinlerin varlığında, DNA hasarı gibi durumlarda TNF, TLR, T hücre reseptörleri aracılığıyla NF-κB yolağı aktive olur. Uyarıların yokluğunda NF-κB, inhibitör protein olan IκB ile kompleks halinde sitoplazmada bulunur.



Şekil 4. JAK-STAT yolağı (Harvey, 2019).

Reseptöre ligand bağlanması I κ B fosforilasyonu, ubiquitinasyonu, NF- κ B'nin kompleksten ayrılması ve nükleusa transferi ile sonuçlanan bir dizi olayı indükler. NF- κ B'nin sürekli uyarımının çeşitli kanser tiplerinde görüldüğü bilinmektedir. NF- κ B'nin PI3K/Akt, EGFR, STAT3 gibi diğer sinyalizasyon yolları ve elemanları ile iletişim halinde olduğu gösterilmiş, söz konusu aşırı aktivitede upstream sinyal yollarının kısmen rolü olduğu önerilmiştir (Li et al., 2015). NF- κ B'nin normal hücrelerdeki işlevi nedeniyle yolağın aşırı inhibisyonun özellikle immün sistem depresyonu gibi istenmeyen etkilere yol açması mümkündür. Spesifik olarak NF- κ B'yi hedefleyen ilaçların diğer kemoterapötik ajanlarla birlikte kullanımının etkili bir yaklaşım olacağı düşünülmektedir. Bu doğrultuda yolağı hedefleyen immomodulatorlerin ve kinaz inhibitörlerinin geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir.

3.3. NOTCH Yolağı

NOTCH sinyalizasyonu embriyogenesis ve hücreler arası iletişimin sağlanmasında kritik öneme sahiptir. Çeşitli organ sistemlerinin gelişiminde rol aldığı gösterilmiştir. NOTCH reseptörleri transmembranal reseptörlerdir. Reseptörün ekstrasellüler bölgesine ligandın bağlanmasını takiben intrasellüler kısmı ayrılır ve nükleusa gider. Burada proliferasyon, survival ve diferensiyasyon gibi olaylarla ilişkili genleri regüle eder. Yolağın kanser patolojisindeki rolünün kanser tipine göre değiştiği düşünülmektedir. Literatürde NOTCH'un hem onkojenik nitelikte olduğu hem de tümör supresyonu yaptığına ilişkin veriler mevcuttur (Nowell ve Radtke, 2017). NOTCH yolağını hedefleyen gama-sekretaz inhibitörleri klinik çalışmalarda denenmektedir (Krishnamurthy ve Kurzrock, 2018).

3.4. Wnt/ β -Catenin Yolağı

Wnt/ β -Catenin sinyal yolağı hücrelerin normal büyüme ve gelişmesi için gereklidir. β -Catenin Wnt varlığında transkripsiyon faktörleri ile kompleks oluşturarak gen ekspresyonunu modüle eder. Wnt bulunmadığı durumlarda β -Catenin fosforilasyona uğrar ve proteazomlar tarafından degrade edilir. Yolağın Hedgehog ve Notch yolları ile önemli derecede kesiştiği bildirilmiştir (Krishnamurthy ve Kurzrock, 2018). Çeşitli antikolar ve küçük moleküller için hedef olarak görülmektedir. Hem Wnt/ β -Catenin kompleksini, hem de Wnt ve β -Catenin'i ayrı ayrı hedefleyen inhibitörlerle yapılan çalışmalar devam etmektedir.

3.5. İnsülin Reseptörü (IR) ve İnsülin benzeri Büyüme Faktör Reseptörü (IGFR1) İnhibitorleri

Reseptör tirozin kinaz ailesinden olan İnsülin ve IGF de etkilerini majör olarak PI3K/Akt, mTOR ve MAPK yolları aracılığı ile gösterirler. IR ve IGFR yollarının meme, prostat, over ve kolorektal kanser, Ewin sarkoması, rabdomiyosarkoma ve küçük hücreli olmayan akciğer karsinomları ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Henüz IR ve IGFR'yi hedefleyen onaylanmış terapiler mevcut değildir. Tirozin kinaz inhibitörü linsitinib ve monoklonal antikör cixutumumab aday moleküller arasında yer alır (Harvey, 2019).

3.6. Fibroblast Büyüme Faktör (FGF) Reseptörü İnhibitorleri

FGFR'ler de reseptör tirozin kinaz ailesinin alt sınıflarından biridir. Embriyonik gelişim, diferensiyasyon, proliferasyon, sağ kalım, migrasyon ve anjiyogenesis gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde görev alırlar. Downstream efektörleri, diğer büyüme hormonlarında olduğu gibi, PI3K/Akt, mTOR, MAPK ve fosfolipaz bileşenlerini kapsar. Aşırı FGF sinyalizasyonu gastrik, akciğer ve meme gibi çeşitli kanser tipleri ile ilişkili bulunmuştur (Harvey, 2019). FGFR'yi hedefleyen monoklonal antikolarlar ve küçük inhibitör moleküllerin denendiği çalışmalar henüz Faz 1/2 aşamasında olup elde edilen veriler umut vaat edicidir (Touat et al., 2015).

3.7. Hepatosit Büyüme Faktör (HGF) /Met Reseptörü İnhibitorleri

Met reseptör tirozin kinaz ailesinin diğer bir üyesidir. Epitelyal ve endotel hücrelerde bulunur, tek ligandı HGF'dir. Majör olarak Ras/Raf/MAPK ve PI3K/Akt kaskadları ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Normal hücrelerde Met ifadesi ve aktivitesi düşük seviyelerdeyken patolojik durumlarda artar. Klinik çalışmalarda Met aktivasyonunu azaltmaya yönelik farklı stratejiler denenmektedir. Direkt olarak HGF ya da Met'e bağlanan antikolar ve reseptörün kinaz aktivitesini inhibe eden Met inhibitörleri potansiyel tedavi seçenekleridir (Harvey, 2019).

3.8. Glikojen Sentaz Kinaz-3 (GSK-3) İnhibitorleri

GSK-3 serin/treonin kinaz sınıfından bir nonreseptör kinazdır. Metabolizma, hücre döngüsünün idamesi, migrasyon, diferensiyasyon ve embriyogenesis gibi süreçlerde rolü vardır. Kolorektal, pankreatik, over ve meme kanserleri ayrıca melanoma ve glioblastoma ile ilişkili bulunmuştur. Kanser haricinde nörodejeneratif, psikiyatrik ve inflamatuvar hastalıklarda da rolü olduğu bilinmektedir. PI3K/Akt, MAPK, Wnt/ β -Catenin, Notch ve Hedgehog yolları etkileşimde olduğu gösterilmiştir (McCubrey et al., 2014). Kanserde hem onkojenik hem tümör baskılayıcı özellikleri olduğu bildirilmiş, hücre içinde birçok yolla etkileşimde olmasından dolayı inhibisyonun çeşitli etkileri olabileceği öngörülmüştür. Bununla birlikte in vitro çalışmalarda GSK-3'ü hedefleyen küçük inhibitörler moleküllerin etkili olduğu bulunmuştur. Bu doğrultuda GSK-3 inhibitörlerinin denendiği devam eden ya da planlanan klinik çalışmalar mevcuttur.

3.9. Protein Kinaz C (PKC) İnhibitorleri

PKC'ler birçok farklı hücresel olayda görev alan serin/treonin kinazlardır. Klasik, konvansiyonel ve atipik olmak üzere 3 alt sınıfa ayrılırlar. Bu alt sınıfların sinyal iletiminde kullandıkları ikincil mesajcılar farklılık gösterir. Kanser dışında kardiyovasküler, immün ve inflamatuvar hastalıkların tedavisi için de terapötik hedef olarak görülmektedirler. PKC izozimleri kanserli hücrede direkt veya indirekt olarak migrasyon, invazyon, proliferasyon ve apoptoz gibi süreçlerle ilişkilendirilmiştir. PKC'lerin moleküler düzeydeki işlevleri komplekstir. Ras/Raf/MEK/ERK ve PI3K/Akt

mTOR da dahil olmak üzere fazla sayıda yolakla etkileşir. Yapılan birçok çalışmada farklı PKC izozimlerinin farklı kanser tiplerinde artmış olduğu gösterilmiştir (Kang, 2014). Eldeki veriler doğrultusunda PKC'lerin hem tanıda biyobelirteç olarak hem de tedavide moleküler birer hedef olarak kullanılması mümkündür. Mevcut PKC inhibitörlerinin klinik etkililiği henüz kanıtlanmış değildir. Farklı izozimleri hedefleyen daha spesifik moleküllere ihtiyaç vardır ve çalışmalar bu doğrultuda devam etmektedir.

3.10. Aurora Kinaz İnhibitörleri

Aurora kinazlar serin/treonin kinaz sınıfında yer alırlar. Hücre bölünmesi sırasında iğ iplikçiklerinin oluşumuna, mikrotübüllerin stabilizasyonuna ve kromatidlerin doğru ayrışmasına aracılık eden mitotik regülatörlerdir. Hücre döngüsünün çeşitli fazlarında seviyeleri artış ve azalış gösterir. Aurora Kinaz A, Aurora Kinaz B ve Aurora Kinaz C olmak üzere üçe ayrılırlar. Yapılan çalışmalarda Aurora kinaz ifadesinin arttığı gözlenmiştir. Karaciğer, akciğer, prostat, over ve pankreatik kanserlerle ilişkili oldukları bildirilmiştir. Aurora A Ras/Raf/MEK1/ERK/MAPK yolağının downstream efektörüdür (D'Assoro et al., 2016). Ayrıca NF-κB yolağı aktive eder. Tümör baskılayıcı p53 genini de stabilize ettiği bildirilmiştir. Bu veriler doğrultusunda Aurora Kinazlar anti-tümör hedefler olarak görülmektedir. Aurora kinaz inhibitörlerinin denendiği erken dönem klinik çalışmalar devam etmektedir.

3.11. Heat Shock Protein 90 (Hsp90) İnhibitörleri

Hsp'ler hücrel stres durumlarında ortaya çıkan şaperon proteinlerdir. Şaperonlar hücrede protein homeostasisinin korunmasında görev alırlar. Hasarlı proteinlerin katlanması ya da degradasyonundan, sinyal moleküllerinin post-translasyonel modifikasyonlarından, transkripsiyonel komplekslerin birleşmesi-ayrılmasından ve immunojenik proteinlerin modülasyonundan sorumludurlar. Yapılan çalışmalarda tümörlerin Hsp'leri artışına neden olduğu gösterilmiş ve HSP'lerin tümör hücrelerinin hayatta kalmasına, büyümesine, metastaz yapmalarına aracılık ettiği öne sürülmüştür (Mahalingam et al., 2009).

Her2, c-Src, Bcr-Abl, C-Raf, B-Raf, CDK4, PKB/Akt ve steroid hormon reseptörleri gibi onkogenik proteinlerin de işlevlerini sürdürebilmek için şaperon proteinleri kullandığı gösterilmiştir (Levitzi ve Klein, 2010). Hsp90 inhibisyonu ile söz konusu onkogenik proteinlerin işlevsiz hale getirilmesi, sonuç olarak PI3K/AKT ve Ras-Raf-ERK-MEK gibi sinyalizasyon yollarının aktivasyonunun önlenmesi mümkün olabilir. Bu doğrultuda Hsp90 inhibitörü olan Gamitrinib'in diğer anti kanser ajanlarla birlikte kullanımının klinikte etkili olabileceği önerilmiştir (Siegelin, 2013; Park et al. 2014).

4. Sonuç ve Öneriler

Kanser doğası gereği karmaşık ve tedavisi zor bir hastalıktır. Konvansiyonel kemoterapötiklerin kullanıldığı geleneksel tedavi yaklaşımı her zaman yeterince etkili ve spesifik değildir. Hastalığın moleküler

mekanizmalarının aydınlatılmaya başlanması ile hedefe yönelik tedavi yaklaşımları popülerlik kazanmaya başlamış, bu alanda birçok çalışma yapılmış ve yapılmaya devam edilmektedir. Günümüze kadar hastalığın patofizyolojisinde rol alan yolaklar ve ilişkili proteinler hakkında birçok bilgi edinilmiş ve bu bilgiler doğrultusunda yeni ilaçlar geliştirilip kullanıma sunulmuştur. Bu alanda karşılaşılan en büyük güçlüklerden biri hücre içi sinyal ağının kompleks yapısıdır. Yolakların birbirleri ile sürekli iletişim halinde olması etkili ve spesifik kemoterapötik ajanların geliştirilmesini zorlaştırır. Bununla beraber mevcut veriler umut vaat edicidir, devam eden ve gelecekteki araştırmalarda eksik kalan parçaların tamamlanıp bu alanda ilerleme kaydedilmesi mümkün gözükmektedir.

Katkı Oranı Beyanı

LDK; konsept, gözden geçirme ve düzeltme, SUM; dizayn, literatür tarama ve yazma. Tüm yazarlar makaleyi inceledi ve onayladı.

Çalışma Beyanı

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

Kaynaklar

- Antar AI, Otrrock ZK, Jabbour E, Mohty M, Bazarbachi B. 2020. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: ten frequently asked questions. *Leukemia*, 34: 682-696. DOI: 10.1038/s41375-019-0694-3.
- Arora A, Scholar EM. 2005. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *J Pharmacol Exp Ther*, 315(3): 971-979. DOI: 10.1124/jpet.105.084145.
- Asati V, Mahapatra DK, Bharti SK. 2016. PI3K/Akt/mTOR and Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathways inhibitors as anticancer agents: Structural and pharmacological perspectives. *Eur J Med Chem*, 109: 314-341. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.01.012.
- Ashkenazi A, Fairbrother WJ, Leverson JD, Souers AJ. 2017. From basic apoptosis discoveries to advanced selective BCL-2 family inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*, 16(4): 273-284. DOI: 10.1038/nrd.2016.253.
- Bagnyukova TV, Serebriiskii IG, Zhou Y, Hopper-Borge EA, Golemis EA et al. 2010. Chemotherapy and signaling. How can targeted therapies supercharge cytotoxic agents? *Cancer Biol Ther*, 10(9): 839-853. DOI: 10.4161/cbt.10.9.13738.
- Baudino AT. 2015. Targeted cancer therapy: The next generation of cancer treatment. *Curr Drug Discov Technol*, 12(1) : 3-20.
- Burger JA, Wiestner A. 2018. Targeting B cell receptor signalling in cancer: preclinical and clinical advances. *Nat Rev Cancer*, 18(3): 148-167. DOI: 10.1038/nrc.2017.121.
- Canavese M, Santo L, Raje N. 2012. Cyclin dependent kinases in cancer: potential for therapeutic intervention. *Cancer Biol Ther*, (7): 451-457. DOI: 10.4161/cbt.19589.
- D'Assoro AB, Haddad T, Galanis E. 2016. Aurora-A Kinase as a Promising Therapeutic Target in Cancer. *Front Oncol*, 5(295): DOI: 10.3389/fonc.2015.00295.
- Du B, Jiang QL, Cleveland J, Liu BR, Zhang D. 2016. Targeting Toll-like receptors against cancer. *J Cancer Metastasis*, 2: 463-470. DOI: 10.20517/2394-4722.2016.62.
- Fox EM, Andrade J, Shupnik MA. 2009. Novel actions of estrogen to promote proliferation: integration of cytoplasmic and

- nuclear pathways. *Steroids*, 74(7): 622-627. DOI: 10.1016/j.steroids.2008.10.014.
- Gocek E, Moulas AN, Studzinski GP. 2014. Non-receptor protein tyrosine kinases signaling pathways in normal and cancer cells. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 51(3): 125-137. DOI: 10.3109/10408363.2013.874403.
- Groner B, von Manstein V. 2017. Jak Stat signaling and cancer: Opportunities, benefits and side effects of targeted inhibition. *Mol Cell Endocrinol*, 451: 1-14. DOI: 10.1016/j.mce.2017.05.033.
- Gupta S, Takebe N, Lorusso P. 2010. Targeting the hedgehog pathway in cancer. *Ther Adv Med Oncol*, 2(4): 237-250. DOI: 10.1177/1758834010366430.
- Harvey AJ. 2019. Predictive biomarkers in oncology applications in precision medicine (ebook). Springer Nature Switzerland AG, 2019: 167-182. DOI: 10.1007/978-3-319-95228-4.
- Heldin CH. 2013. Targeting the PDGF signaling pathway in tumor treatment. *Cell Commun Signal*, 11: 97. DOI: 10.1186/1478-811X-11-97.
- Kang JH. 2014. Protein kinase C (PKC) isozymes and cancer. *New J Sci*, 2014: 231418. DOI: 10.1155/2014/231418.
- Keeton AB, Salter EA, Piazza GA. 2017. The RAS-effector interaction as a drug target. *Cancer Res*, 77(2): 221-226. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0938.
- Krishnamurthy N, Kurzrock R. 2018. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway in cancer: Update on effectors and inhibitors. *Cancer Treat Rev*, 62: 50-60. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.11.002.
- Lanman BA, Allen JR, Allen JG, Amegadzie AK, Ashton KS, Booker SK. 2020. Discovery of a covalent inhibitor of KRASG12C (AMG 510) for the treatment of solid tumors. *J Med Chem*, 63(1): 52-65. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01180.
- Levitzi A, Klein S. 2010. Signal transduction therapy of cancer. *Mol Aspects Med*, 31(4): 287-329. DOI: 10.1016/j.mam.2010.04.001.
- Li F, Zhang J, Arfuso F, Chinnathambi A, Zayed ME. 2015. NF-κB in cancer therapy. *Arch Toxicol*, 89: 711-731. DOI: 10.1007/s00204-015-1470-4.
- Li W, Saud SM, Young MR, Chen G, Hua B. 2015. Targeting AMPK for cancer prevention and treatment. *Oncotarget*, 6(10): 7365-7378. DOI: 10.18632/oncotarget.3629.
- Lu H. 2014. TLR Agonists for cancer immunotherapy: Tipping the balance between the immune stimulatory and inhibitory effects. *Front Immunol*, 5: 83. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00083.
- Mahalingam D, Swords R, Carew JS, Nawrocki ST, Bhalla K, Giles FJ. 2009. Targeting HSP90 for cancer therapy. *Br J Cancer*, 100(10): 1523-1529. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605066.
- Manasanch EE, Orlowski RZ. 2017. Proteasome inhibitors in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 14(7): 417-433. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.206.
- McCubrey JA, Steelman LS, Bertrand FE, Davis NM, Sokolosky M. 2014. GSK-3 as potential target for therapeutic intervention in cancer. *Oncotarget*, 5(10): 2881-2911. DOI: 10.18632/oncotarget.2037.
- Montero JC, Seoane S, Ocaña A, Pandiella A. 2011. Inhibition of Src family kinases and receptor tyrosine kinases by dasatinib: possible combinations in solid tumors. *Clin Cancer Res*, 17(17): 5546-5552; DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2616.
- Morrow JK, Lin HK, Sun SC, Zhang S. 2015. Targeting ubiquitination for cancer therapies. *Future Med Chem*, 7(17): 2333-2350. DOI: 10.4155/fmc.15.148.
- Nagasaka M, Li Y, Sukari A, Ou S-HI, Al-Hallak MN, Azmi AS. 2020. KRAS G12C Game of Thrones, which direct KRAS inhibitor will claim the iron throne? *Cancer Treat Rev*, 84: 101974. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.101974.
- Nitulescu GM, Margina D, Juzenas P, Peng Q, Olaru OT. 2016. Akt inhibitors in cancer treatment: The long journey from drug discovery to clinical use (Review). *Int J Oncol*, 48(3): 869-885. DOI: 10.3892/ijo.2015.3306.
- Nowell C, Radtke F. 2017. Notch as a tumour suppressor. *Nat Rev Cancer*, 17(3): 145-159. DOI: 10.1038/nrc.2016.145.
- Park HK, Lee JE, Lim J, Jo DE, Park SA, Suh PG. 2014. Combination treatment with doxorubicin and gamitrinib synergistically augments anticancer activity through enhanced activation of Bim. *BMC Cancer*, 14: 431. DOI: 10.1186/1471-2407-14-431.
- Parsons SJ, Parsons JT. 2004. Src family kinases, key regulators of signal transduction. *Oncogene*, 23(48): 7906-7909. DOI: 10.1038/sj.onc.1208160.
- Paul MK, Mukhopadhyay AK. 2004. Tyrosine kinase – Role and significance in cancer. *Int J Med Sci*, 1(2): 101-115. DOI: 10.7150/ijms.1.101.
- Pulford K, Morris SW, Turturro F. 2004. Anaplastic lymphoma kinase proteins in growth control and cancer. *J Cell Physiol*, 199(3): 330-358. DOI: 10.1002/jcp.10472.
- Rehman G, Shehzad A, Khan AL, Hamayun M. 2014. Role of AMP-activated protein kinase in cancer therapy. *Arch Pharm (Weinheim)*, 347(7): 457-468. DOI: 10.1002/ardp.201300402.
- Sánchez-Martínez C, Gelbert LM, Lallena MJ, De Dios A. 2015. Cyclin dependent kinase (CDK) inhibitors as anticancer drugs. *Bioorg Med Chem Lett*, 25(17): 3420-3435. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.05.100.
- Seda V, Mraz M. 2015. B-cell receptor signalling and its crosstalk with other pathways in normal and malignant cells. *Eur J Haematol*, 94(3): 193-205. DOI: 10.1111/ejh.12427.
- Seshacharyulu P, Ponnusamy MP, Haridas D, Jain M, Ganti AK, Batra SK. 2012. Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets*, 16(1): 15-31. DOI: 10.1517/14728222.2011.648617.
- Siegelin MD. 2013. Inhibition of the mitochondrial Hsp90 chaperone network: A novel, efficient treatment strategy for cancer? *Cancer Lett*, 333(2): 133-146. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.01.045.
- Skoda AM, Simovic D, Karin V, Kardum V, Vranic S, Serman L. 2018. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: A comprehensive review. *Bosn J Basic Med Sci*, 18(1): 8-20. DOI: 10.17305/bjbms.2018.2756.
- Solomon B, Wilner KD, Shaw AT. 2014. Current status of targeted therapy for anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Pharmacol Ther*, 95(1): 15-23. DOI: 10.1038/clpt.2013.200.
- Thomas S, Quinn BA, Das SK, Dash R, Emdad L. 2013. Targeting the Bcl-2 family for cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets*, 17(1): 61-75. DOI: 10.1517/14728222.2013.733001.
- Touat M, Ileana E, Postel-Vinay S, André F, Soria JC. 2015. Targeting FGFR signaling in cancer. *Clin Cancer Res*, 21(12): 2684-2694. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2329.
- Xin P, Xu X, Deng C. 2020. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *Int Immunopharmacol*, 80: 106210. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106210.
- Yaeger R, Corcoran RB. 2019. Targeting alterations in the RAF-MEK pathway. *Cancer Discov*, 9(3): 329-341. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-1321.
- Yip K, Reed J. 2008. Bcl-2 family proteins and cancer. *Oncogene*, 27: 6398-6406. DOI: 10.1038/onc.2008.307.



EVIDENCE-BASED APPROACHES IN CHILDREN WITH HYPOTHERMIA

Nazlı Melis MISYAĞCI^{1,2}, Çiğdem Müge HAYLI^{1,3*}

¹Cyprus Science University, Institute of Health Sciences, Nursing Department, 31, Girne, North Cyprus Turkish Republic

²Gebze Technical University, Graduate School of Science, Department of Molecular Biology and Genetics, 41400, Kocaeli, Turkey


³Koç University Institute of Health Sciences, Child Health and Disease Nursing, 34450, İstanbul, Turkey


Abstract: The normal level of functioning of various metabolic processes in our body depends on normal body temperature. It is very important to maintain the patient's normal body temperature before, during, and after surgery to prevent possible complications. The occurrence of postoperative hypothermia is higher than hyperthermia. Pediatric hypothermia is a condition that needs to be prevented. Today, the use of various methods helps to prevent hypothermia; and guidelines exist for the prevention and management of hypothermia, supported by research that makes this process more reliable. With this mini-review, we aim to create a common multidisciplinary approach to prevent hypothermia. This study is about the current views addressing the maintenance of normal body temperature and discusses the risk factors predisposing to hypothermia and the goals of evidence-based hypothermia management in pediatric patients.

