



SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ

# SAĞLIK BİLİMLERİ

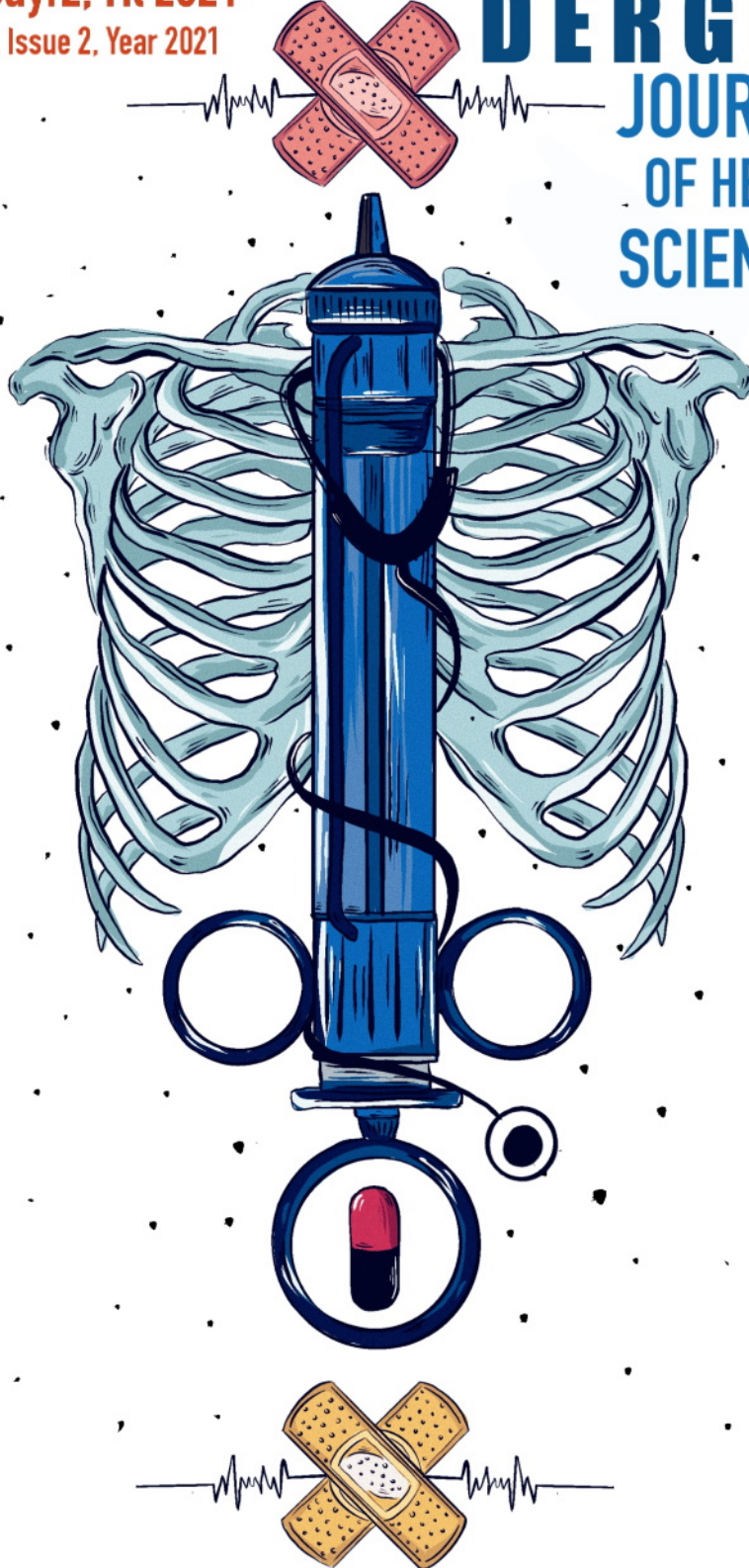
Cilt 12, Sayı 2, Yıl 2021

Volume 12, Issue 2, Year 2021

# DERGİSİ

JOURNAL  
OF HEALTH  
SCIENCES

E-ISSN: 2146-247X





**SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ**

**Cilt 12, Sayı 2, Yıl 2021**

**SULEYMAN DEMIREL UNIVERSITY**

**JOURNAL OF HEALTH SCIENCES**

**Volume 12, Issue 2, Year 2021**

e-ISSN: 2146-247X

DOI: 10.22312/sdusbed



**İletişim / Contact SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi Yayın Kurulu  
Sekreterliği 32260 / ISPARTA**