Keywords: Pediatrics, Evidence-based, Thermoregulation, Heat management

*Corresponding author: Koç University Institute of Health Sciences, Child Health and Disease Nursing, 34450, İstanbul, Turkey

E mail: chayli17@ku.edu.tr (Ç.M. HAYLI)

Nazlı Melis MISYAĞCI  <https://orcid.org/0000-0002-8569-9580>

Çiğdem Müge HAYLI  <https://orcid.org/0000-0001-7630-9619>

Received: January 09, 2021

Accepted: January 24, 2021

Published: May 01, 2021

Cite as: Misyağcı NM, Haylı ÇM. 2021. Evidence-based approaches in children with hypothermia. BSJ Health Sci, 4(2): 185-188.

1. Introduction

Fever is one of the body's defense mechanisms. It is not only a 'symptom' but it is also referred to as a 'disease' itself. Because, pediatric patients, respiratory distress, metabolic acidosis, hypoglycemia that may develop due to hypothermia, hypoxemia, cardiac disorders, coagulopathy and wound site compared to adults against complications such as infection is more vulnerable (Bajwa, 2016). Fever occurs when there is an imbalance in the thermoregulation center that controls the body temperature in response to several factors such as infection, edema, and tissue damage (Gökçay, 2001; Husain and Coleman 2002; Yalçın 2002). Fever helps the body to fight against infections by altering the ideal reproductive environment for microorganisms (Kara, 2003).

Hypothermia is a decrease in the body temperature below 35°C (Girişgin, 2006; Chawla et al., 2020). If the child is constantly exposed to a cold environment, it also causes hypothermia. Moreover, head trauma, brain tumors, stroke, hypothyroidism, low blood sugar levels, adrenal gland insufficiency, hormonal diseases such as diabetes, serious inflammatory diseases, and drug intoxications are important risk factors for hypothermia (Schnuelle et al., 2019).

Peri-operative hypothermia in pediatric patients has been identified as the cause of negative consequences. Peri-operative hypothermia, prolonged hospitalization

increasing the health expenses, increased transfusion requirement, surgical site infection increase the risk and mortality. Heat does not show a homogeneous distribution in the human body. While the heat is concentrated in the core and head regions, it is lower in the peripheral regions (Galante, 2007). That's way mortality increases four times in adult patients with hypothermia, complication rates for sepsis, and myocardial infarction are reported as doubled. Pediatric patients are more likely to experience unwanted hypothermia than adults during surgical interventions are known to be at risk. The frequency of hypothermia in children varies between 42% and 60%. Hypothermia in pediatric patients occurs due to decreased weight-body surface area ratio and insufficient subcutaneous adipose tissue. The risk of hypothermia is higher in pediatric patients. Peri-operative anesthetics inhibit thermogenesis, resulting in vasodilation and muscle relaxation. In a study, among 530 patients, 78 (52%) of them had intraoperative hypothermia (Pearce et al., 2010). In a different study, it was stated that internal invasive intervention, age, prolonged anesthesia, blood hypothermia, and blood transfusion decrease the 'decreased body temperature' in children (Leslie and Sessler 2003; Sessler and Forced, 2013; James 2020). Symptoms of hypothermia are deceleration in body movements and coordination, awkwardness, dizziness, numbness responsiveness to stimuli, slow heart rate,



slow breathing, confusion, or loss of consciousness (Frank, 2001). The physiological effects of hypothermia depend on many factors. Physiological effects of hypothermia are given in Table 1 (Cobbe, 2012; AST, 2015).

Table 1. Physiological effects of hypothermia

Metabolic	Shivering in the postoperative period increases body oxygen consumption by 40%.
Respiration	Reduces ventilator response to carbon dioxide. Each degree of cold reduces the oxygen solubility (amount of dissolved O ₂) in the blood. It reduces the oxygen affinity of hemoglobin.
Adrenergic	Activation of the sympathetic nervous system increases the release of norepinephrine by 100% - 500%. There is little or no adrenomedullary response (epinephrine and cortisol are unchanged).
Cardiovascular	Systemic and pulmonary vasoconstriction develops. Arterial blood pressure increases. The risk of ventricular arrhythmias increases. The risk of myocardial ischemia and cardiac mortality increases.
Coagulation	Platelet function is impaired. The function of coagulation factors is impaired. Fibrinolysis develops.
Immune system	The function of neutrophils and macrophages is impaired. The amount of oxygen in the tissues decreases. The risk of bacterial wound infection increases.
Pharmacokinetics	The effect of neuromuscular blockers is enhanced. The duration of action of neuromuscular blockers is prolonged. For inhaled anesthetics, the minimum alveolar concentration is reduced. Renal blood flow decreases. Liver functions are reduced.

2. Evidence-Based Practices in Children with Hypothermia

2.1. Passive Insulation

While cotton-wool blankets, stockings, and caps are used in services and recovery units; surgical pads, metal-reinforced plastic ortular deamel operating rooms can be used. With passive insulation, heat loss can be reduced by up to 30% (Witt et al., 2013).

2.2. Active Heating Techniques

Hot air as one of the active heating methods reduces the heat loss by radiation in blowing systems, it also provides an increase in temperature through convection. These systems are; hot air systems, electrical caps (resistive systems), heat-releasing, intravenous fluid, blood, blood-product heaters, (heat energy pads, heat-moisture exchanger filters (Horn et al., 2012).

Special and suitable heating devices are recommended for use with blankets. Low body temperature is detected during the operation period. The blankets are effective devices to warm the patients actively. For example, the blankets can be used as a heating device in operations related to the abdomen, lower chest, upper extremity, head, and face in extremity surgery (Horn et al., 2012).

The second form of active heating is resistive systems (electric, carbon fiber, gel, etc. covers). Some resistive systems may contain water or a special gel. It has been determined that patients may be burnt due to active warming. Because of the electric wires, it is not suitable to use the covers. In the material produced with resistive systems; carbon fiber control units alternatives such as heated blankets suitable size, chest arm blankets are preferred (Hooper et al., 2010).

In studies on hypothermia, the mean of the body temperatures compared to patient groups was 0.41°C (moderate evidence) in the first 30 min after induction and 0.51°C higher in the first hour (medium level of evidence) (Matsuzaki et al., 2003). Evidence-based studies on hypothermia prevention methods are given in Table 2 (Hooven, 2011; Witt et al., 2013).

3. Evidence-Based of Hypothermia Nursing Management

Prolonged hypothermia increases morbidity and mortality. Prevention of possible complications and to ensure the comfort of surgical patients are important to improve the results. In children, normothermia can be maintained according to evidence-based guidelines. It requires a multidisciplinary approach. (Matsuzaki et al., 2003; Hooper et al., 2009).

Identifying risk factors for hypothermia to measure the body temperature from the recommended areas, to determine the basic comfort level of the child and evaluation of the signs and symptoms of hypothermia are essential. Moreover, application of passive and active heating methods, ringing the room temperature to a level where the patient will not get cold, taking protective measures to maintain normal body temperature for patients and caregivers, and to share these identified risk factors with the surgical team have great importance in clinical practice (Hooper et al., 2009).

Table 2. Evidence-based studies on methods for preventing hypothermia

Author(s)	Study Type	Number of Cases	Method	Result
Lars Witt et al. (2013)	Prospective multicenter observational study	190	Intraoperative Hot Air Blown System	Decrease in unwanted hypothermia
Wong et al. (2007)	RCC	103	Preoperative period	Decrease unwanted hypothermia carbon polymer bed reduced blood loss
Leeth et al. (2010)	RCC	105	Postoperative period; hot air blowing system	Body temperature is the same amount of increase in thermal comfort, cost reduction
De Witte et al. (2010)	RCC	26	Preoperative period; carbonfiber blanket body temperature increase	Postoperative period; hot air blown
Hooven (2011)	Cohort	149	Postoperative period; hot air blowing system	An increase in body temperature

4. Conclusion

Using evidence-based guidelines about hypothermia in pediatric groups, determining and applying appropriate warming methods according to body temperature, shortening the time to reach normal body temperature will provide a healthier direction of the process. These activities will positively affect the success of the surgical intervention and the healing process by reducing the frequency of complications caused by hypothermia. For further studies, it is recommended that hypothermia and peri-operative hypothermia should be managed effectively in pediatric patients. It is recommended to determine the methods and practices.

Author Contributions

NMM; protocol development and research design. NMM and ÇMH; data collection, management and analysis, manuscript writing/ editing, supervision, protocol development. All authors read and approved the final manuscript.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

References

Association of Surgical Technologists (AST). 2015. AST standards of practice form an intenance of normothermia in the perioperative patient, URL: www.ast.org/uploadedFiles/Main_Site/Content/About_Us/SOP_For_Normothermia.pdf (access date: 15.11.2020).

Bajwa SS. 2016. Risk and safety concerns in anesthesiology practice: the present perspective. *Anesth Essays Res*, 6: 14-20.

Billeter AT, Hohmann SF, Druen D, Cannon R, Polk HCJr. 2014. Unintentional perioperative hypothermia is associated with

severe complications and high mortality in elective operations. *Surgery*, 156: 1245-1252.

Chawla S, Bates SV, Shankaran S. 2020. Is it time for a randomized controlled trial of hypothermia for mild hypoxic-ischemic encephalopathy? *J Pediatrics*, 220: 241-244.

Chen CL, Chang CL, Lin SJ. 2011. Immediate implant placement and provisionalization with simultaneously guided bone regeneration in the esthetic zone. *J Dent Sci*, 6(1): 53-60.

Cobbe KA, Di Staso R, Duff J, Walker K, Draper N. 2012. Preventing inadvertent hypothermia: comparing two protocols for preoperative forced-air warming. *J Perianesth Nurs*, 27: 18-24.

De Witte JL, Demeyer C, Vandemaele E. 2010.. Resistive-heating or forcedair warming for the prevention of redistribution hypothermia. *Anesth Analg*, 110: 829-833.

Frank SM. 2001. Focus on: perioperative hypothermia consequences of hypothermia. *Curr Anaesthesia and Critical Care*, 12: 79-86.

Galante D. 2007. Intraoperative hypothermia. Relation between general and regional anesthesia, upper- and lower-body warming: what strategies in pediatric anesthesia? *Pediatr Anesth*, 17: 821-823.

Girişgin AS, Koçak S, Gül M, Cander B. 2006. Hipotermi ve lokal donmalar. *Sürekli Tıp Eğitim Derg*, 15: 45-50.

Gökçay G. 2001. Yüksek ateş. URL: <http://www.bebek.com/index.asp?bolum=12 &haberid=333> (access date: 05.10.2020).

Hooper VD, Chard R, Clifford T, Fetzter S, Fossum S, Godden B, Peterson C. 2010. ASPAN's evidence-based clinical practice guideline for the promotion of perioperative normothermia. *J Peri Anesthesia Nurs*, 25(6): 346-365.

Hooper VD, Chard R, Clifford T, Fetzter S, Fossum S, Godden B, Peterson C. 2009. ASPAN's evidence-based clinical practice guideline for the promotion of perioperative normothermia. *J Perianesthesia Nurs*, 24(5): 271-287.

Hooven K. 2011. Pre-procedure warming maintains normothermia throughout the perioperative period: a quality improvement project. *J Peri Anesthesia Nurs*, 26(1): 9-14.

Horn EP, Bein B, Böhm R, Steinfath M, Sahili N, Höcker J. 2012.

- The effect of short-time periods of pre-operative warming in the prevention of perioperative hypothermia. *Anaesthesia*, 67(6): 612-617.
- Husain MA, Coleman R. 2002. Should you treat a fever? *Nursing*, 32(10): 66-70.
- James M. 2020. Newborn with hypothermia. Cases in pediatric acute care: Strengthening clinical decision making. John Wiley & Sons, Croydon, UK. P: 487.
- Kara B. 2003. Review of information related to fever in childhood. *Continuing Medical Edu J*, 12: 10-14.
- Karwowska A, Nijssen-Jordan C, Johnson D, Davies HD. 2002. Parental and health care provider understanding of childhood fever: a Canadian perspective. *Canadian J Emerg Med*, 4(6): 394-400.
- Leeth D, Mamaril M, Oman KS, Krumbach B. 2010. Normothermia and patient comfort: a comparative study in an outpatient surgery setting. *J Perianesth Nurs*, 25: 146-151.
- Leslie K, Sessler DI. 2003. Perioperative hypothermia in the high-risk surgical patient. *Best Practice & Res Clin Anaest*, 17(4): 485-498.
- Matsuzaki Y, Matsukawa T, Ohki K, Yamamoto Y, Nakamura M, Oshibuchi T. 2003. Warming by resistive heating maintains perioperative normothermia as well as forced-air heating. *British J Anaest*, 90(5): 689-691.
- Pearce B, Christensen R, Voepel-Lewis T. 2010. Perioperative hypothermia in the pediatric population: prevalence, risk factors, and outcomes. *J Anesth Clin Res*, 1(1): 1-4.
- Schnuelle P, Drüschler K, Schmitt WH, Benck U, Zeier M, Krämer BK, Opelz G. 2019. Donor organ intervention before kidney transplantation: a head-to-head comparison of therapeutic hypothermia, machine perfusion, and donor dopamine pretreatment. What is the evidence? *American J Transplant*, 19(4): 975-983.
- Sessler DI. 2013. Forced-air warming in infants and children. *Pediatric Anest*, 6(23): 467-468.
- Witt L, Dennhardt N, Eich C, Mader T, Fischer T, Bräuer A, Sümpelmann R. 2013. Prevention of intraoperative hypothermia in neonates and infants: results of a prospective multicenter observational study with a new forced-air warming system with increased warm air flow. *Pediatric Anest*, 23(6): 469-474.
- Wong PF, Kumar S, Bohra A, Whetter D, Leaper DJ. 2007. Randomized clinical trial of perioperative systemic warming in major elective abdominal surgery. *Br J Surg*, 94: 421-426.
- Yalçın I. 2002. Ateş. 3. Ed., Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, Turkey. P:475.



KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR İÇİN YENİ EPİGENETİK BELİRTEÇLER: DAİRESEL RNA'LAR

Nil ÖZBİLÜM ŞAHİN¹, İzzet YELKUVAN², Burcu BAYYURT^{2*}

¹Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, 58140, Sivas Türkiye

²Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, 58140, Sivas, Türkiye

Özet: Kardiyovasküler hastalık (KVH)'lar, dünyada yüksek morbidite ve mortaliteye neden olurlar. Son araştırmalar, KVH patogeneğinde dairesel RNA (circRNA)'ların fonksiyonlarına odaklanmıştır. CircRNA'lar, kovalent olarak kapalı halkasal yapıya sahip, dokuya ve gelişimsel aşamaya özgü farklı ifade/ekspresyon profili olan kodlama yapmayan RNA (ncRNA)'lardır. Serbest uçlarının olmaması, doğrusal transkriptlerle karşılaştırıldığında daha fazla stabilite sağladığından, circRNA'lar gelecekte ideal terapötik hedef adaylarıdır. Bu çalışmada circRNA'ların biyogenezi, biyolojik özellikleri ve KVH patogenezindeki etki mekanizmaları ile ifade düzeyleri derlenmiştir. Yapılan çalışmalar circRNA'ların KVH'nin ilerlemesinde yakından rol oynadığını ve KVH için umut verici biyobelirteçler olabileceğini doğrulamıştır. Bu bulgular gelecekte KVH'nin önlenmesi, teşhisi ve terapötik müdahalesi için yeni bir yol sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Dairesel RNA, Kardiyovasküler hastalık, Patogenez


New Epigenetic Markers for Cardiovascular Diseases: Circular RNAs


Abstract: Cardiovascular disease causes high morbidity and mortality in the world. Recent researches have focused on the functions of circular RNAs (circRNAs) in KVH pathogenesis. CircRNAs are noncoding RNAs (ncRNAs) that have a covalently closed ring structure, tissue and developmental stage specific different expression profile. Since the absence of free ends provides greater stability compared to linear transcripts, circRNAs are ideal biomarkers and therapeutic target candidates in the future. In this study, the biogenesis and biological properties of circRNAs, their mechanisms of action and expression levels in KVH pathogenesis were reviewed. Studies have confirmed that circRNAs play a role in the progression of CVD and can be promising biomarkers for CVD. These findings may provide a new avenue for CVD prevention, diagnosis, and therapeutic intervention in future.


Keywords: Circular RNA, Cardiovascular disease, Pathogenesis

*Sorumlu yazar (Corresponding author): Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, 58140, Sivas, Türkiye

E mail: ebayyurt@yahoo.com.tr (B. BAYYURT)

Nil ÖZBİLÜM ŞAHİN  <https://orcid.org/0000-0002-2889-3600>

İzzet YELKUVAN  <https://orcid.org/0000-0002-4668-2444>

Burcu BAYYURT  <https://orcid.org/0000-0002-5618-457X>

Gönderi: 31 Ocak 2021

Kabul: 07 Şubat 2021

Yayınlanma: 01 Mayıs 2021

Received: January 31, 2021

Accepted: February 07, 2021

Published: May 01, 2021

Cite as: Özbilüm Şahin N, Yelkuvan İ, Bayyurt B. 2021. New epigenetic markers for cardiovascular diseases: Circular RNAs. BSJ Health Sci, 4(2): 189-196.

1. Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), dünya çapında ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Son yıllarda circRNA'ların çeşitli KVH'larla ilişkili olduğunu gösteren bazı çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır (Wang ve ark., 2016a; Devaux ve ark., 2017; Fan ve ark., 2017; Li ve ark., 2018). CircRNA'nın kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi ile çok az fonksiyonel çalışma bulunmaktadır. CircRNA'nın daha kapsamlı bir şekilde anlaşılması, KVH'ler için circRNA kaynaklı tanısal ve terapötik müdahalelerin geliştirilmesinin temelini oluşturacaktır (Altesha ve ark., 2018).

CircRNA'lar, mesajcı RNA (mRNA)'nın geriye splayı sonucu üretilen 5' kep ve 3' poli A kuyruğu olmayan RNA'lardır. CircRNA'lar ilk olarak bitki virüslerinde tanımlanmış olmakla birlikte (Kolakofsky, 1976) işlevsiz veya çok sınırlı işlevi olduğu düşünülmüştür (Nigro ve ark., 1991; Cocquerelle ve ark., 1992; Capel ve ark., 1993). Daha sonra, maya (Schroeder ve ark., 1983) ve insan (Cocquerelle ve ark., 1993) gibi birçok organizmada

circRNA'lar tespit edilmiştir. CircRNA'lar için tahmin, tespit etme ve tarama amaçlı biyoinformatik yöntemlerin hızlı gelişimi, farklı tür circRNA'ların keşfedilmesini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca son yapılan çalışmalarda çeşitli hastalıkların patolojik ve normal koşullarında circRNA'ların ifade profillerinin değiştiği tespit edilmiştir (Werfel ve ark., 2016; Siede ve ark., 2017; Gupta ve ark., 2018). Bazı araştırmalar, miyokard enfarktüsü (MI) (Geng ve ark., 2016; Cai ve ark., 2019) kardiyak yaşlanma (Du ve ark., 2016; Chen ve ark., 2018) ve koroner arter hastalığı (CAD) (Holdt ve ark., 2016; Dang ve ark., 2017; Shan ve ark., 2017) gibi farklı KVH türlerinin fizyolojik ve patolojik süreçlerinin düzenlenmesine circRNA'ların katılabileceği konusunda önemli kanıtlar ortaya koymaktadır (Fan ve ark., 2017; Lim ve ark., 2020).

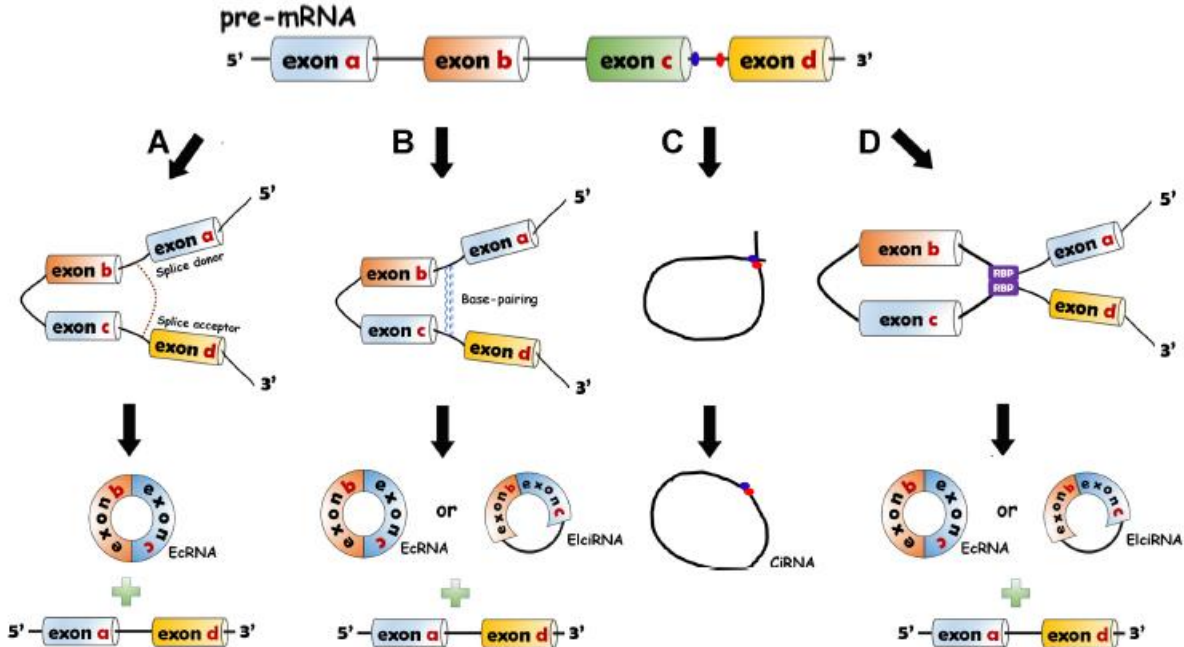
2. CircRNA'ların Biyogenezi

CircRNA'lar üç kategoriye ayrılır: Ekzonik circRNA'lar (ecircRNA'lar veya ecRNA'lar) (Zhang ve ark., 2014), dairesel intronik RNA'lar (ciRNA'lar) (Zhang ve ark., 2013) ve ekson-intron circRNA'lar (EIciRNA'lar) (Li ve



ark., 2015). CircRNA'lar öncül mRNA'lardan ters splay yoluyla oluşur. CircRNA oluşumunun dört mekanizması açıklanmıştır. İntronun 5' ucu (splays verici bölge, GU) ve intronun 3' ucu (splays alıcı bölge, AG), ekson içeren bir kement oluşturmak için kovalent olarak bağlanabilir. Daha sonra bu kement kendi içinde splay olarak EcRNA'yı meydana getirir (Jeck ve ark., 2013; Jeck ve Sharpless, 2014) (Şekil 1A). Öncül mRNA'nın intronlarındaki RNA baz motifleri (örneğin, Alu tekrarları) tamamlayıcı dizilerle eşleşebilir (Jeck ve ark., 2013; Zhang ve ark., 2014) ve ecRNA'lar (çıkarılan

intronlar) veya ElciRNA'lar (tutulan intronlar) oluşturmak üzere halkasallaşma meydana gelir (Jeck ve ark., 2013) (Şekil 1B). İntronlarda, dallanma noktasına yakın sitozin nükleotidinin bol olduğu bölge ve 5' splay bölgesine yakın GU açısından zengin bölge birbirine bağlanabilir. Daha sonra diğer eksonlar ve intronlar, ciRNA'lar oluşturmak için splayozom tarafından çıkarılır (Zhang ve ark., 2013) (Şekil 1C). RNA bağlayıcı protein (RBP)'lerin öncül mRNA'larla köprü kurması, ecRNA'lar veya ElciRNA'ların üretimini kolaylaştırır (Ashwal-Fluss ve ark., 2014; Conn ve ark., 2015) (Şekil 1D).



Şekil 1. CircRNA'ların oluşum modelleri (Zhang ve ark., 2020).

3. CircRNA'ların Biyolojik Özellikleri ve Tespiti

CircRNA'ların en önemli ortak özellikleri çeşitlilik, yüksek stabilite, özgül ifade, evrimsel koruma, normal ve patolojik şartlar arasında dinamik ifade profili şeklinde detaylandırılabilir. CircRNA'lar bitkilerden hayvanlara kadar birçok ökaryotik organizmada ve tüm dokularda bulunur (Jeck ve ark., 2013). İnsanlarda 30.000'den fazla circRNA bulunmuştur ve bu sayının gelecekte artacağı belirtilmiştir (Xu ve ark., 2017; Zeng ve ark., 2017). Kovalent olarak kapalı olmaları nedeniyle, circRNA'lar ribonükleaz tarafından parçalanmaya dirençlidir ve doğrusal RNA'lardan daha karardır (Suzuki ve ark., 2006). CircRNA'lar özellikle farklı dokularda, hücrelerde ve gelişim aşamalarında ifade edilir (Jakobi ve ark., 2016; Li ve ark., 2017; Xu ve ark., 2017). CircRNA'ların kalp farklılaşmasının aşamalarında farklı ifade profillerine sahip olduğu tespit edilmiştir (Li ve ark., 2017). İndüklenmiş pluripotent kök hücrelerden türetilen kardiyomyositlerde farklı gelişim aşamalarında önemli değişiklikler belirlenmiştir (Siede ve ark., 2017). Birçok circRNA'nın türler arasında evrimsel olarak korunduğu görülmektedir (Jeck ve ark., 2013; AbouHaidar ve ark.,

2014). Jeck ve ark. (2013), insan fibroblastları ve fare genomu arasındaki 2121 circRNA'nın homolojisini tespit etmiştir. Werfel ve ark. (2016) insan, fare ve sıçanlarda 1288 circRNA'nın yüksek homolojiye sahip olduğunu belirlemiştir. Diğer çalışmalar da, birçok circRNA'nın türlere özgü olduğunu göstermiştir (Aufiero ve ark., 2019; Lim ve ark., 2020). Pek çok circRNA'nın, hastalıklarla ilişkili olarak ifadesinin değiştiği ve bu değişikliklerin hastalık teşhis ve tedavisinde önemli genetik biyobelirteçler olabileceği önerilmektedir. Zheng ve ark. (2016), normal dokular ve kanserli dokular arasında birçok circRNA'nın ifadesini değiştiğini ortaya çıkarmıştır. Diğer birçok hastalıkta, sağlıklı kişilere göre hasta bireylerde circRNA'ların ifade farklılıkları tespit edilmiştir (Werfel ve ark., 2016; Siede ve ark., 2017; Gupta ve ark., 2018). CircRNA, beyinde diğer organlara göre daha fazla bulunur, stres ve yaşlanma, ifade profillerini değiştirmede önemli rol oynar (Cortes-Lopez ve ark., 2018). İnsan erişkin ve fetal dokuların (kalp, böbrek, karaciğer, akciğer, kolon ve mide) RNA-dizilemesi (RNA-seq), circRNA'ların %50'sine kadar dokuya özgü olduğunu ve fetal dokularda circRNA'nın hem sayı hem de ifade seviyesinin yetişkin dokulardan

daha yüksek olduğunu göstermektedir (Xu ve ark., 2017). CircRNA'nın ekzonükleazlara direnci, lineer RNA moleküllerine göre oldukça uzun yarı ömürlere sahiptir ve bunlar, plazmada tanımlanmış ve tespit edilmiştir; bu durum, circRNA'ların hastalık için umut veren bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir (Memczak ve ark., 2013).

CircRNA'ları saptamak ve ölçmek için mevcut yöntemler arasında RNA-seq, circRNA mikrodizi ve qPCR bulunur. Circ-Seq, RNA'nın varlığını ve miktarını ortaya çıkarmak için yeni nesil sekanslamayı (NGS) kullanır. CircRNA'nın saptanması için on bir algoritma (örneğin, PTESFinder, KNIFE, NCLscan, circRNA_finder, CIRCexplorer, DCC, find_circ, UROBORUS, CIRI, MapSplice ve segemehl) geliştirilmiştir (Hansen ve ark., 2016). Bu farklı circRNA tahmin algoritmaları, doğruluk ve hassasiyet açısından farklılıklar göstermektedir (Zeng ve ark., 2017). Poli (A)+ RNA tükenmesi (RPDA) lineer RNA'ları uzaklaştırır ve sirküler RNA'ları etkili bir şekilde zenginleştirir, bu da circRNA'ların nicel ve nitel analizini artırır.

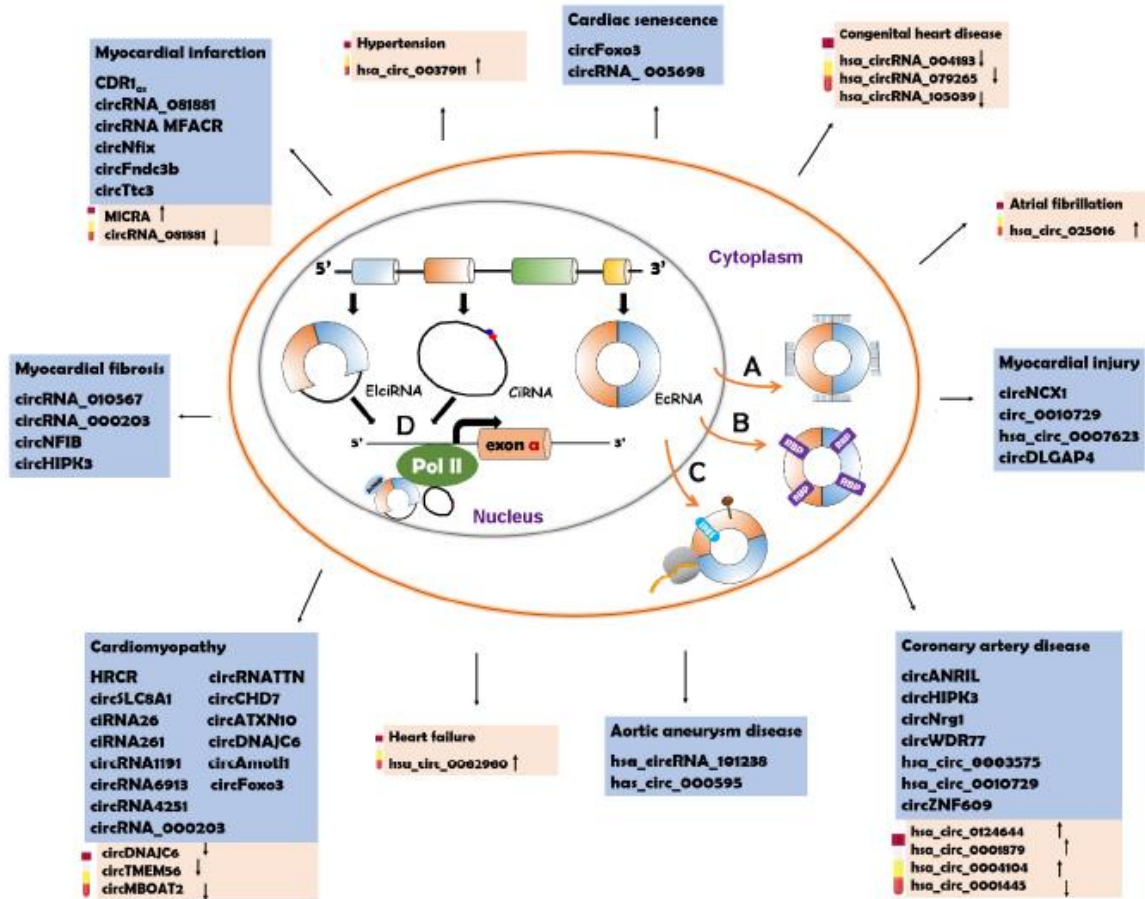
4. CircRNA Fonksiyonlarının Temel Mekanizmaları

Son çalışmalar, circRNA'ların çeşitli biyolojik fonksiyonlara sahip olduğunu ve farklı mekanizmalarla

işlev görebildiğini göstermiştir (Zhang ve ark., 2020) (Şekil 2). CircRNA'lar, ncRNA çeşitlerinden olan mikroRNA (miRNA)'ların işlevlerini düzenlemek için miRNA süngerleri görevi görebilir (Şekil 2A). CircRNA'lar, işlevlerini etkilemek üzere RBP'lere bağlanabilir (Şekil 2B). CircRNA'lar, iç ribozom giriş bölgesi (IRES) öğeleri veya m6A modifikasyonu yardımıyla proteinleri kodlamak için kalıp görevi görebilirler (Şekil 2C). İntronik sekanslara sahip circRNA'lar, RNA polimeraz II'ye (Pol II) bağlanarak parental genlerin ekspresyonunu düzenleyebilir (Şekil 2D).

4.1. mikroRNA ve CircRNA'lar Arasındaki İlişki

miRNA'lar, komplementer mRNA'ların UTR bölgesi ile kısmi baz eşleşmesi yaparak gen ekspresyonunu negatif olarak düzenler. CircRNA'larda miRNA bağlanma bölgelerinin varlığı hesaplama analizi ile gösterilmiştir. Komplementer circRNA ve miRNA dizileri arasındaki etkileşim, "süngerleşme etkisi" olarak adlandırılır. miRNA'nın bağlanmasına ve tutulmasına yol açar. CircRNA ile yakalanan miRNA, hedef mRNA'sına bağlanmayı başaramaz ve gen ekspresyonunu baskılama yeteneğini kaybeder, bu da hedef mRNA'sının artan ifadesine neden olur.



Şekil 2. KVH patogenezi ile ilişkili circRNA'lar ve çalışma mekanizmaları (Zhang ve ark., 2020). Kahverengi pin: m6A modifikasyonu; KVH'da görev alan circRNA'lar mavi kutuda, olası tanısal biyobelirteçler ise pembe kutuda listelenmiştir.

Örneğin, CDR1 geninden kodlanan ve miRNA-7 için 70'den fazla korunmuş bağlanma alanı içeren ciRS-7 veya CRD1as bu duruma en iyi örnektir (Hansen ve ark., 2013). Birçok circRNA; RNA bağlayıcı protein (RBP) genlerinden üretilir ve konakçı RBP'leri için korunmuş bağlanma bölgelerine sahiptir. CircMbl ve onun komşu intronik sekansları, pre-mRNA splayını düzenleyen bir RBP proteini için korunmuş bağlanma bölgeleri içerir (Ashwal-Fluss ve ark., 2014). CircRNA'lar aynı zamanda proteinlerin temasını ve birleşmesini kolaylaştıran dinamik protein iskeleleri olarak işlev görür. İlk rapor edilen circRNA protein iskelesi, circFoxo3'tür (Du ve ark., 2017). Forkhead box O geninden üretilen circFoxo3, Id-1, E2F1, HIF- α ve FAK gibi transkripsiyon faktörlerine yüksek bağlanma afinitesi gösterir. CircRNA'ların çoğunluğu, miRNA süngerleri, protein süngerleri veya protein iskeleleri olarak işlev gösterebilecekleri sitoplazmada bulunur. Bununla birlikte ciRNA ve ElciRNA, U1 snRNP ile etkileşime girdiği çekirdekte kalır ve RNA pol II transkripsiyon aktivitesini artırır (Li ve ark., 2015).

5. Kardiyovasküler Hastalıklar ve CircRNA'lar

Sekanslama ve veri analizinde ileri teknolojilerin kullanılmasıyla, insan kalp dokusunda çok sayıda circRNA tespit edilmiştir ve bunların KVH ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Jakobi ve ark., 2016; Werfel ve ark., 2016; Fan ve ark., 2017; Tan ve ark., 2017) (Şekil 2).

5.1. Miyokardiyal Enfarktüs

Miyokard enfarktüsü (MI), kardiyak yeniden şekillenmeye neden olur ve genellikle aritmi, şok veya kalp yetmezliği (KY) ile komplike hale gelir. CDR1as'ın miR-7 süngeri olarak görev yaptığı ve MI'li farelerde yüksek seviyelere sahip olduğu belirlenmiştir (Geng ve ark., 2016). CircRNA_081881'in akut MI ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Deng ve ark., 2016). MTP18, MI gelişimine katılır. CircRNA MFACR, MTP18'in ifadesini artırmak ve ardından MI'nın ilerlemesini desteklemek için miR-652-3p'yi çekebilir (Wang ve ark., 2017). CircNfix'in miR-214'ün süngeri olarak işlev gördüğü ve parçalanmasını teşvik ettiği ortaya çıkmıştır. CircNfix'in aşağı regülasyonunun, MI sonrası kardiyomiyosit apoptozunu inhibe ettiği ve kardiyak rejenerasyon ve onarımı teşvik ettiği bulunmuştur (Huang ve ark., 2019).

5.2. Miyokardiyal Fibroz

Miyokardiyal fibroz, normal miyokardın, atmayan kardiyak fibroblastları ile değiştirildiği ve diyastol zorluğuyla sonuçlanan bir hastalık durumudur (Zhang ve ark., 2020). CircRNA_010567 ve miR-141'in rekabetçi bağlanması, bir profibrotik faktör olan TGF- β 1'in inhibe edici etkisini serbest bırakarak miyokardiyal fibrozu teşvik ettiği tespit edilmiştir. (Zhou ve Yu, 2017). CircRNA_000203'ün diyabetik fare miyokardında yükseldiği ortaya çıkmıştır. CircHIPK3'ün Col1a2, Col3a1 ve a-SMA gibi fibrozla ilişkili proteinleri hedefleyebilen

miR-29b-3p için sünger görevi yaptığı gösterilmiştir. Yüksek CircHIPK3 seviyesi, sonuçta Col1a2, Col3a1 ve a-SMA'nın işlevini artırarak miyokardiyal fibrozu teşvik ettiği bulunmuştur (Ni ve ark., 2019).

5.3. Miyokardiyal Yaralanma

Miyokardiyal hasar ve apoptoz genellikle KY, MI ve iskemi-reperfüzyon (I/R) hasarı ile ilişkilidir. CircNCX1'in oksidatif stres sırasında yüksek seviyelere sahip olduğu bulunmuştur. CircNCX1, miR-133a-3p'ye bağlanabilir ve ardından hücre ölümünü tetikleyen protein 1'in aktivitesini artırarak apoptozu ve I/R hasarını indükleyebilir (Li ve ark., 2018). Circ_0010729'un, oksijen-glikoz yoksunluğunun neden olduğu insan kardiyomiyositlerinin yaralanmasında rol oynadığı açıklanmıştır (Jin ve Chen, 2019). Hsa_circ_0007623'ün, akut iskemi farelerinde kardiyoprotektif etkilere sahip olduğu doğrulanmıştır. Hsa_circ_0007623, miR-297'ye bağlanabildiği ve miR-297'nin VEGF-A üzerindeki inhibitör etkisini bastırabildiği, böylece hücre proliferasyonunu, göçünü ve anjiyogenezi desteklediği son çalışmalarda gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2020). Wang ve ark., (2019a) CircDLGAP4'ün miR-143'ü hedefleyerek miyokardiyal I/R hasarında kardiyomiyosit apoptozunu düzenleyebileceğini göstermiştir.

5.4. Kardiyomiyopati

Kardiyomiyopati, anormal kalp kaslarına sahip bir hastalıktır. Kaslar gerilir, zayıflar veya başka yapısal değişikliklere sahip olup, kalp pompalama güçlüklerine neden olur. Kardiyomiyopatili hastaların çoğunda KY gelişir (Molkentin ve ark., 1998; Aaronson ve Sackner-Bernstein, 2006; Rajabi ve ark., 2007). Hipertrofik kardiyomiyopati (HKM, kardiyak hipertrofi) ve dilate kardiyomiyopati (DKM, kardiyak dilatasyon), kardiyomiyopatinin iki yaygın alt tipidir. HKM oluştuğunda, kalp kasları gerilir ve kalınlaşır, böylece kan akışını azaltır veya bloke eder. DKM'de kalp kasları zayıflar ve bu da kalbin pompalama gücünün kaybına neden olur. HRCR, aktivitesini azaltmak için miR-223-5p'ye bağlanabilir ve daha sonra hedefini yukarı doğru düzenleyerek, HKM ve KY'nin inhibisyonuna neden olabilir (Wang ve ark., 2016). CircSLC8A1'in son zamanlarda miR-133a'nın süngeri olduğu kanıtlanmıştır (Lim ve ark., 2019). Sırasıyla yüksek seviyelerde ve normal D_glukoz seviyelerinde kültürlendiklerinde çeşitli circRNA'ların (ciRNA26, ciRNA261, circRNA1191, circRNA4251 ve circRNA6913), HKM'li kalp hücrelerinde değişmiş ekspresyon sergilediği bildirilmiştir (Meng ve ark., 2019). Bu circRNA'ların, HKM'de hayati işlevlere sahip olduklarını düşündüren 60'tan fazla miRNA'nın süngerleri olabileceği önerilmektedir.

5.5. Aortik Anevrizma Hastalığı

Aort diseksiyonu en ciddi anevrizma hastalığıdır. Zheng ve ark., (2015) aort diseksiyon anevrizması olan hastalardan alınan aort dokularının taranması yoluyla yukarı regüle edilmiş bir circRNA bulmuştur. Hsa_circ_000595'in miR-19a ekspresyonunu yukarı

regüle ederek hipoksik koşullar altında vasküler düz kas hücre (VSMC)'lerinde apoptozu teşvik ettiği bulunmuştur. Zou ve ark., (2017), üç torasik aort diseksiyonu hastasının ve üç kontrol deneğinin mikroarray analizi ile anormal ekspresyona sahip 162 circRNA bulunmuştur ve bunlardan hsa_circRNA_101238'nin belirgin şekilde arttığı belirtilmiştir.

5.6. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı, esas olarak aterosklerozun neden olduğu kronik bir hastalıktır. miRNA'ların, endotel disfonksiyonu, lipid metabolizması bozukluğu, SMC'lerin proliferasyonu ve farklılaşması gibi KAH'ın tüm patogenez süreçlerinde işlev gördüğü gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2018; Zhang ve ark. 2020). Son zamanlarda, circRNA'ların da KAH gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir. CircANRIL'in, pre-rRNA olgunlaşmasını bastırmak ve ardından ribozomların biyojenizini sınırlandırdığı ve sonuç olarak anti-aterojenik hücrelerin stabilitesini artırdığı tespit edilmiştir. CircANRIL'in yüksek seviyesi, KAH'ın şiddetini azaltabilmektedir (Holdt ve ark., 2016). Bu nedenle, circANRIL'in, ateroprotektif bir rol oynadığı düşünülmüştür. CircHIPK3, miR-30a-3p'ye bağlanarak endotelial proliferasyonu ve vasküler disfonksiyonu destekleyebilir (Shan ve ark., 2017). CircWDR77'nin yüksek glukoz ile muamele edilen VSMC'lerde arttığı belirlenmiştir (Chen ve diğerleri, 2017). Pan ve ark. (2017), circRNA mikrodizisi ile farklı şekilde ifade edilen 24 circRNA'yı tanımlamıştır. Bu circRNA'lardan dokuz circRNA'nın hsa-miR-130a-3p süngeri olarak rol oynadığı ve daha sonra kolesterol ile işbirliği içinde VSMC'lerin proliferasyonunu ve kasılmasını etkilediği bulunmuştur (Pan ve ark., 2017). OxLDL muamelesi, ateroskleroz veya KAH patogenezinde endotelial hücre hasarını indüklemek için kullanılabilirliği belirtilmiştir. Hsa_circ_0003575'in oxLDL ile indüklenen insan umbilikal ven endotel hücre (HUVEC)'lerde ekspresyonunun arttığı bulunmuştur (Li ve ark., 2017a).

6. Kardiyovasküler Hastalıklarda Biyobelirteç Olarak CircRNA'lar

Günümüzde proteinler ve miRNA'lar gibi çeşitli dolaşımdaki moleküllerin, KVH için tanısal potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir. Troponinler, kreatin kinaz-MB ve miyoglobin gibi proteinler klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu proteinler erken teşhis için spesifik değildir. Ek olarak, bu proteinler kalp ile ilişkili hastalıklar, ilaçlar, hastanın genetik geçmişi ve yaş gibi faktörlerden kolayca etkilenmektedir (Chen ve ark., 2008; Lawrie ve ark., 2008). Bu nedenle, protein biyobelirteçlerinin sınırlı tanı değeri vardır. Dolaşımdaki miRNA'ların yüksek özgüllük ve erken tanı için güçlü potansiyele sahip olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, dolaşımdaki miRNA'lar klinikte henüz uygulanmamıştır. (Zhang ve ark., 2018). Dolaşımdaki circRNA'lar, biyobelirteçler için gerekli olan yüksek stabilite,

duyarlılık ve özgüllük dahil olmak üzere dolaşımdaki miRNA'lara benzeyen birçok özelliğe sahiptir. Birçok çalışma, KVH'nin erken teşhisi için yeni ve ümit verici biyobelirteçler olarak dolaşımdaki circRNA'ların önemli potansiyelini ortaya çıkarmıştır (Şekil 2). CircZNF609 (MICRA), MI hastalarının periferik kanında sağlıklı kontrollere göre daha düşük seviyelere sahip olduğu bulunmuştur. Dolaşımdaki MICRA'nın sol ventriküler disfonksiyonu öngörmede yüksek bir değere sahip olduğu gösterilmiştir (Vausort ve ark., 2016). CircRNA_081881, Akut MI hastalarının plazmasında aşağı regüle edilmiştir (Deng ve ark., 2016). Koroner arter hasta (KAH)'larının periferik kanında hsa_circ_0124644 düzeyi artmış ve bu circRNA'nın KAH ile anlamlı bir ilişkisi olduğu ortaya konmuştur. ROC analizi, dolaşımdaki hsa_circ_0124644'ün KAH için potansiyel bir tanısal biyobelirteç olabileceğini ortaya koymuştur (Zhao ve ark., 2017). Hsa_circ_0001879 ve hsa_circ_0004104'ün, KAH hastalarının periferik kan mononükleer hücre (PBMC)'lerinde artmış seviyelere sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca, hsa_circ_0001879, hsa_circ_0004104 ve KAH risk faktörlerinin kombinasyonunun, KAH hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (Wang ve ark., 2019b). Atriyal fibrilasyon (AF), koroner arter baypas greftleme (KABG) sonrası sık görülen bir komplikasyondur (Maesen ve ark., 2012). Hsa_circ_025016, KABG'den sonra yeni başlayan AF'li hastaların plazmasında yukarı regüle edilmiştir. ROC analizi, yüksek bir teşhis değeri ortaya çıkarmıştır (Zhang ve ark., 2018). Büyük bir doğrulama kohortuyla yapılan analiz, hsa_circ_025016'nın tanısal gücünü doğrulamıştır (Zhang ve ark., 2018). Tüm sonuçlar, hsa_circRNA_025016'nın KABG'den sonra yeni başlayan AF'nin tahmini için umut verici bir biyobelirteç olabileceğini göstermiştir (Zhang ve ark., 2018). Sun ve ark. (2020), circRNA mikrodizin analizi sonucunda KY hastalarında hsa_circ_0112085, hsa_circ_0062960, hsa_circ_0053919 ve hsa_circ_0014010'un önemli ölçüde yukarı regüle edilmiş plazma seviyelerini bulmuştur. ROC analizi, hsa_circ_0062960'ın HF'nin tanısal bir biyobelirteci olma potansiyeline sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır (Sun ve ark., 2020). Tam kanın kullanıldığı bir çalışma, kontrol grubunun aksine hipertansif hastalarda hsa_circ_0037911 düzeyinin önemli ölçüde arttığını ortaya koymuştur (Bao ve ark., 2018). Başka bir çalışma, hipertrofik kardiyomyopati (HCM) hastaların serumunda circRNA'ların (DNAJC6, TMEM56 ve MBOAT2) ekspresyon seviyelerinin azaldığını ortaya koymuştur. CircTMEM56 ve circDNAJC6'nın, HCM'li hastalarda hastalık şiddetinin göstergeleri olabileceği bildirilmiştir (Sonnenschein ve ark., 2019). Wu ve ark. (2019), konjenital kalp hastalıkları (KKH) olan çocukların plazmasındaki önemli ölçüde aşağı regüle edilmiş 3 önemli circRNA (hsa_circRNA_004183, hsa_circRNA_079265 ve hsa_circRNA_105039) belirlemiş ve biyobelirteç olma potansiyellerini belirlemek için ROC analizleri kullanmışlardır. KKH için yeni non-invaziv

tanısal biyobelirteçler olarak üç CircRNA'nın büyük potansiyelinin olduğunu tespit etmişlerdir (Wu ve ark., 2019). Hsa_circ_0001445'in KAH hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük plazma seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir. Hsa_circ_0001445, koroner SMC'lerin hücre dışı veziküllerinde paketlenerek dolaşıma salınır. Koroner aterosklerotik durum, hsa_circ_0001445 ile veziküllerin ilişkisini ortadan kaldırarak plazma hsa_circ_0001445'in aşağı regülasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Bu nedenle, hsa_circ_0001445, KAH'nin etkili ve yeni bir öngörücüsü olarak düşünülebileceği bildirilmiştir (Vilades ve ark., 2020). Genel olarak, bu çalışmalar, dolaşımdaki circRNA'ların KVH'nin tanı ve prognozu için biyolojik belirteçler olarak potansiyel rolünü aydınlatılmasına katkı sağlamıştır.