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

**E-posta: [saglikbilimleridergisi@sdu.edu.tr](mailto:saglikbilimleridergisi@sdu.edu.tr)**

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



**SAHİBİ**

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

**BAŞ EDITÖR**

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

**EDİTÖR KURULU**

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

**TEKNİK EDİTÖRLER**

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

**DANIŞMA KURULU**

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

**İÇİNDEKİLER / TABLE OF CONTENTS**

Sayfa / Pages

**Araştırma Makaleleri / Research Articles**

Diş Hekimliği Fakültesi Öğrencilerinde Temporomandibular Eklem Disfonksiyonunun Prevalansı ve Anksiyete-Depresyon İlişkinin Değerlendirilmesi <i>Evaluation of the Prevalence of Temporomandibular Joint Dysfunction and Anxiety-Depression Relationship in Students of the Faculty of Dentistry</i> <b>Zeynep BAYRAMOĞLU, Zeynep GÜMRÜKÇÜ</b>	<b>124-130</b>
Efficacy of Thermoformable Vacuum Head Cushion on Set-up Accuracy in IIMRT of Head & Neck and Brain Tumors <i>Baş-Boyun ve Beyin Tümörü IMRT Uygulamasında Vakumlu Boyun Yastığı (VBY)'nin Set Up Doğruluğuna Katkısı</i> <b>E.Elif ÖZKAN, Alper ÖZSEVEN, Z.Arda KAYMAK</b>	<b>131-139</b>
Sjögren Sendromlu Hastalarda Aleksitimi ile Depresyon, Anksiyete ve Yaşam Kalitesi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi <i>Investigation of The Relationship Between Alexithymia And Depression, Anxiety and Quality of Life in Patients with Sjogren's Syndrome</i> <b>Sebahat Yaprak ÇETİN, Ayşe AYAN</b>	<b>140-146</b>
Evaluation of PD1 and PDL1 expressions in Squamous Cell Carcinoma and Lichen Planus <i>Derinin Skuamöz Hücreli Karsinomunda Ve Liken Planusta PDL-1, PD-1 Ekspresyonlarının Değerlendirilmesi</i> <b>Gamze ERKİLİNÇ, Onur ERTUNÇ, Mehmet KIRAN, Nermin KARAHAN, Havva Hilal AYVAZ ÇELİK, Dudu Dilek YAVUZ, Zümrüt Arda KAYMAK</b>	<b>147-157</b>
The Comparison of Whole Body Diffusion MRI with PET-CT in Cancer Diagnosis <i>Kanser Tanısında Tüm Vucut MR ile PET-CT Karşılaştırması</i> <b>Aykut Recep AKTAŞ, Rumeysa ELMAS ALKAN, Mehmet ÇALLIOĞLU</b>	<b>158-167</b>
Vertebra Fraktürlerinde Unilateral Perkütan Vertebroplasti Tedavisi ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi <i>Evaluation of Unilateral Percutaneous Vertebroplasty Treatment and Its Results in Vertebral Fractures: A Single Center Experience</i> <b>Turan KANDEMİR, Kemal ERTILAV, Zeki Serdar ATAİZİ</b>	<b>168-173</b>
Sabit Ortodontik Tedavi Gören Bireylerde Tekrarlayan Ağız Hijyeni Motivasyonunun Ağızın Farklı Bölgelerindeki Periodontal Dokuları Üzerine Etkisinin Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi <i>Comparative Evaluation of the Effect of Repetitive Oral Hygiene Motivation on Periodontal Tissues of Different Parts of Mouth in Individuals with Fixed Orthodontic Treatment</i> <b>Neslihan Ebru ŞENİŞİK, Selcan HASİPEK, Elif ALBAYRAK, Zuhal YETKİN AY</b>	<b>174-183</b>
In Silico ADME Screening and Evaluation of Antimicrobial and Antimycobacterial Activities of 3,5-Diphenyl Pyrazoline Derivatives <i>3,5 Difenil Pirazolin Türevlerinin İn Siliko ADME Taraması ve Antimikrobiyal ve Antimikobakteriyel Etkilerinin Değerlendirilmesi</i> <b>Begüm EVRANOS AKSÖZ, Fatma KAYNAK ONURDAĞ, Erkan AKSÖZ, Selda ÖZGEN ÖZGACAR</b>	<b>184-191</b>
Anti-Inflammatory and Antioxidant Effects of Dexpantenol on the Experimental Acute Respiratory Distress Model <i>Deneyisel Akut Respiratuar Distres Modelinde Dekspantenol'ün Anti-İnflamatuvar ve Antioksidan Etkilerinin Araştırılması</i> <b>Ecem ERSUNGUR, Ferhat ŞİRİNYILDIZ, Gökhan CESUR</b>	<b>192-199</b>
Kendi Kendine İlaç Kullanımı ve Sağlık İnanç Modeli İlişkisi <i>The Relationship Between Self-Medication Use and Health Belief Model</i> <b>Harun KIRILMAZ, Pelinsu Buket DOĞANYİĞİT</b>	<b>200-209</b>