7. Sonuç ve Öneriler

Anormal splay işleminin bir ürünü olduğuna inanılan circRNA'lar, geniş biyolojik fonksiyon yelpazesi nedeniyle önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Gen ifadesinin düzenlenmesinden, translasyon ve mRNA yarışmasına kadar circRNA'ların hastalıklarda terapötik hedef ve biyobelirteç olma potansiyeli olan faydalı moleküller olduğu önerilmektedir (Altesha ve ark., 2018). Çeşitli çalışmalardan elde edilen sonuçlar circRNA'ların KVH patogeneğinde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ek olarak, circRNA'lar stabildir ve dolaşım sisteminde bol miktarda bulunmaktadır. Bu nedenle, circRNA'lar, KVH tanısı için de umut verici biyobelirteçler olabilir ve artan araştırmalar bu olasılığı desteklemektedir. Tanısal biyobelirteçler olarak circRNA'ların klinik kullanımı, KVH'nin önlenmesini ve tedavisini büyük ölçüde kolaylaştıracaktır. Ancak, circRNA'ların klinik uygulamasından önce çözülmesi gereken bazı problemler vardır. Birincisi, dolaşımdaki circRNA'larının ölçüm prosedürlerine ilişkin genel kabul görmüş bir metodoloji yoktur, bu da çeşitli çalışmalarda tutarlılık eksikliğine neden olabilir. Bu nedenle, klinik kullanımdan önce standartlaştırılmış bir metodoloji formüle edilmelidir. İkinci olarak, çoğu çalışmada örnek boyutları küçüktür. Yetersiz numuneler test sonuçlarında sapmalara neden olabilir. Doğru sonuçlar için daha büyük bir kohort gereklidir. Son olarak, bu bulgulara rağmen, dolaşımdaki birçok circRNA'nın işlevinin altında yatan mekanizmalar aydınlatılamamıştır ve bu konudaki bilgimiz hala yetersizdir, bu da klinik uygulamaya önemli bir engel teşkil etmektedir. Potansiyel moleküler mekanizmaları keşfetmek için circRNA'ların proteinler ve diğer ncRNA'lar ile etkileşime girdiği daha fazla ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Katkı Oranı Beyanı

Tüm yazarla eşit oranda katkıya sahiptir ve tüm yazarlar makaleyi inceledi ve onayladı.

Çatışma Beyanı

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

Kaynaklar

- Aaronson KD, Sackner-Bernstein J. 2006. Risk of death associated with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *JAMA*, 296: 1465-1466.
- AbouHaidar MG, Venkataraman S, Golshani A, Liu BL, Ahmad T. 2014. Novel coding, translation, and gene expression of a replicating covalently closed circular RNA of 220 nt. *Proc Natl Acad Sci USA*, 111: 14542-14547.
- Altesha MA, Ni T, Khan A, Liu K, Zheng X. 2018. Circular RNA in Cardiovascular Disease. *J Cellular Phys*, 234: 5588-5600.
- Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, Ivanov A, Bartok O, Hanan M. 2014. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing. *Mol Cell*, 56: 55-66.
- Aufiero S, Reckman YJ, Pinto YM, Creemers EE. 2019. Circular RNAs open a new chapter in cardiovascular biology. *Nat Rev Cardiol*, 16: 503-514.
- Bao X, Zheng S, Mao S, Gu T, Liu S, Sun J. 2018. A potential risk factor of essential hypertension in case-control study: Circular RNA hsa_circ_0037911. *Biochem Biophys Res Commun*, 498: 789-794.
- Cai L, Qi B, Wu X, Peng S, Zhou G, Wei Y. 2019. Circular RNA Ttc3 regulates cardiac function after myocardial infarction by sponging miR-15b. *J Mol Cell Cardiol*, 130: 10-22.
- Capel B, Swain A, Nicolis S, Hacker A, Walter M, Koopman P. 1993. Circular transcripts of the testis-determining gene Sry in adult mouse testis. *Cell*, 73: 1019-1030.
- Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K. 2008. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res*, 18: 997-1006.
- Chen J, Zou Q, Lv D, Wei Y, Raza MA, Chen Y. 2018. Comprehensive transcriptional landscape of porcine cardiac and skeletal muscles reveals differences of aging. *Oncotarget*, 9: 1524-1541.
- Cocquerelle C, Daubersies P, Majerus MA, Kerckaert JP, Bailleul B. 1992. Splicing with inverted order of exons occurs proximal to large introns. *EMBO J*, 11: 1095-1098.
- Cocquerelle C, Mascrez B, Hetuin D, Bailleul B. 1993. Mis-splicing yields circular RNA molecules. *FASEB J*, 7: 155-160.
- Conn SJ, Pillman KA, Toubia J, Conn VM, Salmanidis M, Phillips CA. 2015. The RNA binding protein quaking regulates formation of circRNAs. *Cell*, 160: 1125-1134.
- Cortés-López M, Gruner MR, Cooper DA, Gruner HN, Voda AI, van der Linden AM, Miura P. 2018. Global accumulation of circRNAs during aging in *Caenorhabditis elegans*. *BMC Genomics*, 19: 8.
- Dang RY, Liu FL, Li Y. 2017. Circular RNA hsa_circ_0010729 regulates vascular endothelial cell proliferation and apoptosis by targeting the miR-186/HIF-1 α axis. *Biochem Biophys Res Commun*, 490: 104-110.
- Devaux Y, Creemers EE, Boon RA, Werfel S, Thum T, Engelhardt S, Squire I. 2017. Circular RNAs in heart failure. *European J Heart Failure*, 19: 701-709.
- Du WW, Yang W, Liu E, Yang Z, Dhaliwal P, Yang BB. 2016. Foxo3 circular RNA retards cell cycle progression via forming ternary complexes with p21 and CDK2. *Nucl Acids Res*, 44: 2846-2858.
- Du WW, Fang L, Yang W, Wu N, Awan FM, Yang Z, Yang BB. 2017. Induction of tumor apoptosis through a circular RNA enhancing Foxo3 activity. *Cell Death and Differ*, 24: 357-370.
- Fan X, Weng X, Zhao Y, Chen W, Gan T, Xu D. 2017. Circular RNAs in cardiovascular disease: An overview. *BioMed Res Int*, 2017:

- 5135781-5135789.
- Geng HH, Li R, Su YM, Xiao J, Pan M, Cai XX. 2016. The circular RNA Cdr1as promotes myocardial infarction by mediating the regulation of miR-7a on its target genes expression. *PLoS One*, 11: e0151753.
- Gupta SK, Garg A, Bar C, Chatterjee S, Foinquinos A, Milting H. 2018. Quaking inhibits doxorubicin-mediated cardiotoxicity through regulation of cardiac circular RNA expression. *Circ Res*, 122: 246-254.
- Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, Bramsen JB, Finsen B, Damgaard CK, Kjems J. 2013. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature*, 495: 384-388.
- Hansen TB, Venø MT, Damgaard CK, Kjems J. 2016. Comparison of circular RNA prediction tools. *Nucleic Acids Res*, 44: e58-e58.
- Holdt LM, Stahringer A, Sass K, Pichler G, Kulak NA, Wilfert W. 2016. Circular non-coding RNA ANRIL modulates ribosomal RNA maturation and atherosclerosis in humans. *Nat Commun*, 7: 12429.
- Jakobi T, Czaja-Hasse LF, Reinhardt R, Dieterich C. 2016. Profiling and validation of the circular RNA repertoire in adult murine hearts. *Genom Proteom Bioinf*, 14: 216-223.
- Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, Slevin MK, Burd CE, Liu JZ. 2013. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats. *RNA*, 19: 141-157.
- Jeck WR, Sharpless NE. 2014. Detecting and characterizing circular RNAs. *Nat Biotechnol*, 32: 453-461.
- Jin QF, Chen YY. 2019. Silencing circular RNA circ_0010729 protects human cardiomyocytes from oxygen-glucose deprivation-induced injury by up-regulating microRNA-145-5p. *Mol. Cell Biochem*, 462: 185-194.
- Kolakofsky D. 1976. Isolation and characterization of Sendai virus DI-RNAs. *Cell*, 8: 547-555.
- Lawrie CH, Gal S, Dunlop HM, Pushkaran B, Liggins AP, Pulford K. 2008. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*, 141: 672-675.
- Li ZY, Huang C, Bao C, Chen L, Lin M, Wang XL. 2015. Exonintron circular RNAs regulate transcription in the nucleus. *Nat Struct Mol Biol*, 22: 256-264.
- Li CY, Ma L, Yu B. 2017. Circular RNA hsa_circ_0003575 regulates oxLDL induced vascular endothelial cells proliferation and angiogenesis. *Biomed Pharmacother*, 95: 1514-1519.
- Li YS, Zhang JW, Huo CQ, Ding N, Li JY, Xiao J. 2017. Dynamic organization of lncrna and circular rna regulators collectively controlled cardiac differentiation in humans. *Ebiomedicine*, 24: 137-146.
- Li M, Ding W, Sun T, Tariq MA, Xu T, Li P, Wang J. 2018. Biogenesis of circular RNAs and their roles in cardiovascular development and pathology. *The FEBS Journal*, 285: 220-232.
- Lim TB, Aliwarga E, Luu TDA, Li YP, Ng SL, Annadoray L. 2019. Targeting the highly abundant circular RNA circSlc8a1 in cardiomyocytes attenuates pressure overload induced hypertrophy. *Cardiovasc Res*, 115: 1998-2007.
- Lim TB, Lavenniah A, Foo RS. 2020. Circles in the heart and cardiovascular system. *Cardiovasc Res*, 116: 269-278.
- Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, Torti F, Krueger J, Rybak A, Rajewsky N. 2013. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. *Nature*, 495: 333-338.
- Meng ZY, Chen C, Cao HL, Wang JY, Shen E. 2019. Whole transcriptome sequencing reveals biologically significant RNA markers and related regulating biological pathways in cardiomyocyte hypertrophy induced by high glucose. *J Cell Biochem*, 120: 1018-1027.
- Molkentin JD, Lu JR, Antos CL, Markham B, Richardson J, Robbins J. 1998. A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy. *Cell*, 93: 215-228.
- Ni H, Li W, Zhuge Y, Xu S, Wang Y, Chen Y. 2019. Inhibition of circHIPK3 prevents angiotensin II-induced cardiac fibrosis by sponging miR-29b-3p. *Int J Cardiol*, 292: 188-196.
- Nigro JM, Cho KR, Fearon ER, Kern SE, Ruppert JM, Oliner JD. 1991. Scrambled exons. *Cell*, 64: 607-613.
- Pan RY, Liu P, Zhou HT, Sun WX, Song J, Shu J. 2017. Circular RNAs promote TRPM3 expression by inhibiting hsa-miR-130a-3p in coronary artery disease patients. *Oncotarget*, 8: 60280-60290.
- Panda AC, De S, Grammatikakis I, Munk R, Yang X, Piao Y, Gorospe M. 2017. High-purity circular RNA is DOI: 10.1093/nar/ gkx297olation method (RPAD) reveals vast collection of intronic circRNAs. *Nucleic Acids Res*, 45: e116-e116.
- Rajabi M, Kassiotis C, Razeghi P, Taegtmeyer H. 2007. Return to the fetal gene program protects the stressed heart: a strong hypothesis. *Heart Fail Rev*, 12: 331-343.
- Schroeder R, Breitenbach M, Schweyen RJ. 1983. Mitochondrial circular RNAs are absent in sporulating cells of *Saccharomyces cerevisiae*. *Nucl Acids Res*, 11: 1735-1746.
- Shan K, Liu C, Liu BH, Chen X, Dong R, Liu X. 2017. Circular noncoding RNA HIPK3 mediates retinal vascular dysfunction in diabetes mellitus. *Circulation*, 136: 1629-1642.
- Siede D, Rapti K, Gorska AA, Katus HA, Altmuller J, Boeckel JN. 2017. Identification of circular RNAs with host gene-independent expression in human model systems for cardiac differentiation and disease. *J Mol Cell Cardiol*, 109: 48-56.
- Sonnenschein K, Wilczek AL, de Gonzalo-Calvo D, Pfanne A, Derda AA, Zwadlo C. 2019. Serum circular RNAs act as blood-based biomarkers for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Sci Rep*, 9: 20350.
- Sun Y, Jiang X, Lv Y, Liang X, Zhao B, Bian W. 2020. Circular rna expression profiles in plasma from patients with heart failure related to platelet activity. *Biomolecules*, 10: 187.
- Suzuki H, Zuo YH, Wang JH, Zhang MQ, Malhotra A, Mayeda A. 2006. Characterization of RNase R-digested cellular RNA source that consists of lariat and circular RNAs from pre-mRNA splicing. *Nucl Acids Res*, 34: e63.
- Tan WL, Lim BT, Anene-Nzulu CG, Ackers-Johnson M, Dashi A, See K. 2017. A landscape of circular RNA expression in the human heart. *Cardiov Res*, 113: 298-309.
- Wang H, Yang J, Yang J, Fan Z, Yang C. 2016. Circular RNAs: Novel rising stars in cardiovascular disease research. *Int J Cardiol*, 202: 726-727.
- Wang S, Chen JY, Yu WQ, Deng F. 2019a. Circular RNA DLGAP4 ameliorates cardiomyocyte apoptosis through regulating BCL2 via targeting miR-143 in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Int J Cardiol*, 279: 147-147.
- Wang L, Shen C, Wang Y, Zou T, Zhu H, Lu X. 2019b. Identification of circular RNA Hsa_circ_0001879 and Hsa_circ_0004104 as novel biomarkers for coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 286: 88-96.
- Werfel S, Nothjunge S, Schwarzmayr T, Strom TM, Meitinger T, Engelhardt S. 2016. Characterization of circular RNAs in human, mouse and rat hearts. *J Mol Cell Cardiol*, 98: 103-107.
- Wu JH, Li JQ, Liu H, Yin JW, Zhang MJ, Yu ZB. 2019. Circulating plasma circular RNAs as novel diagnostic biomarkers for congenital heart disease in children. *J Clin Lab Anal*, 33: e22998.
- Xu TY, Wu J, Han P, Zhao ZM, Song XF. 2017. Circular RNA expression profiles and features in human tissues: a study using RNA-seq data. *Bmc Genom*, 18: 680.

- Vausort M, Salgado-Somoza A, Zhang L, Leszek P, Scholz M, Teren A. 2016. Myocardial infarction-associated circular RNA predicting left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 68: 1247-1248.
- Vilades D, Martinez-Camblor P, Ferrero-Gregori A, Bar C, Lu DC, Xiao K. 2020. Plasma circular RNA hsa_circ_0001445 and coronary artery disease: performance as a biomarker. *Faseb J*, 34: 4403-4414.
- Zeng X, Lin W, Guo M, Zou Q. 2017. A comprehensive overview and evaluation of circular RNA detection tools. *PLOS Comput Biol*, 13: e1005420.
- Zhang Y, Zhang XO, Chen T, Xiang JF, Yin QF, Xing YH. 2013. Circular intronic long noncoding RNAs. *Mol Cell*, 51: 792-806.
- Zhang XO, Wang HB, Zhang Y, Lu XH, Chen LL, Yang L. 2014. Complementary sequence-mediated exon circularization. *Cell*, 159: 134-147.
- Zhang J, Xu YL, Xu S, Liu Y, Yu LM, Li Z. 2018. Plasma circular RNAs, Hsa_circRNA_025016, predict postoperative atrial fibrillation after isolated off-pump coronary artery bypass grafting. *J Am Heart Assoc*, 7: e006642.
- Zhang L, Zhang Y, Zhao YF, Wang Y, Ding H, Xue S. 2018. Circulating miRNAs as biomarkers for early diagnosis of coronary artery disease. *Expert Opin Ther Pat*, 28: 591-601.
- Zhang L, Zhang Y, Wang Y, Zhao Y, Ding H, Li P. 2020. Circular RNAs: Functions and clinical significance in cardiovascular disease. *Front Cell Dev Biol*, 8: 584051.
- Zhang Q, Sun WX, Han J, Cheng SY, Yu P, Shen L. 2020. The circular RNA hsa_circ_0007623 acts as a sponge of microRNA-297 and promotes cardiac repair. *Biochem Biophys Res Co*, 523: 993-1000.
- Zheng C, Niu H, Li M, Zhang H, Yang Z, Tian L. 2015. Cyclic RNA hsa_circ000595 regulates apoptosis of aortic smooth muscle cells. *Mol Med Rep*, 12: 6656-6662.
- Zheng QP, Bao CY, Guo WJ, Li SY, Chen J, Chen B. 2016. Circular RNA profiling reveals an abundant circHIPK3 that regulates cell growth by sponging multiple miRNAs. *Nat Commun*, 7: 11215.
- Zhou B, Yu JW. 2017. A novel identified circular RNA, circRNA_010567, promotes myocardial fibrosis via suppressing miR-141 by targeting TGF-beta 1. *Biochem Biophys Res Commun*, 487: 769-775.
- Zou M, Huang C, Li X, He X, Chen Y, Liao W. 2017. Circular RNA expression profile and potential function of hsa_circRNA_101238 in human thoracic aortic dissection. *Oncotarget*, 8: 81825-81837.



EMERGING PUBLIC HEALTH PARADIGMS IN RELATION TO COVID-19: A REVIEW

Fidelis Ifeakachukwu OKOLAFOR^{1,2*}, Jude IGBORGBOR³, Ofeota ODOZI¹, Beckley IKHAJIAGBE^{1,4}, Frederick Osaro EKHAISE¹

¹Applied Environmental Bioscience and Public Health Research Group, Dept. of Microbiology, University of Benin, Nigeria

²Department of Science Laboratory Technology, Faculty of Life Sciences, University of Benin, Nigeria

³Department of Biological sciences, Delta State College of Education, Agbor, Nigeria

⁴Environmental Biotechnology and Sustainability Research Group, Dept. of Plant Biology and Biotechnology, University of Benin, Nigeria

Abstract: This paper provided a clear cut definition of pandemic as a disease that are widespread, spanning through borders of the world, affecting large populations. The new coronavirus is a pandemic that emerged in Wuhan, China as case of unidentified etiology. Global pandemics in the time past saw the emergence of debilitating diseases such as Bubonic Plague, Small Pox, Spanish flu, Hong Kong flu, H7N9, SARS, Zika virus, Ebola virus, H1N1 influenza virus and most recently COVID-19. The incidence, the spread, conspiracy theories and management/eradication of COVID-19 influenced the global politics on COVID-19. The paradigmatic approach to the novel coronavirus underscore the inadequacies, challenges and indifferences of government to health care sector pre- COVID-19 era. Strict adherence to guidelines by WHO and CDC is a major public health intervention to tackle COVID-19. Some of the public health approach to diminish COVID-19 are effective response measures, upscale testing, improved quarantine system and public enlightenment. Effort should made by agencies in the front line of vaccine production to speed up development of safe and effective vaccines and work with Government to ensure fair and equitable allocation of these vaccines to the populace. Plant based therapy for the treatment and management of COVID-19 should be investigated and promoted. If we must win the war against COVID-19, all countries under the United Nations should bridge the gap in knowledge sharing with regards to research into vaccine and drugs to combat the deadly coronavirus.

Keywords: COVID-19, Public health, Wuhan, WHO, Vaccine

*Corresponding author: Applied Environmental Bioscience and Public Health Research Group, Dept. of Microbiology, University of Benin, Nigeria

E mail: fidelis.okolafor@uniben.edu (F. OKOLAFOR)

Fidelis Ifeakachukwu OKOLAFOR  <https://orcid.org/0000-0002-5025-1698>

Jude IGBORGBOR  <https://orcid.org/0000-0003-1623-0591>

Ofeota ODOZI  <https://orcid.org/0000-0002-8148-4339>

Beckley IKHAJIAGBE  <https://orcid.org/0000-0003-2834-7447>

Frederick Osaro EKHAISE  <https://orcid.org/0000-0002-6261-9103>

Received: December 23, 2020

Accepted: March 18, 2021

Published: May 01, 2021

Cite as: Okolafor FI, Igborgbor J, Odozi O, Ikhajiagbe B, Ekhaise FO. 2021. Emerging public health paradigms in relation to COVID-19: A review. *BSJ Health Sci*, 4(2): 197-210.

1. Introduction

The word pandemic is a term used to describe disease condition or epidemic with wide geographic area affecting large populations of the world (Last, 2001). Pandemic is also defined as an epidemic which may be widespread, spanning through borders of the world, affecting large population of people at a time (Doshi, 2011). Pandemic can occur at any given time depending on the immunity of the population, the disease causing agent and the transmissibility of the disease using human as vector for transmission. Epidemic on the other hand is the sudden surge in disease cases above normal in a given population (CDC, 2003). Epidemic occur when there is increased virulence agent, introduction of disease in an area not previously documented, enhanced mode of transmission giving rise to vulnerable individuals, change in host susceptibility in relation to individual response to disease agent and introduction of

new entry portals by surge in host exposure (Kelsey et al., 1986). Pandemic account for disease spread across boundaries of countries/nations whereas epidemic is the incidence of outbreak of a disease in a community within a geographic sphere.

In the time past, several diseases have been categorized as pandemic based on the definitions outlined above. The diseases reported by World Health Organization (WHO) as pandemic include Hong Kong flu, Spanish flu, H7N9, SARS, Zika virus, Ebola (Rewar et al., 2015), H1N1 influenza virus (Morens et al., 2009a) and most recently COVID-19 (WHO, 2019). The concept of pandemic have been opined on seven major characteristics (Qiu et al., 2017) which are; wide geographic cover (Taubenberger and Morens, 2009; Barrelet et al., 2013), movement of the disease (Morens et al., 2009b), novelty (Morens et al., 2009c), severity (WHO, 2013; Su, 2015), degree of attack/explosiveness (Donaldson et al., 2009), low population immunity (Taubenberger and Morens, 2009;



Wildoner, 2016) and infectiousness/contagiousness (Morens et al., 2009a; Morens et al., 2009c).

COVID-19 is a code name for a novel corona virus disease that causes pneumonia and acute respiratory disorder. The disease became popular in Wuhan, Hubei Province, China on 12th December, as case of unidentified etiology (Pan et al., 2019). Corona virus was reported to have originated from Huanan South China seafood market, Wuhan, where the disease was confirmed novel Corona Virus Disease, 2019 (COVID-19) (Al Hasan et al., 2020). The outbreak of COVID-19 was first reported by World Health Organization (WHO, 2020). By late 2019 when majority of Chinese return home for vacation/holiday for the festivity of Chinese new year; COVID-19 was ravaging the city of Wuhan and other nearby provinces in China. Little or no attention was given to this outbreak as it was mistaken to be mere epidemic associated with few populations of China. Earlier data reported that the disease was susceptible to all age groups; but recent findings showed that COVID-19 affects elderly particularly those with underlying diseases (Guan et al., 2020) such as high blood pressure, diabetes and other terminal ailments (Chen et al., 2020). WHO declared COVID-19 a Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) (WHO, 2005) because of the suspicion that the disease may spread to countries of debilitated health care facilities. Several approaches were approved by Chinese government to contain the rapid spread of the deadly corona virus to other neighboring Chinese cities. The strategies adopted was total shutdown of none essential companies in Hubei Province of China, intervention strategy by implementing quarantine to prevent City to City spread (Pan et al., 2019). Despite all of these efforts, daily confirmed cases of COVID-19 increased. By early 2020, corona virus cases spread to about 180 countries of the world recording exponential rise in confirmed cases and appreciable number of deaths. Countries badly hit by the spread of COVID-19 include China, Italy, Malaysia, Germany, South Korea, France, Spain, India, Singapore, Thailand, United Kingdom, Philippines and the United State etc. Giving the number of cases all over the world, Europe has become the epicenter of COVID-19 spread. The outbreak of corona virus has impacted negatively on the social, political, religious and economic structures of the world. Stock market plummeted and dwindling oil price led to recession for developed and developing nations of the world. The template approach to reduce the spread of the virus as adopted in China resulted in strict restriction to non-essential businesses, partial or total lockdown, closure of borders and entry points to major cities and prohibition of travels to COVID-19 prone countries led to the collapse of economy of most countries. Covid-19 outbreak altered the global economic projection growth specified by the International Monitoring Fund (IMF) (Ozili and Arun, 2020). The flow of goods and services through global supply chain from one country to another was affected by the stay-at-home order/policies of

countries hitherto led to global recession in the world (Financial Times, 2020). The incidence of COVID-19 affected health sectors of many countries particularly the developing countries. The inadequacy and limited facilities such as personal protective equipment (PPE), ventilators, hospital beds and testing kits were limited even for supper countries like the US, UK, Italy, Spain and some European countries. Many medical practitioners lost their life to corona virus pandemic owing to shortage of facilities to manage the outbreak of the virus.

Global effort in eradicating the deadly corona virus were made through WHO and Center for Disease and Control (CDC) of countries by proving funding for developing countries, supplying testing kits, encouraging rapid testing, prevent COVID-19 through social distancing policy, contact tracing and management of infected person using supportive therapy. Several options available to treat COVID-19 disease include development of vaccines, drugs, monoclonal antibodies, oligonucleotide-based therapies require months to years to develop (Holshue et al., 2020; Wang et al., 2020; Lu, 2020; Zhang et al., 2020).

2. History of Global Pandemics

There has been a number of recorded pandemics through history, notable amongst them are the Antoine Plague of 165 – 180 (BC), Japanese Small Pox epidemic, Justinian Plague (735 – 737), the Black Death (1347 – 1351), Small Pox outbreak (1520), Great London Plague of (1655) Cholera pandemics (1817), Yellow fever in the late 1800s (Whiting, 2020).

2.1. Bubonic Plague (Black Death)

According to Wikipedia the Black Death also called the pestilence or plague was the most devastating pandemic in human existence with over 75 – 200 million fatalities at that time (Prentice et al., 2007). It spread from North Africa through Europe between 1347 and 1351. The Black Death was linked to the bacterium *Yersinia pestis*, which caused the bubonic plague (Prentice et al., 2007). The Black Death was assumed to have originated in Asia and was carried by rodents and fleas on merchant ships, also person to person contact led to very fast inland spread at the time. It killed large number of people in Europe, and Asia. The Black Death plague actually brought about temporary cessation of wars, increased standard of living as a result of shortfall in population of workers due to death from the plague.

The Justinian plague was a recurring event for about two centuries killing estimated 25-100 million people between the 6th, 7th and 8th century. It ravaged the earth between 547AD and 750AD. The reign of Justinian, the then emperor of Byzantine Empire was hampered resulting in weakening of the Justinian rule and greatly reduced trades leading to significant loss of territories by the Byzantine Empire. The Justinian plague marked the beginning of the end of Roman Empire. The plague lead to high cost of food as the ravaging effect of the plague at the country side did not allow for farming. So in essence

the plagues led to serious economic crisis at that time.

2.2. Small Pox

Small pox is believed to be dated back to the 3rd century as evidences of Egyptian mummies suggests. Small pox ravaged the earth between the 6th and 18th century spreading with expanding international trades and civilizations (CDC, 2003). The disease which is caused by Variola virus killed about 30% of those it infected. The 18th century outbreak of small pox lead to the development of “variolation” a process whereby materials from small pox sores (Pustules) were scratched into the arm or inhaled causing individuals to acquire resistance to the disease, if they had gotten the disease naturally (CDC, 2003). This phenomenon gave rise to the basis for development of vaccination. This scientific feat was credited to Dr. Edward Jenner and subsequently a vaccine against small pox was developed which helped to reducing the impact of the disease. The Europeans exploited the gains of having acquired immunity against small pox to their advantage in conquering the Americas. They colonized the areas vacated by the Native Americans as a result of the disease and subsequently altered the history and culture of that area.

2.3. Spanish Flu

Spanish flu of 1918 – 1920 caused by H1N1 influenza virus was regarded as a notable pandemic of 20th Century (Viboudet al., 2012). It affected more than 500 million persons worldwide, killing about 50 – 100 million people. This cut across all the regions of the world killing healthy individuals as opposed to disease trends which usually see diseases killing the “immune- vulnerable” in society. The Spanish flu virus was thought to originate from birds and pigs.

The Spanish flu is regarded as the deadliest pandemic in the 20th century. It ran its course from 1918 to 1920. The exact origin of the influenza virus H1N1 that caused the Spanish flu was unknown and still remains so but the flu was initially detected in some European countries, America and some parts of Asia before it was reported in other parts of the world. The Spanish flu was highly contagious with the victims dying within hours of developing symptoms (Viboudet al., 2012). The symptoms of the disease include the lungs filling with fluid thereby causing suffocation. Other symptoms include the skin turning blue. It is often re-counted that more soldiers were killed by the flu than were slain in the war front during World War 1. The spread of the infection around the world suggest that the disease was carried around by international travels and contact with carrier’s most likely international travelers who were mostly soldiers moving around at the time of the war.

During the Spanish flu era, little was known about viruses and antibiotics have not been developed, this resulted to the use of non-pharmaceutical interventions which in present day are replicated as regular hand washing, social distancing, coughing into tissue papers and disposing them properly, coughing into elbows and

staying home when sick. The high mortality rate of the Spanish flu and its undefined global spreads is likely attributed to the war at the time, lack of antiviral drugs and little was known about viruses, in fact viruses were discovered some ten year later (Whiting, 2020). There were no effective health systems compared to what we have now. The major approach to containment of the disease was “crowding control” what is known today as social distancing and it worked effectively in limiting the spread of the disease (Madhav et al., 2017).

Other reported pandemics in the 20th and 21st century include; Asian flu influenza pandemic of 1957 which caused 700000 – 1500000 deaths and infected over 10000000 persons (Viboudet al., 2012). Hong Kong flu in 1968 which resulted to over 1,000,000 deaths. HIV/AIDS from 1981 till date with estimated 70 million infections and 36.7 million fatalities worldwide (WHO, 2020). Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in 2003 with 8,098 cases 744 deaths, affecting 4 continents and 36 countries. Swine flu influenza in 2009 caused 15575000 deaths (Dawood et al., 2012). Middle East Respiratory Syndrome (MERS) Epidemic affecting 22 countries with over 1879 cases and 659 deaths (Arabi et al., 2017). Ebola Virus Disease (EVD) in 2013 affecting 10 countries with 28,646 cases, and 11,323 deaths (WHO, 2006).

3. Development of Public Health Approaches in Solving Problem of Pandemics

COVID-19 pandemic is a foremost challenge bedeviling human race at this time. Virtually all nations of the world had their fair share of this pandemic. It is rather unfortunate to say that our health systems were unprepared for a public health challenge of this magnitude. Presently, the challenge of coronavirus (COVID-19) calls for redirection of public health goals to reflect response of this challenge.

Charles Edward Winslow, defined “Public Health as the Science and the art of averting disease, extending life and supporting physical health by way of systematized public efforts for the hygiene of the environment, control of community infections, education of individuals in ethics of personal hygiene and the organization of medical and nursing services for the early identification and preventive handling of disease, assuring conditions under which people can be healthy” (Charles-Edwards, 2013; Ashcroft, 2014). Planned communal efforts targeted at the prevention of diseases and advancement of health objectives and attitudes aimed at advancement of societal wellbeing is termed public health.

As regard COVID-19, public health measures are influenced by the public perception, political pressure and scientific evidence as it is known that COVID-19 is a highly contagious infection. Pandemics are both ongoing and recurring health crisis. At one time or the other humans are faced with an outbreak of disease either at local, regional or global level i.e. endemic, epidemic and

pandemic scale of disease outbreak. To this end there has always been need for proactive and preventive measures to tackle disease outbreak which unfortunately are inevitable. The plagues of the early centuries were reoccurring because there were no global measures and institutions at that time to collectively tackle public health issues, the most notable strategies put in place were non-pharmaceutical measures especially the ideas of quarantining ships for 40 days.

In the course of history in response to the Small Pox outbreak, variolation which later evolved into vaccination was developed in the 18th century (CDC, 2003). The first international health cooperation began in 1851 when government representatives gathered in Paris for the International Sanitation Conference to address the spread of cholera. This has since lead to collaborative international partnerships with a view to strengthening healthcare systems, access to healthcare and surveillance of infectious diseases. The International Sanitation Conference after series of conferences both successful and effective gave rise to the Pan-American Sanitary Bureau in 1902 and office of International *d'Hygiene Publique* in (1907). The World Health Organization is an agency of the United Nations with the mandate to ensure the "realization by all people the highest levels of health" it was charged with the maintenance of international public health (WHO, 2011). Since inception, the WHO has played a substantial part in the suppression and containment of disease outbreaks through international collaborations between member states and increased surveillance. It is worthy of note to state that W.H.O has worked assiduously to eradicate numerous diseases including Small Pox, Yellow fever and Bubonic plague, Poliomyelitis and Cholera

4. Economic, Ecological and Health Effects of Pandemics

Pandemics have been recurrent through human history and have always left a work of devastation following their emergence. In addition to their fatal consequences, they leave a trail of negative socio-economic and political consequences (Davies et al., 2013; Qiu et al., 2017). The health effects of pandemics are always overwhelming. There is always wide spread of illness resulting to high rate of fatalities running through thousands and even millions as reported during the Black Death and Spanish flu pandemics.

Disease disasters including pandemics account for more than 25% of global mortalities (Verikios et al., 2015). The disease outbreaks of the 21st century both the epidemics, near pandemics and pandemic scale diseases have threatened public health infrastructures, overwhelmed health care systems and caused fatalities up to 40% of infected persons. In some cases, pandemics equally affect a number of health care personnel in the course of their duty thereby making some of them loose their lives in the line of duty. The economic effects of pandemics cannot be

over emphasized, however pandemics affect the population as well as the economy. During previous pandemics, there have been reported serious economic losses in virtually all affected countries of the world. The economic costs of dealing with a disease are both direct and indirect. Direct cost of containing disease outbreak can be very high (Goslin and Friedman, 2015). It is reported that the Ebola virus disease of 2015 cost \$6 billion in direct expenditures (Hospital, personnel, treatment). The countries which reported the outbreak had economic losses that ran into billions of dollars. An average infectious disease outbreak costs about 60 billion US Dollars in immediate expenditures (Maurice, 2016). All through history, reported pandemics have always led to reduction in trade and travels. In a bid to enforce non pharmaceutical interventions (Social distancing), businesses, schools and all other public activities are usually shutdown to reduce the spread of the diseases and this resulted to serious decline in GDP and in most cases total collapse of the economy. The Justinian Plague led to the collapse of the Byzantine Empire, subsequent loss of man power and scarcity of food. Almost all pandemics have nearly the same economic effect as the huge fatalities usually results to loss of man power and decline in economic activities thereby negatively affecting the gross domestic product (GDP) of the affected countries. Pandemics have a vast array of negative impacts which can seriously threaten the health of the population, economic stability and pose security threat. Whenever pandemic arises, global security is threatened as a result of loss of livelihood and economic stability (Qiu et al., 2017).

5. COVID-19 Pandemic

Precisely on the 12th of January, 2020, the world woke up to the news of a new strain of coronavirus announced by W.H.O. At about late November and early December, 2019, isolated cases of an unusual pneumonia were reported in Wuhan, China. Further investigation showed that this disease was initiated by a newly recognized β -coronavirus. W.H.O. named the 2019 new "coronavirus" COVID-19, on 12th January, 2020 the disease was officially named (Guo et al., 2020). According to Zhu et al. (2020) COVID-19 virus SARS-COV-2 is a β -coronavirus, encased, non-segmented positive sense RNA virus (Subgenus *Sarbecovirus* Ortho Coronavirinae Subfamily). One distinctive feature of the β -COVID-19 is the capability to infect mammals.

COVID-19 belongs to the SARS infection. It spread through direct contact, respiratory droplets and respiratory secretions. Epidemiological evidence suggested that the incubation period of the disease is 1-14 days with the 3-7 days being most infectious. It is also reported that the virus is contagious during the latency period (Pan et al., 2019). It has showed high transmissibility from human to human. The general symptoms of the disease include fever, cough, headache, fatigue, sputum production, shortness of breath, sore

throat, in rare cases loss of taste and smell, gastrointestinal infections with diarrhea and vomiting. More severe symptoms can present as acute respiratory distress syndrome, coagulation dysfunction, septic shock, metabolic acidosis and organ failure (Guan et al., 2020; Guo et al., 2020). By May 22nd 2020, 5,111,000 confirmed cases of COVID 19 with one million nine hundred and fifty thousand recoveries (1950000) and three hundred and thirty-eight thousand (338000) deaths were recorded (WHO, 2020).

A lot of pandemics recorded through history had devastating effects on the world both on health and on socio-economic front but the major reason why COVID-19 differs from most other pandemics is that at this time and age there are a lot of improvement in medicine and technology, increased surveillance in terms of disease monitoring, improved diagnostic capabilities, treatment and information sharing. Also COVID-19 is more easily transmitted than some other pandemics like HIV in a matter of weeks SARS-COV-2 has spread to all continents around the world. Although COVID-19 and Influenza virus have similar disease presentations in that they both cause respiratory illness, severe cases cause death and are both transmitted through contact and droplets.

Influenza virus responsible for the Spanish Flu and other influenza virus that reached pandemic level have been reported to have shorter incubation periods than COVID-19. Also influenza virus has been reported to have shorter serial intervals than COVID-19 (WHO, 2020). Another factor that differentiates the COVID-19 from other pandemics notably is the flu pandemics which has higher probability of pre-symptomatic infection (WHO, 2020). Studies have showed that for influenza, pre-symptomatic transmission can take place between 3 – 5 days of the illness while COVID-19 carriers can shed the virus within 24 – 48 hours to onset of symptoms. COVID-19 is believed to be more contagious than other flu pandemics and has a reproduction number of 2.0 – 2.5 in contrast to 1.4 to 1.6 in the case of influenza. Infectious period, transmissibility clinical severity and extent of community spread are the difference that separate COVID-19 from SARS infection (Anjorin, 2020).

5.1. The Politics of COVID-19

The advent of COVID-19 has reshaped global politics by creating big gap between industrialized nation's leading to accusations and counter accusation between China and the United State on the cause and origin of corona virus. In the beginning the former President of the United State, Mr. D. J. Trump made public statement suggesting he has seen evidence of corona virus originated from a laboratory in Wuhan Institute of Virology, China. At this point, attention was focused on pointing accusing fingers on China rather than concentrating energy to curtail the spread of COVID-19 in the United State of America. This lead to upsurge of cases of infected person in the US.

The COVID-19 pandemic has impacted greatly on world politics. Handling of the pandemic by W.H.O has been greatly criticized by the former president of the United

State (Donald Trump Administration) who insists that the Chinese government tried to down play the seriousness of the disease when it started in a bid to shield their economy. Campbell and Doshi (2020) posited that the coronavirus pandemic has exposed the weakness of the big global powers and the failure of America to take the lead role in fighting the pandemic. Donald Trump asserted that this has created a vacuum and China despite being accused of concealing relevant information and being economically hit has tried to fill the leadership vacuum by sending medical supplies, diagnostic and protective equipment to countries in need of supplies. China has sent medical personnel to help out in combating the disease in countries such as Italy and Nigeria.

According to Dauba-Pantanacce (2020) the much anticipated pandemic has exposed the decadence of public health care systems, and shown the fragile divides in global politics. Global politics on COVID-19 contributed to the infractions between world leaders and contributed to the fragmentation along geo-political divides and even the weakening of global institutions saddled with the responsibility of coordinating response to this pandemic. This sharp friction in global politics has even led to the U.S.A. stoppage of funding for the W.H.O. and most recently pulling out of the W.H.O. Analysts have picked a loophole in the response of the west to the initial outbreak of the coronavirus because it was assumed, the disease was restricted to Asia at the onset but with globalization and increased international travels it wasn't unlikely that such an outbreak will spread rapidly around the globe. It is therefore assumed that if proper lockdown measures were put in place before it was done in so many countries there would have been a drastic reduction in the rate of spread of the disease. The E.U. had some crisis on border closures and movement restrictions as they had to deal with issues bothering on national response and co-ordination unilaterally. Prior to the pandemic the BREXIT was what the EU/UK was dealing with and the BREXIT negotiations remain stalled as a result of the pandemic.

In African the pandemic led to major shut down of economies, prior to this time there has been calls for the urgent necessity to upgrade the healthcare structure to be able to absorb surges in case of outbreaks but little attention has been paid to the health sector. The COVID-19 pandemic saw the construction of making shift isolation centers. In Nigeria for instance, makeshift isolation centers were built at the National and State levels to be able to cater for the surge in the number of cases.

5.2. Incidence of COVID-19

COVID-19 became a global emergence when it was first reported in China as pneumonia with unidentified etiology (Huang et al., 2020; Lu, 2020). The incidence of the virus was traced to Wuhan Meat Market in China, where animals such as bats, frogs, birds, snakes, rabbits and several sea foods are sold (Wang et al., 2020). On 1st

January 2020, Chinese government closed the Wuhan Meat Market as suggested by findings from researchers that the virus emanated from the market leading to surveillance and epidemiological investigation on the etiology. Out of the first 41 confirmed cases of new corona virus (nCoV) reported in Wuhan, China, one death occurred in a patients with serious underlying medical condition (WHO, 2020). Scientist traced the origin of corona virus SARSCoV2 to bat and hopped that pangolin could be another possible source of the virus (Ali et al., 2020). It was reported in 2020 that corona virus disease spread between person-to-person without any form of animal intermediate (Bryner, 2020). Bats and birds are potential carriers of diseases with pandemic potentials (Figure 1). The feces of bat dropped on fruit eaten by civet can become a carrier of the novel corona virus (Ali et al., 2020). Since the virus is not reported to be circulated in human population, therefore the immunity of the deadly corona virus is absent in humans (Woodward, 2020). On 12 January 2020, China announced the genetic sequence of the new corona virus which gave rise to the development of RT-PCR-based testing kits all over the world (WHO, 2020).

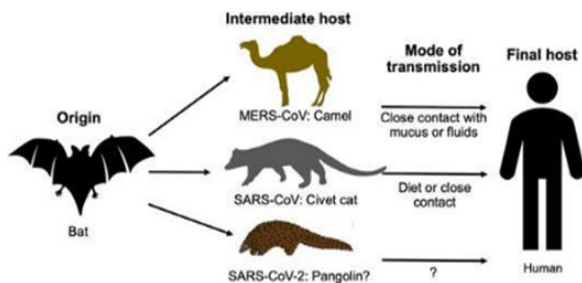


Figure 1. Transmission pattern of nCoV from animals to humans (Ali et al., 2020).

5.3. Spread of COVID-19

Earlier cases of the virus were believed to have emanated from zoonotic sources; persons who visited the Wuhan wholesale sea food market. The outbreak was concentrated to human-to-human transmission which gradually snowballed into community transmission in Hubei Province before the implementation of control measures adopted by WHO and Chinese government. The reported cases of the virus and the death recorded in China from 1st January to 20th February, 2020 have been presented (Figure 2). The report revealed high % CFR for cases and death in Wuhan compared to China as a country. This made Wuhan epicenter for the spread of new corona virus in the period overview. Shortly after the emergence of the novel corona virus in China, the virus started spreading from country to country. The speed of spread of the virus was enabled by global trade routes from the City of Wuhan, China to other parts of the globe.

The statistics of travelers from Wuhan, Hubei Province (Figure 3) from January 1st to January 29th showed clearly that the non-Hubei case of the novel corona virus

emanated from the City of Wuhan and spread through other routes to different countries of the world.

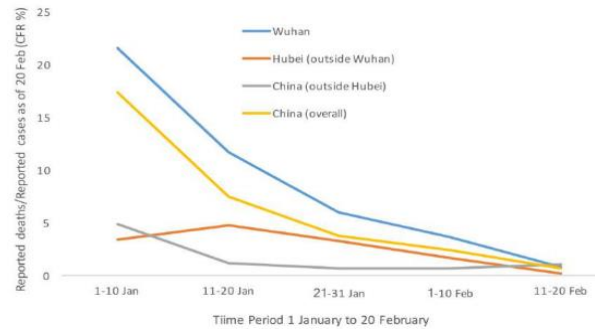


Figure 2. The level of fatality of COVID-19 in China by location, as at 20 February, 2020 (WHO, 2020).

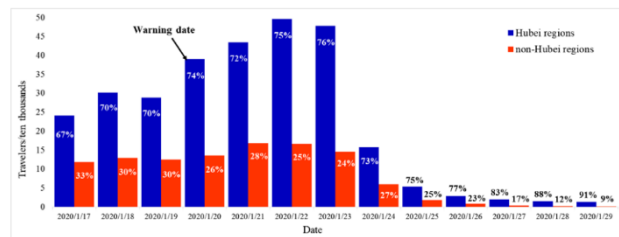


Figure 3. Proportion of travelers who visited the Hubei province (Wuhan) and non-Hubei province when the novel coronavirus was declared a pandemic (Zheming et al., 2020).

The timeline on how the new corona virus spread from Wuhan, China to other part of the world as reported by Aljazeera News (2020) stated thus; December 31st 2019 to January 5th 2020, China alerted the WHO of a possible pneumonia with unknown etiological cause, even though SARS virus which killed about 770 people between 2002 and 2003 was ruled out. January 6 – 12th 2020 the virus was identified and named 2019-nCov belonging to the coronavirus family; thereafter a 61 years old man in Wuhan, China who purchased meat from Wuhan seafood market died of heart failure on January 9th, 2020. January 13th to 19th, WHO reported the first case of the novel coronavirus outside China in Thailand. The second death arising from COVID-19 occurred 17th January, 2020 in Wuhan. This made the health authorities in the US to announce that the three major international airports in the US will embark on passengers screening particularly arrivals from China. By January 18th, 2020 confirmed cases of new coronavirus were reported in United State, France, Nepal, Singapore, Malaysia, South Korea, Vietnam and Taiwan. January 20 – 26th, 2020 Chinese government confirmed cases of human-to-human transmission via CCTV state broadcast leading to quarantine of City of Wuhan, Chibi and Xiantao all in Hubei Province. The lockdown affected about 56 million persons who reside in this province. At this point, the WHO reported that the outbreak of the novel coronavirus do not constitute serious public treat of global concern since there are no evidence of human-to-human spread. By 30th January, 2020 WHO affirmed the new coronavirus a global emergency case as the death toll of coronavirus rose to

170 with over 7711 confirmed cases. By the same week, China recorded 304 deaths with over 14,380 infections. Countries such as United Kingdom, Canada, Australia, Japan, Germany, United State, UAE and Vietnam recorded new confirmed cases. The 1st death recorded outside China was in Philippines on 2nd February 2020. February 6th, 2020 Malaysia government reported the first known human-to-human case of COVID-19. By February 17th 2020 a Chinese Doctor Li Wenliang who first sounded an alarm on the novel coronavirus died from complications arising from the virus. February 9th, 2020 recorded 811 death toll of COVID-19 and 37198 infection surpassing the 2002-2003 SARS epidemic; this made the WHO investigation team of experts depart to China for investigation. February 13th, 2020 Japan recorded the 1st confirmed case, and Egypt was the first African country to report the first case of coronavirus on 14th February, 2020. Two deaths arising from the new coronavirus was reported in Iran on February 19th and 21st February, 2020.

Israel reported its first confirmed case from a woman who return from cruise ship expedition. By the end of February, the coronavirus pandemic spread to several countries such as Bahrain, Kuwait, Qatar, Oman, Afghanistan, North Macedonia, Brazil, Netherlands, Norway, Romania, Greece, Georgia, Pakistan, Lithuania, Denmark, Ireland and Wales. By February 28th, 2020 the world has recorded 82000 confirmed cases and the US death toll hitting record 2800. The spread continued unabated to several other countries with primary and secondary trade route with China.

5.4. Management and Eradication of COVID-19

Today, there are now several vaccines that are in use against COVID-19 while several other vaccines are undergoing clinical trials in several research centres/institutes put together by countries who are badly hit by the COVID-19 pandemic. However, the WHO must ensure safety and quality of vaccines distributed all over the world. Suggestions have been made for the use of herbal remedies for the treatments and managements of COVID-19. The WHO welcomes innovations around the world including repurposing drugs, traditional medicine from plants and development of new therapies in search of potential treatment for COVID-19. Management of COVID-19 should follow the WHO coronavirus disease technical guidelines put together by renown experts (WHO, 2020). Some of the technical guidance for the management/eradication of COVID-19 include early investigation, set-up of investing laboratories, constitute surveillance and rapid respond team, risk communication and community engagement to prevent person-to-persons spread, prevention of infection by obeying guidelines such as social/physical distancing, proper hygiene practices, putting on nose mask in public places, washing of hands for up to 20 seconds or used of hand sanitizers (> 70% IPA), provision of PPE for medical personnel's.

The advent of the novel coronavirus saw the world

battling misinformation with regards to where, how and the purpose COVID-19 was set to achieve. Several conspiracy theories flooded the news and print media and social medial space owing to the blame game between the US and China. One of the conspiracy theory averred that the novel coronavirus (COVID-19) escaped from a laboratory in Wuhan Institute of Virology. This story may look plausible but it got worse when MR. Donald Trump (USA president January 2017 to January 2021), made a public claim to this theory and it was published in Washington Post, the UK Times and other international outlets. This theory was refuted when Shi Zhengli (Cohen, 2020) reported that SARS-CoV-2 coronavirus genetic sequence did not match any of the virus sequence undergoing investigation at the Wuhan Institute of Virology (Lynas, 2020). Another theory surrounding the COVID-19 was that the virus was a biological weapon or economic weapon targeted at the US. Chinese government defended herself by claiming the US military brought the virus to China as means of blackmail on Chinese nation, this was a public statement given by Chinese Foreign Ministry spoke person, Zhao Lijian. The 5G network is another theory on COVID-19 that looked elusive but rather difficult to believe. As enticing as the theory seemed, it was debunked by the WHO that virus/viral particles cannot travel via mobile network system, as evidence in the spread of COVID-19 in countries that had no 5G installation (Schraer and Lawrie, 2020). Another theory surrounding COVID-19 was that the virus does not exist, rather a plot by globalist to take the freedom of human race. This lead to anti-luck down protest in the US which help to rapidly spread the virus in major Cities in the US.

The China-US feud on COVID-19 became worse when China pledge the sum of \$2 billion to combat the deadly coronavirus. This led to criticism by the US government that it was a strategy to head off the scrutiny of China's handling of the pandemic. New York Times reported that the meeting scheduled by WHO to chart a way forward for the coronavirus pandemic ended up escalating tension between China and the US (The New York Times, 2020). Mr. Donald Trump, the then US President accused the WHO of complicit and dependence on China in his letter written to WHO Director General, Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus. This lead to Mr. Trump stripping the WHO of funds and assistance. The feud has continued unabated till today. The feud has caused more harm than good in that, the energy exacerbated in the feud should have been channeled to fighting and combatting the common enemy called COVID-19. No doubt, the feud significantly influenced the conspiracy theory surrounding COVID-19 and the spread of the novel coronavirus.

5.5. Public Health Paradigms

The outbreak of COVID-19 has changed the perception of individuals all over the world to the threat of pandemics. The rapid spread of the COVID-19 and the subsequent economic and social effects have no doubt been felt all

through the globe. The other pandemics that occurred in the 21st century were contained in early stages and phased out perfectly much before they could reach the scale to which the present COVID-19 has spread across the world.

Prior to this time issues regarding pandemic preparedness were sometimes not taken seriously by individuals and even public health experts and environmentalist especially in developing countries. A vast majority of the population would never have imagined a situation where lockdown, total movement restriction can get to this scale as we have it today with the incidence of COVID-19 pandemics. In recent times people are constrained to wear face masks in public places and maintain hygiene at all times. The COVID-19 pandemic has heightened awareness on outbreak of infectious diseases at global level, thus reawakening citizens the need for caution in dealing with issues regarding their health and safety. At this point what matters is staying alive hence the slogan "STAY SAFE".

5.6. The Role of W.H.O. in the COVID-19 Pandemic

The W.H.O. is the international body with the mandate to ensure health at the highest levels in every individual. During any pandemic, they are required to coordinate the response of various CDCs of countries in order to combat the pandemic. The International Health Regulation (IHR) mandates countries to report outbreak of new diseases to W.H.O to enable them take action on the spread of the disease.

The approach of W.H.O to COVID-19 has come under serious criticism especially from the Trump led American Administration. The US government blames WHO for the data given by China. They assert that what was reported about COVID-19 amounts to an under reporting of the disease and the cases of the disease. The US administration believed that W.H.O was too dependent on Chinese data and delayed too long to warn the world about risks including human-human transmission. The purported late response from W.H.O. prompted the US President, Mr. Donald Trump to stop U.S. funding of the W.H.O. He blames W.H.O for failing to investigate reports that were in conflict with that of the Chinese government leading to late implementation of travel restrictions and containment measures. But the W.H.O in her defense maintains that she is providing up to date information about the COVID-19 pandemic. Again, W.H.O's powers are limited as she only has access to what countries who are affected by the outbreak of pandemic. Some of the objectives of W.H.O. in controlling COVID -19 Pandemic include:

- Control of secondary infection (human-human transmission)
- Detecting, Quarantining and caring for persons early
- Identifying and decreasing transmission from animal sources
- Accelerate diagnostics therapeutics and vaccines development
- Communicate information on critical risk and event

- Minimizing social and economic impact of infection through multilateral partnership

5.7. Public Health Interventions to Tackle COVID-19

Some of the preventive measures adopted by various governments to tackle COVID-19 include; maintain personal hygiene and frequent washing of hands with soap and water, use of IPA-based alcohol as hand sanitizers, maintain physical and social distance, cover mouth and nose with tissue or handkerchief while sneezing and coughing or sneeze while your face is place on your elbow, desist from handshakes, wearing of face/nose mask, avoid touching eyes and nose with your hands, restrict movement by remaining indoors. Other preventive measures that portends social and economic impacts include total shot down of all none-essential businesses, companies and transactions; restriction of vehicular movement in and out of cities within a country. The model of total or complete lockdown experimented in China, US, Italy etc. may not be suitable for developing countries particularly Africa. This is so, because governments in Africa and other developing countries do not have accurate data base of persons, lack of state of the art medical facilities, little or no resources to provide support in the form of palliatives, dwindling economic indices that cannot sustain the populace for the period of the lockdown. It is important to state that the model to tackle COVID-19 pandemic should be designed based on peculiar nature of the country/region. For example, most business in Nigeria are small and medium sized enterprises (SME's) that depends on daily sales for family upkeep. If these business are short out for a long time, hunger, crime and other societal vices may set in. As deadly as COVID-19 pandemic, hunger remain a treat to human existence.

This paragraph underscores the public health intervention role played by some countries in the world to tackle COVID-19. The preventive measures adopted by various governments to tackle COVID -19 have been under public scrutiny for many leaders of the advanced and emerging world. A case in view is Nigeria, United States of America and South Korea. Before the index case in Nigeria, the mass media clamored for stringent screening of all individual movement through the entry points (land, sea and air point). Some school of thought advocated for total shot down of all these routes. The lack of self will lead to the arrival of an Italian into Nigeria, who was confirmed positive for COVID-19 by early March 2020. At this time, the government was indifferent to stop the influx of newcomers into the country. The news that the Chief of Staff to the government of Nigeria, Mr. Abba Kyari had tested positive after arriving from an international trip angered most of the populace. Following these occurrences, more cases of COVID-19 were recorded and the tally of positive cases began to rise till date.

The United States of America is seen as a competent global leader and they have been adjudged supper world power. Her handling of COVID-19 was criticized by

experts in the field of public health. The criticism punctured the Donald Trump led administration in that the government was not responsive to the pandemic of coronavirus. A state like New York which was the epic center of the disease was gasping for breath in an attempt to cope with the number of COVID-19 cases. Even though the Governor of New York at that time promised to build more hospital to contained the spread of the virus, health care system in the U.S. was after all inadequate to tackle the scourge of COVID-19. The quest to open up the economy is another action that received criticism. Mr. Trump has been vehemently criticized and he does not seem to agree with developments arising from COVID-19. Critics said that if COVID-19 case is not properly controlled, more cases and deaths are envisaged. Taubenberger and Morens, (2009) had earlier documented that some outbreak was categorized as trans-regional and global. Currently, COVID-19 has made it to the seat of governance (the White House). President Trump Deputy, Mr. Mike Pence contracted the infection and this was another blow to the government in terms of their ability to curtail this infection. Inquiry by British Broadcasting Corporation (BBC) claimed that there was lack of coordination between the key agencies that should be controlling the pandemic. The case of Nigeria and US is at variance with the South Korean government. The government in Seoul learnt a lot of lesson from the Ebola outbreak and was able to use what was learnt as a platform to curtail coronavirus outbreak. They act rapidly by synergizing all facet of response. The structural modification made after some crisis was a guide to quick steps in the appropriate route. Interestingly, the populace trusts the intent of the government of South Korea. The Technology industries was able to develop a phone application that is able to detect if an individual nearby has the virus. The buzzing from the phone is able to guide the owner of the phone. In addition, the efficiency of the contact tracing group was actually superb as claimed. At this moment, there are very few case of confirm COVID-19 in the country.

Covid-19 pandemic has exposed the inadequacy and deficiencies experienced in medical care centers, hospitals and health facilities in many countries. For example, in Nigeria medical tourism by political office holders and highly placed persons in the society has continued to improve the economy of developed countries hitherto deplete the economy and GDP of developing countries particular in Africa. Every nation was overwhelmed by the numbers of patient medical practical personnel's have to attend to. As the pandemic bite harder, there was shortage of bed space, ventilators, personal protective equipment (PPE), nose mask etc. Medical practitioners have been in the front burner in the fight against the pandemic of coronavirus. Many of them lost their life's in the course of duty. As the world was looking for a quick fix on COVID-19, attention was drifted to health sectors. Massive funding by government and donor agencies, training and retraining of medical

workers on the tips on how to handle COVID-19 patience, building of makeshift medical facilities all over the world to accommodate patience, research funding for COVID-19 drug trials, increase in salaries and better health insurance for health workers were put in place.

One major draw-back to the public health approach to COVID-19 is the partial/total shift of attention to coronavirus pandemic, forgetting that other debilitating diseases are still very much around us. There was a spike in death owing to little or no attention to patients with other underlying courses, fear of been infected by COVID-19 by medical workers, intensive care unit was reserved for mainly corona virus patients as if COVID-19 was the only cause of respiratory disorder. Some of the public health approach to COVID-19 focused on the transmission pattern, pathogenicity, infectivity, virulence, immunogenicity, surveillance diagnosis and management of clinical case (Kolifarhood et al., 2020). These approaches to COVID-19 is similar to other pandemics in the time past but the fear, uncertainty and rumor spread via social and print media gave undue attention to the scourge of coronavirus pandemic.

5.8. Public Health Approach to Diminish COVID-19

The public health approaches to diminish COVID-19 are strategies aimed at mitigating or suppress the COVID-19 pandemic. The mitigation strategies include isolation of confirmed cases and quarantining of exposed persons help to reduce the spread of the virus. From past experience, these strategies have played a significant role in the reduction of death rates by over 50% (fifty percent) (WHO, 2020a). Travel restrictions and effective border surveillance, use of pharmaceutical interventions to treat symptoms, planning/for surge facilities/isolation/treatment centers to help relieve the burden on the existing health care system. Exchange of information with relevant stakeholders to ensure appropriate and decisive actions to mitigate the level of risk are measures taken at National and State levels. In tackling COVID -19, the response measures are improved testing, contact tracing, isolation, quarantining and sanitization. Positive cases of the virus are confined in isolation centers while treatment of symptoms as they present themselves are carried out until the patients test negative. For individual and household levels, personal hygiene, limited social contact as much as possible is highly recommended.

Regular Hand washing, use of alcohol based hand sterilizers, disinfecting surfaces, use of face marks especially in public places have become key approaches in the reduction of transmission of the virus. In recent times it has been legislated in some countries like Nigeria that the use of face marks is compulsory in public places. Other measures encouraged in the control of the spread of COVID19 include avoiding touching the face particularly eyes, nose and mouth, remaining home when sick and staying at least 2 meter away from people (physical distancing). Social distancing is limiting contact with people. Social distancing is any act taken to reduce

close interaction with other individual/persons. In this regard personal responsibility is always emphasized (ECDC, 2020).

In a bid to reduce the COVID-19 spread/curve, non-pharmaceutical interventions including use of personal protective materials (Face Masks) and hygiene Measures like respiratory hygiene and etiquette, frequent cleaning of surfaces, minimal sharing of objects, adequate ventilation and social distancing are strictly to be adhered to both on a personal and communal basis. The term “social distancing” in the context of pandemics refers to all measures aimed at reducing contact with people and within a community especially contact with infected persons. Because of the infectious rate of COVID-19 the possibility of infected individuals not showing symptoms and the unavailability of instant testing, it is imperative to limit contact between the infected, unsuspecting infected and non-infected to interrupt transmission of the virus in the population. Social distancing measures include stay at home orders, closure of educational institution, work place, worship centers cancellation and restriction of public gatherings including recreation and sporting activities (ECDC, 2020).

5.9. Effect of Upscale Testing, Isolation, Quarantining and Improvement of Health Services in Diminishing the COVID-19 Cure

Arising from the global spread of COVID-19, there has been a dramatic increase in the need for measures to put a check on the spread of the disease as no substantive cure or vaccine has been developed to eradicate the disease completely. Limited testing capacity can be a major bane in the control of the spread of COVID-19. Therefore, there is need for upscale testing to check its spread. COVID-19 is a respiratory disease and it is therefore not unlikely that other respiratory pathogens are in circulation thereby making it difficult to specifically ascertain the presence of the SARS- Cov2 virus. There has been serious upscale testing in all the countries around the world even the less prepared countries in terms of pandemic response. In line with W.H.O advice that all nations prepare for containment, active surveillance, early detection, isolation, case management, contact tracing, and data sharing with W.H.O. was paramount in the interruption of the transmission of the virus. Most countries including developed and developing countries were tasked with prevention of secondary transmission (WHO, 2019).

In a bid to flatten the curve and reduce the spread of the disease, diagnostic, therapeutic and non-pharmaceutical measures were put in place to achieve the goal. The first step most countries took was to upscale testing for COVID-19. The up scaled testing helped to detect the presence of the virus and as such carriers were isolated, quarantined and treated. The WHO strategic preparedness and response plan recommends prioritization of who gets tested. This is to avoid overwhelming the laboratories and producing inaccurate results. But it also stipulated that all suspected cases

should be tested. As part of the COVID-19 preparedness, readiness and response, establishment and increase of testing capacity of countries was paramount in response to the disease outbreak.

The COVID- 19 pandemic response saw countries building new hospitals especially the developed countries while the developing countries were building makeshift isolation centers to be able to accommodate the surge. In some countries, stadiums were turned to makeshift isolation centers in a bid to accommodate the expected surge in the number of patients. These measures taken have helped to drastically reduce the transmission of the disease. If these measures were not put in place, we probably would have seen a repeat of what happened in 1918-1920 during the Spanish flu. Although the cases keep rising the responses of both countries and international institutions are commendable, it probably would have been worse.

5.10. Effectiveness of Response Measures

The non-pharmaceutical measures for COVID-19 have helped to reduce the explosion of the disease by more than 50%. The early implementation of social distancing in African countries like Nigeria helped to slow the spread of the disease. Nigeria for instance had the first case of COVID-19 on the 27th of February, 2020 and subsequently international travel ban was placed on 21st March, 2020 followed by full lockdown (Social distancing) measures which were implemented from the 1st of April, 2020 up until the end of May, 2020 with gradual re-opening of the economy. Although as at May 31st 2020, there are about 10000 confirmed cases of the disease with about 273 deaths. These cases would have been worse if the above control measures were not in place.

In Wuhan, China, there was a complete lockdown for close to 90 days to help stop the transmission of the disease. And as at May 31st the City experienced gradual re-opening of their economy after successes in the control and transmission of the disease. Between March and May 2020, many countries imposed strict social distancing measures including total lockdown to help curtail the transmission of the virus.

5.11. Public Perception as It Relates COVID-19

The social distancing measures taken by governments to interrupt transmission of the disease adversely impacted both local and global economies. All sectors of the economy have taken a hard hit as a fall out from the coronavirus.

The effect of COVID-19 on the global economy left unbearable mark on the population of the world. The COVID-19 pandemic led to job loss, serious unemployment cut down in demand and supply chains directly affecting production. Even the financial sector was not spared in this regard. Public perception saw coronavirus as an economic threat than health threat, this is because a large number of persons have recovered from the disease and in some cases some persons are asymptomatic carriers of the disease (figure 4, 5). So far

there is high level of information about the COVID-19 among residents in developed and developing countries. In the UK, US, France and Italy, people are more concerned about economic issues arising from loss of jobs and pay cuts. In Nigeria a lot of persons believe that the disease is a biologically engineered virus from a laboratory in China (Kolifarhood et al., 2020). Findings from a survey carried out in Nigeria showed that about 75% of people sampled were aware of social distancing as a way to stop spread of the coronavirus, 25% of the sampled population did not care about social distancing (Goslin and Friedman, 2015). Also there is a lot of mistrust about the figures the government is raising as regards the virus. A lot of people believe it is just a bid to access funds from international organizations, while some see it as an avenue for state governments to access funds from the federal government. In general, there is great success in the fight against the COVID-19 because of the high level of compliance to the social distancing measures especially at the early stages of the lockdown.

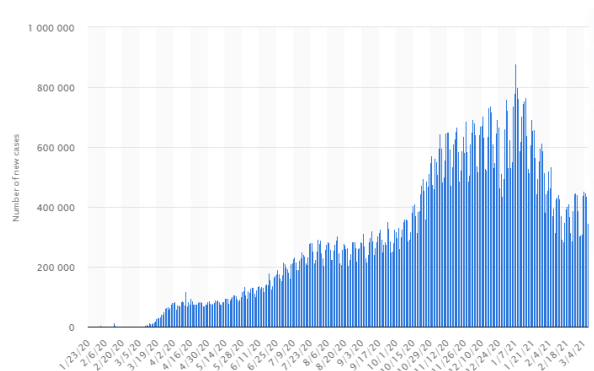


Figure 4. Statistics of total confirmed cases from January, 2020 to March, 2021 (Statista, 2021).

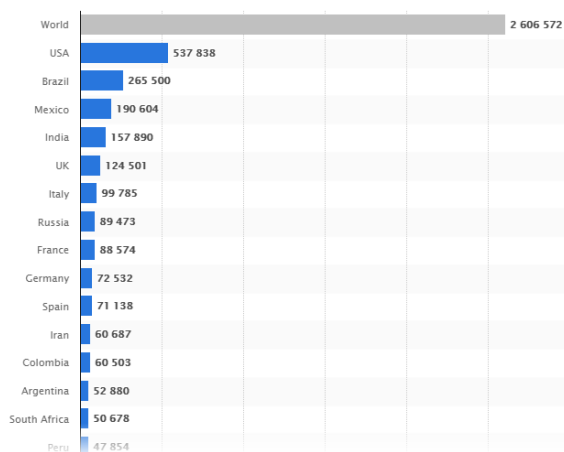


Figure 5. Statistics of mortality rate as of March 8th 2021 for countries badly hit by COVID-19 (Statista, 2021).

5.12. Public Approach to Wipe Out COVID-19

COVID-19 has structure the way and manner people, organization and nations think and act. There is need for the virus to be eliminated because it is telling on leadership, security, economy, relationship between

government and more. Diseases with cyclic global recurrences, widespread and recurrent geographic spread could lead to a pandemic situation (Donaldson et al., 2009). A cursory look on COVID-19 showed that the pandemic possesses these features.

Government at all levels is empowering pharmaceutical companies financially through grants. This race against time demands that novel drugs should be manufactured and sent to the bedside of the patient. The ability to do this will determine whether more or less people will be ill or eventually die. A lot of research are ongoing in different institutions with funding from governments and non-governmental organizations. This singular aim is to find a cure to tame the tide of coronavirus pandemic.

A typical vaccine development can take five to seven years’ timeline before approval can be obtained. Successes have been recorded concerning COVID-19 vaccine even though several other vaccines are still undergoing clinical trials. Billions of dose of vaccine will be produced and there is crucial need for collaboration between industry, the scientific community and regulators. It is expected to be available in most parts of the globe to ensure that no virus reservoir remains. From the moment it was obvious the world was facing a global pandemic, it became apparent that a vaccine will be a crucial tool in limiting infection and spread. Although, there is unparalleled cooperation between industry, researchers and regulators, huge challenges still exist. For COVID-19 vaccine programme to be successful, a number of factors such as speed, scale, global access, fast regulatory approval, design of trials conducted during emergencies and ethical considerations in conducting trials in a pandemic case must be keenly considered.

5.13. Crude Integrated Approach to Wipe Out COVID-19

Several synthetic drugs such as camostat, nafamostat, chloroquine, hydrochloroquine, remdeivir, lopinavir, ritonavir and favipiravir have been suggested and used in the treatment of COVID-19 (64), but none of these drugs have successfully passed clinical trials for the treatment of coronavirus patient in the world at large. Plant based therapy for the treatment and management of COVID-19 has gained public attention with the successful development of herbal tonic from artimisia and other indigenous herbs popularly branded Covid-Organics by Madagascar government. Medical doctors and other stakeholders in the health sector has continued to shy away from the possible herbal solution to COVID-19, stressing that combination of herbal tonic may fuel the possibility of drug resistance to malaria parasite in Africa. No doubt, the Covid-Organics has been politicized with no recourse to whether herbal remedies may just be the solution to COVID-19. The posture of WHO on herbal solution casted serious aspersion on Covid-Organics advertised to the world by the President of Madagascar, Mr. Andry Rajoelina. WHO’s reason for rejection of Covid-Organics produced from natural plants is that there is no scientific evidence to back it up. Even though clinical

trials are yet to be admit on the Covid-Organics, successes stories have been recorded in Madagascar, owing to the levels of patients recovering from coronavirus infection in Madagascar and decline in the number of confirmed cases of coronavirus. Natural remedies from plants are known to have preventive and curative capacity due to the phytochemical components present in plants. For example, phytochemical components such as flavonoids are reported to interfere with modulatory inflammatory response to SARS coronavirus. Flavonoids are active against SARS virus through multiple mechanisms (Moghaddam et al., 2014; Dai et al., 2019). Some of the underlying symptoms of COVID-19; fever, dry cough, tiredness (most common), diarrhea, headache, aches/pains, loss of taste (less common), difficulty in breathing or shortness in breath, chest pain, loss of speech (severe case) are implicated as malaria symptoms. Herbal remedies popularly called 'agbo' was successfully used by our progenitors before the advent of combination therapy for the treatment of malaria. The world should not disregard African-based solution to COVID-19 using plant based therapy, because the solution is coming from Africa, rather WHO should act as a frontier by harnessing the phytochemical components present in the plant combination in order to combat coronavirus pandemic.

6. Conclusion

The emergence of the new corona virus (COVID-19) in Wuhan, China in 2019 have changed the pattern of public health approaches to pandemic outbreak. The effect of COVID-19 pandemic that ravaged the world economy and other social activities would have been minimal compared to what is the case, only if concerted efforts were put in place to quickly curtail its spread. Notable events that accounted for the negligence and indifference to the new coronavirus include the delay by the host country of incidence (China) to make public the revenging tendency of the virus, the blame game between the US and China opened the door for doubts if the virus actually existed, delay in closing exit and entry routes by counties having trade link with China, conspiracy theories surrounding the emergence of COVID-19 and many more negatively influenced the paradigmatic approach to COVID-19. If we must win the war against COVID-19, all countries under the United Nation should bridge the gap in knowledge sharing with regards to research into vaccine and drugs to combat the deadly coronavirus. Individuals should take responsibility in keeping safe by adhering strictly to the guidelines set out by WHO and CDC's of resident countries. Together we can defeat the common enemy called COVID-19.

Author Contributions

BI; wrote out the presentation guidelines and synopsis that directed the final write-up. OFI, IJC, EBO and FOE; wrote the manuscript. OFI and BI; did the editing. FOE; coordinated the Team.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

References

- Al Hasan SM, Saulam J, Kanda K, Hirao T. 2020. The novel coronavirus disease (COVID-19) outbreak trends in mainland China: a joinpoint regression analysis of the outbreak data from January 10 to February 11, 2020. *Bulletin of the WHO*, 2020: 1-20.
- Ali MG, Ahmad MO, Narjees HS. 2020. Spread of Corona virus disease (COVID – 19) from an outbreak to pandemic in the year 2020. *Asian J Res Infect Diseases*, 3(4): 37-51. DOI: 10.9734/AJRID/2020/v3i430135.
- Aljazeera News. 2020. Timeline: How the new coronavirus spread | Coronavirus pandemic News | Al Jazeera. URL: <https://www.aljazeera.com/news/2020/01/timeline-china-coronavirus-spread-200126061554884.html> (access date: November 10, 2020).
- Anjorin A. 2020. The Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: A review, an update on cases in Africa. *Asian Pacific J Tropical Med*, 13(5): 199-203. DOI: 10.4103/1995-7645.281612.
- Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, Al-Hameed F, Al-Omari A, Al-Omari A, Qasim EA. 2017. Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome: a multicenter observational study. *Clin Infect Dis*, 70(9): 1837-1844. DOI: 10.1093/cid/ciz544.
- Ashcroft R. 2014. An evaluation of the public health paradigm: a view of social work. *Soc Work in Public Health*, 29: 606-615. DOI: 10.1080/19371918.2014.893856.
- Barrelet C, Bourrier M, Burton-Jeangros C, Schindler M. 2013. Unresolved issues in risk communication research: the case of the H1N1 pandemic (2009-2011). *Influenza Other Resp Vir*, 7(2): 114-119. DOI: 10.1111/irv.12090.
- Bryner J. 2020. 1st known case of corona virus traced back to November in China. *Livescience*. URL: <https://www.livescience.com/first-case-coronavirus-found.html> (access date: October 20, 2020).
- Campbell KM, Doshi R. 2020. The Coronavirus could reshape global order: China is maneuvering for international leadership as the United States falters. URL: <https://www.foreignaffairs.com/articles/china/2020-03-18/coronavirus-could-reshape-global-order> (access date: October 10, 2020).
- CDC. 2003. Hepatitis A outbreak associated with green onions at a restaurant–Monaca, Pennsylvania. *MMWR*, 52(47): 1155-1157.
- Charles-Edwards TM. 2013. *Wales and the Britons 350–1064*. Oxford University Press. New York, USA. pp: 741.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu JGF. 2019. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223): 507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Cohen J. 2020. Wuhan coronavirus hunter Shi Zhengli speaks out. *Sci*, 369(6503): 487-488. DOI: 10.1126/science.369.6503.487.
- Dai W, Bi J, Li F, Wang S, Huang X, Meng X. 2019. Antiviral efficacy of flavonoids against enterovirus 71 infection in vitro and in newborn mice. *Viruses*, 11(7): 625. DOI: 10.3390/v11070625.
- Dauba-Pantanacce P. 2020. The political implications of COVID-19: Standard Chattered. URL: <https://www.sc.com/en/feature/the-political-implications->

- of-covid-19/ (access date: October 20, 2020).
- Davies SE. 2013. National security and pandemics. *UN Chronicle*, 50(2): 20-24. DOI: 10.18356/0dfec716-en.
- Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, Meltzer MI, Shay DK. 2012. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: A modeling study. *The Lancet Infect Dis*, 12(9): 687-95. DOI: 10.1016/s1473-3099(12)70121-4.
- Donaldson LJ, Rutter PD, Ellis BM, Greaves FE, Mytton OT, Pebody RG, Yardley IE. 2009. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study. *BMJ*, 339: B5213.
- Doshi P. 2011. The elusive definition of pandemic influenza. *Bull World Health Org*, 89: 532-538.
- ECDC. 2020. Guidelines for the use of non-pharmaceutical measures to delay and mitigate the impact of 2019-nCoV. ECDC, Stockholm, Sweden.
- Financial T. 2020. Global recession already here, say top economists. 2020. URL: <https://www.ft.com/content/be732afe-6526-11ea-a6cd-df28cc3c6a68> (access date: September 09, 2020).
- Goslin LO, Friedman EA. 2015. A retrospective and prospective analysis of the West African Ebola virus disease epidemic: robust national health systems at the foundation and an empowered WHO at the apex. *The Lancet*, 385(9980): 1902-1909. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)60644-4.
- Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x. 2019. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *MedRxiv*, 2020: 2020.02.06.20020974.
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Yan Y. 2020. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Military Med Res*, 7(1): 110. DOI: 10.1186/s40779-020-00240-0.
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH. 2020. First case of 2019 novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*, 382: 929-936. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191.
- Huang Y, Yang L, Dai H, Tian F, Chen K. 2020. Epidemic situation and forecasting of COVID-19 in and outside China. *Bulletin of the World Health Organization*, December 2019: 2-4. URL: https://www.who.int/bulletin/online_first/20-255158.pdf (access date: September 05, 2020).
- Kelsey JL, Thompson WD, Evans AS. 1986. *Methods in observational epidemiology*. Oxford University Press, New York, USA.
- Kolifarhood G, Aghaali M, Saadati HM, Taherpour N, Rahimi S, Izadi N, Saeed S, Nazari H. 2020. A narrative review. *Clin Aspect COVID*, 8(1): 41.
- Last J. 2001. *A dictionary of epidemiology* (4th edition). Oxford University Press, New York, USA. pp: 196.
- Lu H. 2020. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends*, 14(1): 69-71. DOI: 10.5582/bst.2020.01020.
- Lynas M. 2020. COVID: Top 10 current conspiracy theories. *Alliance for Science*. URL: <https://allianceforscience.cornell.edu/blog/2020/04/covid-top-10-current-conspiracy-theories/> (access date: July 08, 2020).
- Madhav N, Oppenheim B, Gallivan M. 2017. Pandemics: Risks, impacts, and mitigation. In H. S. (eds.). *Jamison DT, Gelband H (Ed.), Disease Control Priorities: Improving Health and Reducing Poverty*. (3rd editio). The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank. DOI: 10.1596/978-1-4648-0527-1_ch17.
- Maurice J. 2016. Cost of protection against pandemics is small. *The Lancet*, 387: 10016-10012. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)00156-2.
- Mckee DL, Sternberg A, Stange U, Laufer S, Naujokat C. 2020. Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacol Res*, 157: 104859. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104859.
- Moghaddam EB, Teoh T, Sam SS, Lani R, Hassandarvish P, Chik Z. 2014. A metabolite of baicalein with antiviral activity against dengue virus. *Sci Rep*, 4: 5452.
- Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. 2009a. What is a pandemic? *J Infect Dis*, 200(7): 1018-1021. DOI: 10.1086/644537.
- Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. 2009c. What is a pandemic? *J Infectious Dis*, 200(7): 1018-1021. DOI: 10.1086/644537.
- Morens DM, Taubenberger JK, Fauci A. 2009b. The persistent legacy of the 1918 influenza virus. *N Engl J Med*, 361: 109-113.
- Ozili PK, Arun T. 2020. Spillover of COVID-19: Impact on the Global Economy. *SSRN Electronic J*, 2020: 1-27 DOI: 10.2139/ssrn.3562570.
- Pan J, Yao Y, Liu Z, Li M, Wang Y, Dong W, Kan H, Wang W. 2020. Effectiveness of control strategies for Coronavirus Disease 2019: a SEIR dynamic modeling study. *MedRxiv*, 2020.02.19.20025387. DOI: 10.1101/2020.02.19.20025387.
- Prentice MB, Rahalison L. 2007. Plague. *Lancet*, 369(9568): 1196-1207. DOI: 10.1016/s0140-6736(07)60566-2.
- Qiu W, Rutherford S, Mao A, Chu C. 2017. The Pandemic and its Impacts. *Health Cult Soc*, 9(10): 1-11 DOI: 10.5195/hcs.2017.221.
- Rewar S, Mirdha D, Rewar P. 2015. Treatment and prevention of pandemic H1N1 influenza. *Annals Glob Health*, 81(5): 645-653. DOI: 10.1016/j.aogh.2015.08.014.
- Schraer A, Rachel B, Lawrie E. 2020. Coronavirus: Scientists brand 5G claims “complete rubbish.” *BBC News*. URL: <https://www.bbc.com/news/52168096> (access date: March 08, 2021).
- Statista. 2021. Number of new cases of coronavirus (COVID-19) worldwide from January 23, 2020 to March 7, 2021, by day. Number of new cases of coronavirus (COVID-19) worldwide from January 23, 2020 to March 7, 2021, by day. URL: <https://www.statista.com/statistics/1103046/new-coronavirus-covid19-cases-number-worldwide-by-day/> (access date: March 08, 2021).
- Su W, He H. 2015. Emergence and Pandemic Potential of Avian Influenza A (H7N9) Virus. *Microbiol Agri Human Health*, 33. DOI: 10.5772/61007.
- Taubenberger JK, Morens DM. 2009. Pandemic influenza - including a risk assessment of H5N1. *Revue Sci Et Technique-Office Intl Des Epizooties*, 28(1): 187-202.
- The New York Times. 2020. U.S.-China feud over coronavirus erupts at world health assembly. URL: <https://www.nytimes.com/2020/05/18/health/coronavirus-who-china-trump.html> (access date: October 08, 2020).
- Verikios G, Sullivan M, Stojanovski P, Giesecke J, Woo G. 2015. Assessing regional risks from pandemic influenza: A scenario analysis. *The World Econ*, 39(8): 1225-1255. DOI: 10.1111/twec.12296.
- Viboud C, Simonsen L, Fuentes R, Flores J, Miller MA. 2016. Global mortality impact of the 1957-1959 influenza pandemic. *J Infect Dis*, 212(11): 738-745. DOI: 10.1093/infdis/jiv534.
- Wang C, Horby PW, Hayden FG, GG. 2020. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet*, 395(10223): 470-473.
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang XLJ, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. 2020. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit

- the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*, 30: 269-271. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0.
- Whiting K. 2020. A Science Journal explains how the Spanish Flu changed the world: World Economic Forum. URL: <https://www.weforum.org/agenda/2020/04/Covid-19-how-spanish-flu-changed-world/> (access date: October 11, 2020).
- WHO. 2005. Statement on the second meeting of the International Health Regulations. Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV).
- WHO. 2011. Comparative Analysis of National Pandemic Influenza Preparedness Plans. URL: https://doi.org/https://www.who.int/influenza/resources/documents/comparative_analysis_php_2011_en/en/ (access date: September 08, 2020).
- WHO. 2013. Pandemic Influenza Risk Management WHO Interim Guidance. 2013. URL: https://www.who.int/influenza/preparedness/pandemic/influenza_risk_management/en/ (access date: September 05, 2020).
- WHO. 2016. Pandemic Influenza Preparedness Framework Partnership Contribution: Annual Report 2015. Document WHO/OHE/PED/2016.01, Pandemic Influenza Preparedness (PIP) Secretariat.
- WHO. 2019. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 2019(February), 16–24. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-Covid-19-final-report.pdf?sfvrsn=fce87f4e_2 (access date: September 08, 2020).
- WHO. 2020a. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Patient management. World Health Organization.
- WHO. 2020b. Novel Coronavirus—China, Disease outbreak news: Update. News. URL: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/> (access date: September 11, 2020).
- WHO. 2020c. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2019(February), 16–24. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-Covid-19-final-report.pdf?sfvrsn=fce87f4e_2 (access date: September 08, 2020).
- Wildoner DA. 2016. What's new with pandemic flu? *Clin Microb News*, 38(4): 27-31.
- Woodward A. 2020. Both the new corona virus and SARS outbreaks likely started in Chinese wet markets. *Business Insider*. URL: <https://www.businessinsider.com/wuhan-coronavirus-chinese-wet-market-photos-2020-1> (access date: October 15, 2020).
- Zhang J, Zhou L, Yang Y, Peng W. 2020. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. *Lancet Respir Med*, 8(3): E11-E12. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30071-0.
- Zheming Y, Yuan C. 2020. A simple model to assess Wuhan lockdown effect and region efforts during COVID-19 epidemic in China Mainland. *MedRxiv*, March, 2020.02.29.20029561. <https://doi.org/10.1101/2020.02.29.20029561>.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J. 2020. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *The New England J Med*, 382(8): 727-733.



KİMYASAL, BİYOLOJİK, RADYASYON VE NÜKLEER RİSKLERE KARŞI KORUNMADA FARKINDALIK OLUŞTURMA VE TEMEL İLK YARDIM EĞİTİMİ ETKİNLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Meryem GÜRLER¹, Güney GÜRSOY¹, Harun ÇİFTÇİ^{2*}, Ayşe SALAR¹

¹Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, 40200, Kırşehir, Türkiye

²Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 40200, Kırşehir, Türkiye

Özet: Eğitimin ve toplumun en önemli unsuru olan öğretmenlerimizin ani gelişen hastalık ve yaralanma durumlarında, olası KBRN tehditlerinde temel yapılacak uygulamalar konusunda bilgilendirilmesi önem arz etmektedir. Bu çalışmanın amacı, Kırşehir ili merkez köy okullarında görev yapan ortaokul öğretmenlerine verilen Temel İlk Yardım ve KBRN (Kimyasal, Biyolojik, Radyasyon ve Nükleer) farkındalık eğitimi doğrultusunda, eğitim öncesi ve sonrasında öğretmenlerin bilgi düzeylerinin belirlenmesi, bilgi düzeylerinin karşılaştırılması ve eğitim etkinliğinin değerlendirilmesidir. Çalışmada veri toplama tekniği olarak anket formu kullanıldı. Veriler SPSS paket programında değerlendirildi, test verilerinin karşılaştırılması amacıyla ilişkili ölçümler için t testi ve varyans analizi kullanıldı. Çalışma grubuna katılan öğretmenlerin %66,1'i kadın, %33,9'u erkek ve yaş ortalaması 31,01 ± 2,01 olarak belirlendi. Öğretmenlerin ön testten aldıkları puan ortalaması 20,12 ± 6,53, eğitim sonrası son test puan ortalaması 37,49 ± 3,23 olup ön test ve son test bilgi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (P < 0,05). Köy ortaokullarında görev yapmakta olan öğretmenler de temel ilk yardım ve KBRN bilinci oluşturmak için planlanan bu çalışmada hem teorik hem uygulamalı gerçekleştirilen eğitimin anlamlı düzeyde olumlu etkisi olduğu belirlendi. Katılımcıların bilgi düzeylerinde artışın gelecekte meydana gelecek olaylara zamanında müdahale ile telafisi mümkün olmayan vakaların önüne geçeceği sonucuna varıldı. Ayrıca Temel İlk Yardım ve KBRN farkındalık eğitimlerinin toplumun her kademesine yaygınlaştırılmasının Hayat Boyu Öğrenme Süreçlerine katkı yapacağını önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: Temel ilk yardım, KBRN, Eğitim, Eğitim değerlendirilmesi


Evaluation of Educational Activities in Raising Awareness against Chemical, Biological, Radiation and Nuclear Risks and Basic Emergency Training


Abstract: It is important that our teachers, who are the most important elements of education and society, are informed about the basic practices to be made in cases of sudden diseases and injuries and possible CBRN threats. The aim of this study is to provide basic emergency education and CBRN (Chemical, Biological, Radiation and Nuclear) awareness training to secondary school teachers who work in the central village schools of Kırşehir, before and after the training to provide teachers information. To determine the level of knowledge, to compare the level of knowledge and to evaluate the effectiveness of education. The determination of the basic emergency training and CBRN awareness of teachers and the evaluation of their educational effectiveness were carried out using a questionnaire form. The data were evaluated in the SPSS package program, and the t test and analysis of variance were used for the related measurements in order to compare the test data. 66.1% of the teachers participating in the study group were women, 33.9% were men, and the average age was 31.01 ± 2.01. The pre-test mean score of the teachers was 20.12 ± 6.53, and the post-test mean score was 37.49 ± 3.23 after the training, and a statistically significant difference was found between the pre-test and post-test knowledge levels (P < 0.05). In this study, which was planned to raise awareness of basic emergency training and CBRN on teachers working in village secondary schools, it was determined that both theoretical and practical education had a significant positive effect. It was concluded that the increase in the knowledge level of the participants will prevent cases that cannot be recovered by timely intervention to future events. In addition, we suggest that disseminating basic emergency training and CBRN awareness training to all levels of society will contribute to Lifelong Learning Processes.


Keywords: Basic emergency Training, CBRN, Education, Training evaluation


*Sorumlu yazar (Corresponding author): Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 40200, Kırşehir, Türkiye

E mail: harunciftci@yahoo.com (H. ÇİFTÇİ)

Meryem GÜRLER  <https://orcid.org/0000-0002-9079-2405>

Güney GÜRSOY  <https://orcid.org/0000-0000-0000-0000>

Harun ÇİFTÇİ  <https://orcid.org/0000-0002-3210-5566>

Ayşe SALAR  <https://orcid.org/0000-0000-0000-0000>

Gönderi: 10 Ekim 2020

Received: October 10, 2020

Kabul: 12 Aralık 2020

Accepted: December 12, 2020

Yayınlanma: 01 Mayıs 2021

Published: May 01, 2021

Cite as: Gürler M, Gürsoy G, Çiftçi H, Salar A. 2021. Evaluation of educational activities in raising awareness against chemical, biological, radiation and nuclear risks and basic emergency training. BSJ Health Sci, 4(2): 63-68.

1. Giriş

Sağlık insan yaşamındaki en önemli kriterdir. Sağlık yalnızca hastalığın olmayışı değil bireysel ve toplumsal sorumlulukların yerine getirebildiği kaliteli yaşamı da

çermektedir (Öz, 2004). Bu kaliteli yaşamı sağlayan en önemli uygulamalardan biri de ilk yardımdır. İlk yardım sağlıklı bir insanın toplumsal sorumluluklarındandır. Uluslararası İlk Yardım Bilim Dayanışma Kurulu'na (The



National First Aids Science Advisory Board) göre ilk yardım; kaza ya da yaşamı tehlikeye düşüren bir durumda sağlık görevlilerinin yardımı sağlanıncaya kadar hayatın kurtarılması ya da durumun daha kötüye gitmesini önleyebilmek amacıyla olay yerinde, tıbbi araç gereç aranmaksızın mevcut araç ve gereçlerle yapılan ilaçsız uygulamalardır (Yürümez ve ark., 2007; Uçar, 2008).

Sağlık Bakanlığı tarafından 2002 yılında resmi gazetede yayınlanan İlk Yardım Yönetmeliği'ne göre tüm kurum ve kuruluşlarda istihdam edilen her yirmi personel için bir ilk yardım elemanının olması gerekmektedir (Nayir ve ark., 2011). Bu yönetmelikle toplumun ilk yardım bilgisinin ve becerisinin artırılarak kurumlarda ilk yardımcı bulundurulması hedeflenmektedir. İlk yardım hizmetlerinin yalnızca sağlık personeline bırakılmamalı ve olağanüstü durumlarda tüm toplumun etkin bir şekilde katılım sağlayacak bilgiye sahip olması ilk yardım örgütlenmesinin temelini oluşturmaktadır (Erkan ve Göz, 2006).

Yapılan çalışmalar, kazalardan sonra meydana gelen ölümlerin %34'ünün ilk beş dakikada, %54'ünün ise ilk otuz dakikada meydana geldiğini göstermektedir. Yani ilk yardım uygulamalarında zamanın çok değerli olduğu düşünüldüğünde sağlık personeli beklenilmeden toplumun katılımı sağlandığı takdirde etkinliğinin artacağı bilinmektedir (Dinçer ve ark., 2000).

Kaliteli sağlıklı yaşam bebeklikte başlayan çocukluk ve gençlik dönemiyle devam eden bir süreçtir. Çocukluk ve gençlik dönemi olan 7-14 yaşları çocuğun bağımsızlığının artması, akran baskısı, fiziksel aktivitelerdeki değişiklikler, tedbirli olmayış gibi etmenlerin yanı sıra büyüme gelişme, iştah ve görme bozuklukları gibi önemli sağlık sorunları ile karşılaştığımız çağdır (Öztürk ve ark., 2004).

Bu yaş grubu çocuklar zamanlarının çoğunu okulda geçirmektedir. Okullarda ortaya çıkan kazalarda ilk yardım büyük önem taşımaktadır. Yaralanma ve akut hastalıklarda bilinçli olarak uygulanan ilk yardım hayat kurtmanın yanında sakatlıkların önlenmesinde de önemli bir rol oynar. Okullarda ilk yardım bilgi ve becerisine sahip olma sorumluluğu ilk olarak öğretmenlerin daha sonra çalışanların ve çocuklarıdır (Erkan ve Göz, 2006). Bu yüzden öğretmenler temel olan ilk yardım kurallarını iyi bilmelidir. Okullarda kaza yerine ilk ulaşan kişi öğretmenler olduğundan ilk yardım bilgi düzeylerinin yüksek olması gerekmektedir (Uşaklı ve Cengiz 1992).

Okul döneminde en sık kanama, solunum yetmezliği, bayılma, konvülsiyon, alerjik reaksiyonlar, yanıklar, zehirlenmeler, kafa travmaları, ishal, kusma, karın ağrısı, burkulma, kırık-çıkık gibi durumlarda ilk yardıma gereksinim duyulmaktadır (Erkan ve Göz, 2006). Dinçer ve ark.(2000), ile Nayir ve ark. (2011)'inin yaptıkları çalışmalarda okul döneminde öğretmenlerin en çok karşılaştığı sıkıntılar kanama, bayılma ve kırık- çıkıklar olduğu tespit edilmiş (Dinçer ve ark., 2000; Nayir ve ark., 2011).

Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre 18 yaş altı

çocuklarda, istemsiz yaralanmalar sonucu ölümlü vakaların %95'inden fazlasının düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana geldiği belirtilmektedir. TÜİK 2014 verilerine göre 22464 çocuk ölümlerinin %8,2 'si 5-9 yaş ve %7,2'si 10-14 yaş arası çocuklar oluşturmaktadır. Belirtilen bu yaş aralıkları okul çağını göstermektedir. Bu bağlamda öğretmenlerin yapacağı ilk ve doğru müdahaleler öğrencinin sakat kalmasını ya da hayatını yitirmesine engel olabilir (Polar ve Aytaç, 2003).

Türkiye'de öğretmenlerin katılımı ile yapılan ilk yardım bilgi düzeyi ve eğitimi çalışmaları sınırlı sayıdadır. Dinçer ve ark. (2000) Ankara ilinde yaptığı çalışmada öğretmenlerin %62,3'ü ve Erkan ve Göz (2006)'ün yapmış oldukları çalışmada ise öğretmenlerin %68,4'ünün daha önce ilk yardım eğitimi almadıkları belirtilmiştir. Nayir ve ark. (2011), Isparta il merkezinde yaptığı çalışmada öğretmenlerin %61,5'inin ilk yardım eğitimi almadığı ifade edilmiştir. Özyürek ve ark. (2013)'nin çalışmalarında ise öğretmenlerin %48,2'sinin ilk yardım eğitimi almadığı belirtilmiştir. İlk yardım bilgisi alanlarında %42,6'sının sürücü kurslarında aldığı ifade edilmiştir. Yapılan eğitim etkinliği sonrasında ilk yardım bilgi düzey puanlarının 48,5128'den 80,2051'e yükseldiği saptanmıştır (Özyürek ve ark., 2013).

Çeşitli meslek gruplarının temel yaşam desteği bilgi düzeylerinin araştırıldığı çalışmalarda ilk yardım eğitiminin olumlu etkilerinin olduğu ifade edilmiştir (Ülger ve ark., 2013). Bildik ve ark. (2011)'lerinin, yapmış olduğu çalışmanın sonucunda ise eğitim fakültesi öğrencilerinin ilk yardım bilgi düzeylerinin yetersiz olduğu görülmüştür (Bildik ve ark., 2011).

Kimyasal harp malzemeleri, zehirli endüstriyel kimyasal maddeler, biyolojik harp maddeleri, toksinler, radyasyon yapan cihazlar, nükleer silahlar ve bu alanlardaki kazalar Kimyasal, Biyolojik, Radyasyon ve Nükleer (KRBN)'i oluşturmaktadır. KBRN günümüz çağında değişen savaş yöntemleri ile kullanılmakla birlikte bazen de kazalar ve afetler sonucu toplumu tehdit eden bir unsur olarak karşımıza çıkmaktadır (Tari, 2008; Ortatatlı ve ark., 2015).

Kimyasal gazlar zehirleme gücü çok yüksek olmakla birlikte renksiz ve kokusuz olması sebebi ile tespit edilmesi oldukça zordur. Kimyasal silah kullanıldığında görme bozukluğu, bulantı, kusma, nefes darlığı, ani baş ağrısı, ciltte kızarıklık ve kabarcıklar gibi belirtiler ortaya çıkmaktadır (Erkekoğlu ve Gümüşer, 2018).

Biyolojik savaş ajanları; insanlar, hayvanlar ve bitkilerde ölüm veya büyük maddi zararlar getirmek amacıyla mikro organizmalar ve bunların toksinlerinin (zehirlenimin) bilerek kullanılmasıdır. Biyolojik savaş ajanlarının üretilmesi kolay ve ucuzdur. Salgın özellikleri olup kuluçka devreleri genellikle kısadır. Teşhis ve tedavileri uzun zaman almaktadır. Biyolojik savaş ajanları vücuda solunum yolu, sindirim yolu, deri ve göz konjunktivaları ile girer (Ekşi, 2016). Saldırı sonrası dekontaminasyon etkilerin azaltılması ve bulaşmayı engellemek önem arz etmektedir.

Enerjinin uzayda bir noktadan diğerine parçacıklar veya

elektromanyetik dalgalar şeklinde aktarılmasına radyasyon denir. Radyasyon, iyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyon olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. İyonlaştırıcı radyasyonun canlı organizmalar üzerine zararlı etkisi oldukça yüksektir. Radyasyona nükleer silahlar ve kazalar sebebiyle maruz kalınma ihtimali vardır. Nükleer silahlar yüksek bir enerjiye sahip olup kısa sürede büyük bir alanı etkileyebilmektedir. Yüksek enerjili radyasyona maruziyette organ ve dokularda hasar, hücrelerde ise ölümler ve genetik anomaliler görülür. Radyasyondan korunmanın temelini mesafe, engel ve zaman oluşturmaktadır (Çimen ve ark., 2017).

Türkiye jeostratejik konumu, uluslararası enerji taşımacılığında kıtalar arası ulaşımın olması, komşu ülkelerde bulunan nükleer santraller, düzensiz kentleşme ve sanayileşmenin getirdiği riskler sebebiyle diğer ülkelere oranla KBRN tehdit'i ile daha fazla karşı karşıyadır. Bu durum toplumu yüksek risk altında bırakmakta ve hazırlıklı olmayı zorunlu kılmaktadır. Bu bağlamda toplumda KBRN farkındalığının oluşturulması ve gerekli temel eğitimlerin verilmesi olası bir tehdit durumunda oluşabilecek zararları azaltacaktır.

2. Materyal ve Yöntem

Araştırmanın evrenini, Kırşehir İl Merkez köy okullarında görev yapan 95 öğretmen oluşturmuş, 27 öğretmenin seminer haftasında farklı illerde olması ve 9 öğretmenin anket verilerindeki hatalar nedeniyle 59 öğretmen üzerinden yürütülmüştür. Çalışmada veri toplama tekniği olarak anket formu kullanılmıştır. Anket soruları üç bölümden oluşmakta olup birinci bölümde katılımcıların sosyo-demografik özelliklerine yönelik 7 soru, ikinci bölümde ilk yardım ve KBRN konularında eğitim alma durumlarına yönelik 4 soru ve üçüncü bölümde temel ilk yardım ve KBRN farkındalık bilgi düzeylerine tanımlamaya yönelik 42 sorudan oluşmaktadır. Bilgi düzeylerinin değerlendirilmesinde doğru cevaba 1 puan, yanlış cevaplara ve bilmiyorum ifadelerine 0 puan verilerek öğretmenlerin toplam bilgi puanları 42 puan üzerinden hesaplanmıştır. Anket formu çalışma evreni dışında uygulanmış ve anlaşılmayan yerler düzenlenmiş olup Cronbach's Alpha değeri 0,778 olarak hesaplanmıştır.

Anket, katılımcılara yüz yüze yöntemi ile uygulanmış ve ön test verileri toplanmıştır. Öğretmenlere Temel ilk yardım ve KBRN konularında 10 ders saati teorik, 6 ders saati uygulama olmak üzere toplam 16 saat eğitim verilmiştir. Eğitimden 3 ay sonra anket tekrar uygulanıp son test verileri elde edilmiştir. Anket verileri SPSS 18 paket programında değerlendirilmiş, her bir grup için ön test ve son test ortalamalarının karşılaştırılması amacıyla ilişkili ölçümler için t testi (Paired Sample T test), her bir test için grupları karşılaştırmak amacıyla bağımsız örneklem için t testi (Independent Sample T testi) ve tek faktörlü varyans analizi (Oneway Analysis of Variance - ANOVA) kullanılmıştır.

2.1. Etik Beyan

Kırşehir Ahievran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma

Etik Kurulu'ndan etik onay alınmış olup (TIP.A3.16.003), katılımcılardan bilgilendirilmiş yazılı onam alınmış ve yanıtların gizliliği sağlanmıştır.

3. Bulgular

Çalışma grubuna katılan öğretmenlerin %66,1'i kadın, %33,9'u erkek ve yaş ortalaması $31,01 \pm 2,01$ olarak belirlenmiştir (Tablo 1). Öğretmenlerin %28,8'i ilk yardım eğitimi almadığını belirtmiş olup %50,8'i Sürücü kursunda, %16,9'u hizmet içi eğitimde ve %3,4'de diğer yerlerde İlk Yardım eğitimi aldığı saptanmıştır.

Tablo 1. Öğretmenlerin demografik özelliklerine göre dağılımı

Demografik Özellikler	f	%
Yaş Grupları		
22-30 yaş	30	50,8
31-40 yaş	27	45,8
41-50 yaş	2	3,4
Cinsiyet		
Kadın	39	66,1
Erkek	20	33,9
İlk Yardım Eğitimi Alma Durumu		
Bilgi almadım	17	28,8
Sürücü Kursunda aldım	30	50,8
Hizmet İçi Eğitimde aldım	10	16,9
Diğer	2	3,4
Toplam	59	100
İlk Yardım Eğitimi Alma Süresi		
8 Saatten az	23	54,7
8-16 Saat	12	28,6
16 Saat Üzeri	7	16,7
Toplam	42	100
KBRN Eğitimi Alma Durumu		
KBRN Eğitimi almadım	56	94,9
KBRN Eğitimi aldım	3	5,1
Yapılan İlk Yardım Müdahale Durumu		
Müdahalede Bulunmadım	34	57,6
Kanama	6	10,1
Küçük Yaralanmalar	13	22
Zehirlenme	1	1,7
Bayılma/Sara	2	3,4
Diğer	3	5,2
Toplam	59	100

f= frekans

İlk yardım eğitimi alan öğretmenlerin %54,7'si 8 saatten az, %28,6'sı 8-16 saat ve %16,7'si 16 saat ve üzeri eğitim aldıkları belirlenmiştir. Öğretmenlerin %57,6'sı daha önce ilk yardım müdahalesinde bulunmadığını belirtirken %10,1'i kanama, %22'si küçük yaralanmalar,

%5,2'si diğer, %3,4'ü bayılma/sara ve %1,7'si zehirlenme durumlarında ilk yardım müdahalesinde bulduklarını ifade etmişlerdir. Çalışmaya katılan öğretmenlerin %94,9'nun KBRN eğitimi almadığı ve geriye kalan %5,1'nin KBRN eğitimi aldığı belirlenmiştir.

Temel ilk yardım ve KBRN farkındalık eğitimi öncesi öğretmenlerin bilgi düzeyleri ön test ile 42 puan üzerinden değerlendirilmiş olup %15,3'ünün zayıf, %81,3'ünün orta ve %3,4'ünün iyi düzeyde bilgi sahibi olduğu bulunmuştur. Eğitim sonrası son test ile yapılan analizde öğretmenlerin bilgi düzeylerinin %1,7 orta, %98,3 iyi düzeyde olduğu saptanmıştır. Katılımcıların Temel İlk yardım ve KBRN farkındalık bilgisine ilişkin toplam ortalama ön test ve son test puanlarını karşılaştırılmasına yönelik t testi sonuçları tablo 2'de verilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde öğretmenlerin ön testten aldıkları puan ortalaması 20,12 ± 6,53, eğitim sonrası son test puan ortalaması 37,49 ± 3,23 olup ön test ve son test bilgi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (P < 0,05).

Tablo 2. Temel ilk yardım ve KBRN farkındalık bilgi düzeylerinin ön test – son test puanlarının analizi

Test	$\bar{X} \pm SS$	t	p
Ön-Test	20,12±6,53	19,55	0,00
Son-Test	37,49±3,23		

Çalışmaya katılan öğretmenlerin Temel ilk yardım ve KBRN farkındalık bilgi düzeylerinin ön test puanlarının ve son test puanlarının cinsiyete göre anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür (P > 0,05). Kadın ve erkek katılımcıların ön test ve son test puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (P < 0,05) (Tablo 3).

Tablo 3. Temel İlk Yardım ve KBRN Farkındalık Bilgi Düzeylerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

Cinsiyet	Ön Test $\bar{X} \pm SS$	Son Test $\bar{X} \pm SS$	t	p
Kadın	20,33±5,43	37,33±3,17	17,96	0,00
Erkek	19,70±8,23	37,80±3,41	9,57	0,00
	F=0,122 p ₁ =0,728	F=0,273 p ₂ =0,604		

Tablo 4'deki test sonuçlarına göre, daha önce Temel İlk yardım ve KBRN farkındalığına yönelik eğitim alan ve almayan öğretmenlerin ön test ve son test puanları arasında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir (P < 0,05). Katılımcıların daha önceden eğitim alma durumunun ön test puanları ve son test puanları üzerinde anlamlı bir fark oluşturmadığı saptanmıştır (P > 0,05). Çalışmada diğer acil durumlar başlıklı konunun ön test puan ortalaması 7,00 ± 2,55 son test puan ortalaması ise 13,63 ± 1,34'dır. Bu konu eğitim

konularına göre yapılan analizde en çok puan artışının olduğu başlıktır. Temel ilk yardım ve KBRN farkındalık bilgi düzeylerinin eğitim konularına göre ön test – son test puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlenmiştir (P < 0,05) (Tablo 5).

Tablo 4. Temel ilk yardım ve KBRN farkındalık bilgi düzeylerinin daha önce bilgi alma durumlarına göre karşılaştırılması

Bilgi Durumu	Alma $\bar{X} \pm SS$	Ön Test $\bar{X} \pm SS$	Son Test $\bar{X} \pm SS$	t	p
Bilgi aldım		20,57±6,75	37,29±3,49	15,37	0,00
Bilgi almadım		19,00±6,00	38,00±2,47	12,73	0,00
		F = 0,697 P ₁ = 0,407	F = 0,588 P ₂ = 0,446		

Tablo 5. Temel ilk yardım ve KBRN farkındalık bilgi düzeylerinin eğitim konularına göre ön test – son test puanlarının analizi

Eğitim Konuları	Ön Test $\bar{X} \pm SS$	Son Test $\bar{X} \pm SS$	P
Temel Yaşam Desteği	4,05±1,69	6,95±1,25	0,00
Yaralanmalar, Kanamalar ve Şok	2,73±1,35	6,44±0,82	0,00
Kırık, Çıkık ve Burkulmalar	2,22±1,05	3,78±0,46	0,00
Diğer Acil Durumlar	7,00±2,55	13,63±1,34	0,00
KBRN	3,49±1,86	5,88±0,97	0,00

Katılımcıların KBRN farkındalık bilgisine ilişkin toplam ortalama ön test ve son test puanları incelendiğinde öğretmenlerin ön testten aldıkları puan ortalaması 3,49 ± 1,86, eğitim sonrası son test puan ortalaması 5,88 ± 0,97 olup ön test ve son test bilgi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (P < 0,05) (Tablo 6).

Tablo 6. KBRN farkındalık bilgi düzeylerinin ön test – son test puanlarının analizi

Test	$\bar{X} \pm SS$	t	p
Ön-Test	3,49±1,86	9,29	0,00
Son-Test	5,88±0,97		

Tablo 7'deki test sonuçlarına göre, daha önce KBRN farkındalığına yönelik eğitim alan öğretmenlerin ön test ve son test puanları arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı saptanmıştır (P = 0,270). Eğitim almayan öğretmenlerin ön test ve son test puanları arasında ise anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir (P < 0,05).

Katılımcıların daha önceden eğitim alma durumu ön test ve son test puanları üzerinde anlamlı bir fark oluşturmadığı saptanmıştır.

Tablo 7. KBRN farkındalık bilgi düzeylerinin daha önce bilgi alma durumlarına göre karşılaştırılması

Bilgi Alma Durumu	Ön Test $\bar{X} \pm SS$	Son Test $\bar{X} \pm SS$	t	P
Bilgi aldım	3,67±2,52	6,33±0,58	1,512	0,27
Bilgi almadım	3,48±1,85	5,86±0,98	9,16	0,00

4. Tartışma ve Sonuç

Kırşehir il merkez köy okullarında görevli olan ortaokul öğretmenlerin ilk yardım ve KBRN bilgi düzeylerini ve yapılacak olan eğitimin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmada öğretmenlerin %71,2' sinin ilk yardım eğitimi aldığı ve eğitim alınan kurumun %50,8 ile sürücü kursu olduğu saptanmıştır. Sürücü kursunu %16,9 ile hizmet içi eğitim izlemektedir. Afyonkarahisar da yapılan çalışmada %69,1'nin ilk yardım eğitimi aldığı ve eğitim alınan kurumları ise %59,6 ile okul ve %40,4 ile sürücü kursunun izlediği (Yürümez ve ark., 2007). Isparta da yapılan başka bir çalışmada ise %73,6'sının ilk yardım eğitimi aldığı ve eğitim alınan kurumun %57,3 ile sürücü kursunun oluşturduğu (Sönmez ve ark., 2014), Ankara da yapılan çalışmada eğitim alma sıklığının %37,7 olduğu ve alınan kurumun %55,8 ile sürücü kursu olduğu belirtilmiştir (Uçar, 2008). Isparta yapılan başka bir çalışmada ilk yardım eğitim alma durumu %38,5 olarak saptanmıştır (Nayir ve ark., 2011).

Çalışmalarda ilk yardım eğitiminin en sık alınan kurumun sürücü kursu olduğu fakat lisans eğitimi sırasında ilk yardım eğitiminin yeterince verilmediği görülmüştür. İlk yardım eğitim alma süresi incelendiğinde %54,7'sinin 8 saat den az bir zamanda bu eğitimi aldığı tespit edilmiştir.

Çalışmada öğretmenlerin %57,6'sının daha önce bir ilk yardım müdahalesinde bulunmadıkları tespit edilmiştir. Öğretmenlerin İlk Yardım müdahalesi gerektirecek bir durumla karşılaşmış ve karşılaşmadığını içeren çalışmalarda, Isparta'daki öğretmenlerin %55'i (Nayir ve ark., 2011), Ankara'daki öğretmenlerin %58,8'i (Dinçer ve ark., 2000) ve Afyonkarahisar'daki öğretmenlerin %71,8'i (Özyürek ve ark., 2013) daha önceden bir ilk yardım müdahalesi gerektirecek bir durumla karşılaşmadıkları belirtilmektedir. Daha önceden müdahale bulunulan olaylara bakıldığında bu çalışmada kanamalar ilk sırada yer aldığı tespit edilmiştir. Ankara'da ve Isparta'da yapılan çalışmalarda ise en sık karşılaşılan durumun çalışmamızla uyumlu olarak kanamalar olduğu saptanmıştır (Nayir ve ark., 2011; Dinçer ve ark., 2000).

Öğretmenlerin ilk yardım ve KBRN eğitiminden önce bilgi sorularından aldıkları puan ortalaması 42 üzerinden 20,12 ± 6,53 olarak saptanmıştır. Isparta ilinde okul

öncesi öğretmenleriyle yapılan çalışmada puan ortalaması 11,9 ± 2,9 (Sönmez ve ark., 2014), ilköğretim ve lise öğretmenlere yapılan çalışmada 12 üzerinden 7,07 (Nayir ve ark., 2011) ve Afyonkarahisar ilinde yapılan çalışmada ise puan ortalaması 100 üzerinden 54,4 olarak saptanmıştır (Özyürek ve ark., 2013). İlk yardım puan ortalaması diğer çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olarak orta düzeyde olduğu görülmektedir.

Kadın öğretmenler ile erkek öğretmenler arasında ön test ve son test puanları arasında cinsiyete göre anlamlı bir farklılık bulunmadığı saptanmıştır. Afyonkarahisar ilinde yapılan çalışmada ise İlk Yardım bilgi düzeylerinin ön test puanlarının cinsiyet grupları arasında anlamlı olduğu fakat son test puanlarının cinsiyet grupları arasında anlamlı fark oluşturmadığı saptanmıştır (Özyürek ve ark., 2013).

Çalışmamızda daha önceden temel ilk yardım ve KBRN eğitimi alan öğretmenlerle eğitim almayan öğretmenler arasında ön test sonucu elde edilen bilgi puanlarında bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Isparta ilinde yapılan çalışmanın sonucunda da bu çalışmaya benzer ilk yardım eğitimi alan ve almayanlar arasında bir fark olmadığı saptanmıştır (Sönmez ve ark., 2014).

Çalışmamızda eğitim sonrasında öğretmenlere yapılan son test sonucunda bilgi puanlarında anlamlılık gösterecek şekilde yükselme olduğu tespit edilmiştir. Afyonkarahisar ilinde lise öğretmenlerine yapılan ilk yardım eğitimi sonrasında bilgi puanlarında çalışmamızla uyumlu bir şekilde yükselme olduğu saptanmıştır (Özyürek ve ark., 2013).

Öğretmenler, çalışmamız sonrasında bu kapsamdaki hizmet içi eğitimlerinin tekrarlanması gerektiğini ifade etmişlerdir. Ülkemizde son yıllarda yayımlanan mevzuatlarda kamu ya da özel kurumlarda her yirmi kişi için İlk Yardım ve Temel yaşam desteği bilgisine sahip bir kişinin bulundurulmasının önemi artmıştır. Özellikle de yapılan bu çalışmada köy okullarındaki öğretmenlerin bu kapsamdaki hizmet içi eğitimlerine ihtiyaçlarının daha fazla olduğu ortaya konulmuştur.

Köy ortaokullarında görev yapmakta olan öğretmenler de temel ilk yardım ve KBRN bilinci oluşturmak için planlanan bu çalışmada hem teorik hem uygulamalı gerçekleştirilen eğitimin anlamlı olumlu etkisi olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmayla öğretmenlerin eğitim aldığı Yüksek Öğretim Kurumlarında mevzuata uygun olarak temel ilk yardım ve KBRN uygulama ve eğitim etkinliklerine yer verilmesi gerektiği düşünülmüştür. Okullarda görev yapan öğretmenlerin bu konuda yapılacak hizmet içi eğitimlere katılımları, ayrıca köy okullarını için hazırlanan posterlerin uygun alanlara asılarak bilgilerin hatırlatılması sağlanmalıdır. İlerleyen süreçlerde Ortaöğretimin ve Liselerin tüm sınıflarındaki öğrencilere kısa videolarla, seminer, konferans ve basılı ve görsel etkinliklerle Temel İlk Yardım eğitimi verilmeli, bilgi ve farkındalık düzeyleri artırılmalıdır. Geleceğe yapılacak en büyük yatırımın toplumun değerleriyle mecz olmuş, donanımlı, etkin ve bilinçli nesillerin yetiştirilmesi

vazifesini üstlenen Öğretmenlerimizle mümkün olacağı unutulmamalıdır.

Katkı Oranı Beyanı

Tüm yazarlar, makalenin tasarımına, uygulanmasına ve analizine ortak katkıda bulunmuş olup, makalenin son halini incelediğini ve onayladığını beyan eder.

Çatışma Beyanı

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

Destek ve Teşekkür Beyanı

Bu çalışma Ahi Evran Üniversitesi ile Kırşehir İl Millî Eğitim Müdürlüğü arasında imzalanan protokol ile üniversite ve dış paydaş iş birliği açısından önem taşımaktadır. Çalışma Ahi Evran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından TIP.A3.16.003 nolu proje ile desteklenmiştir.

Kaynaklar

- Bildik F, Kılıçaslan İ, Doğru C, Keleş A, Demircan A. 2011. Eğitim fakültesi öğrencileri için ilk yardım eğitiminin gerekliliği, *Anatolian J Emerg Med*, 11(4): 166-170.
- Çimen B, Erdoğan M, Oğul R. 2017. İyonlaştırıcı radyasyon ve korunma yöntemleri. *S.Ü. FEN Fak Fen Derg*, 43(2): 139-147.
- Dinçer Ç, Atakurt Y, Şimşek I. 2000. A study on the level of the first aid knowledge of educators working in preschools. *AÜTÜF Mecmuası*, 53: 31-38.
- Ekşi A. 2016. KBRN terörizminde risk değerlendirmesi ve yönetimi. *J Inter Soc Res*, 9(11): 1489-1498.
- Erkan M, Göz F. 2006. Determination of the teacher's level of knowledge about the first aid subject. *Atatürk Üniv Hem Derg*, 9: 3-5.
- Erkan M, Göz F. 2006. Öğretmenlerin ilk yardım konusundaki bilgi düzeylerinin belirlenmesi. *Atatürk Üniv Hem Derg*, 9(4): 63-68.

- Erkekoğlu P, Koçer Gümüşel B. 2018. Kimyasal savaş ajanları: tarihçeleri, toksisiteleri, saptanmaları ve hazırlıklı olma. *Hacettepe Univ Eczacı Fak Derg*, 38: 24-38.
- Nayir T, Uskun E, Türkoğlu H. 2011. Isparta il merkezinde görevli öğretmenlerin ilk yardım bilgi düzeyleri ve tutumları. *SDÜ Tıp Fak Derg*, 18: 123-127.
- Ortatatlı M, Sezigen S. ve ark. 2015. Evaluation of chemical, biological, nuclear and radiological casualties with regard of terrorism. *Türkiye Klin J Foren Med-Special Topics*, 1(2): 44-52.
- Öz, F. 2004. Sağlık alanında temel kavramlar. İmaj İç ve Dış Ticaret AŞ, Ankara, 1. Baskı, pp. 172.
- Öztürk MC, Dicle A, Yıldırım Sarı H, Bektaflı M. 2004. Okul dönemindeki çocukların sağlık durumlarının belirlenmesi. *MEB Dergi*, 163: 156-167.
- Özyürek P, Bayram F, Beştepe G, Ceylantekin Y, Çiğerci Y, Çelik Y, Kuyucuoğlu N, Karaca Ş, Temel S, Yılmaz A. 2013. Lise öğretmenlerine verilen temel ilk yardım eğitiminin etkinliğinin değerlendirilmesi. *Afyon Kocatepe Üniv Sos Bil Derg*, 15(1): 183-198.
- Polat S, Aytaç Turacı G. 2003. First aid knowledge and attitude of a police training school's students". *Mjau*, 35: 27-32.
- Sönmez Y, Uskun E, Pehlivan A. 2014. Okul öncesi öğretmenlerinin temel ilk yardım uygulamalarına ilişkin bilgi düzeyleri, Isparta örneği. *Türk Ped Araş*, 49: 238-46.
- Tarı İ. 2008. KBRN'de hazırlık ve eğitim. I. Kimyasal, Biyolojik, Radyolojik, Nükleer (KBRN) Kongresi bildiri Kitabı, 3 Aralık, İstanbul, Türkiye, 19-21.
- Uçar M. 2008. Hepimiz için A'dan Z'ye ilk yardım kitabı. Atlas Kitapçılık, Ankara, 3. Baskı, s. 1-2.
- Ülger H, Deniz T, Saygun M, Çiftçi N, Karakuş A, Kandış H. 2013. Ambulans personeline verilen eğitimin etkinliğinin değerlendirilmesi. *Taf Prev Med Bull*, 12: 151-156.
- Uşaklı H, Cengiz N. 1992. Uşak il merkezinde görevli sınıf öğretmenlerin ilk yardım bilgi seviyelerinin araştırılması. *Birsen Yürügen, Afetlerde Hemşirelik Bakımı Ve İlk Yardım*, A.Ö.F. Yayınları, s. 3.
- Yürümez Y, Sağlam H, Koken R, Tunay K. 2007. Evaluation of the level of knowledge of first aid and basic life support of the educators working in preschools. *ATUDER*, 5: 17-20.