Pankreatik Duktal Adenokarsinom Evrelemesi: Bilgisayarlı Tomografide Segmentasyon Yöntemi ile Ölçülen Tümör Hacmi ve Dansitesinin Histopatolojik Bulgular ile İlişkisi <i>Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Staging: The Relationship between Histopathological Findings and Computed Tomography Segmentation Method-Measured Tumor Volume and Density</i> <b>Şehnaz EVRİMLER, Gamze ERKİLİNÇ</b>	<b>210-218</b>
Türkiye’de Çalışan Fizyoterapistlerin ve Fizyoterapist Öğretim Elemanlarının Fizyoterapistlik Mesleğine karşı Tutumlarının Değerlendirilmesi <i>Assessment of the Attitudes of the Physiotherapist and Physiotherapist Academicians towards Physiotherapist Profession Who Work in Turkey</i> <b>Emel TAŞVURAN HORATA</b>	<b>219-226</b>
Investigation of The Stability of 177LuPSMA-I&T Prostate-specific Membrane Antigen İnhibitor Used in The Treatment of Castration Resistant Prostate Cancer <i>Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tedavisinde Kullanılan 177LuPSMA-I&amp;T'nin İnvitro Stabilitésinin İncelenmesi</i> <b>Aziz GÜLTEKİN, Ayşe UĞUR</b>	<b>227-232</b>

### Olgu Sunumları / Case Reports

Bipolar Bozukluk ve Parkinson Hastalığı Birlikteliğinde Farmakoterapi İkilemi: Bir Olgu Sunumu <i>Pharmacotherapy Dilemma in Bipolar Disorder and Parkinson's Disease Combination: A Case Report</i> <b>Bilal TANRITANIR</b>	<b>233-236</b>
Moebius Sendromlu Hastada Dental Tedavi: Olgu Sunumu <i>Dental Treatment in Patient with Moebius Syndrome: Case Report</i> <b>Merve CANDAN, Arife KAPTAN</b>	<b>237-240</b>

### Derlemeler / Reviews

Polikistik Over Sendromu ve Ağrlık Yönetimi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi <i>Investigation of the Relationship between Polycystic Ovary Syndrome and Weight Management</i> <b>Burcu Merve AKSU, Esra Tansu SARIYER</b>	<b>241-249</b>
Endodontik Tıp: Sistemik Hastalıkların Pulpal ve Periapikal Dokular ile İlişkisi <i>Endodontic Medicine: The Relation of Systemic Diseases with Pulpal and Periapical Tissues</i> <b>Jülide OCAK1, Ayşe Diljin KEÇECİ</b>	<b>250-260</b>

## Diş Hekimliği Fakültesi Öğrencilerinde Temporomandibular Eklem Disfonksiyonunun Prevalansı ve Anksiyete-Depresyon İlişkisinin Değerlendirilmesi Evaluation of the Prevalence of Temporomandibular Joint Dysfunction and Anxiety-Depression Relationship in Students of the Faculty of Dentistry

Zeynep BAYRAMOĞLU<sup>1</sup> , Zeynep GÜMRÜKÇÜ<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene cerrahisi A.D, Erzurum  
<sup>2</sup>Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D, RİZE

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı; Diş Hekimliği Fakültesi öğrencilerinin temporomandibular eklem disfonksiyonu (TMD) prevalansını ölçmek ve anksiyete ve depresyon ile ilişkisini değerlendirmektir. **Materyal-Metot:** Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi öğrencilerinden 244 kız, 194 erkek olmak üzere toplam 438 gönüllü öğrencinin Fonseca anketi yardımıyla temporomandibular eklem disfonksiyonu prevalansı değerlendirilmiştir. TMD olanlarda puanlarına göre Hafif (20-40 puan), Orta (45-65) ve Şiddetli TMD (70-100) olarak üçe sınıflandırılmıştır. Ayrıca bu öğrencilerde Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD) kullanılarak depresyon ve anksiyete riski belirlenmiş ve TMD ile depresyon ve anksiyete arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Verilerin analizinde SPSS (Statistical Package Program for Social Science) 23.0 programı yazılımı kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi için *p* değeri (*p*<0.05) olarak kabul edilmiştir. **Bulgular:** Ankete katılan öğrencilerin Fonseca anketine göre %72,3 'ünde herhangi bir düzeyde TMD prevalansı saptanmıştır. Erkek öğrencilerde TMD prevalansı %64,4 iken kız öğrencilerde %78,7 'dir. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeğine göre öğrencilerin %50,9'unun anksiyete açısından, %58,9'unun depresyon açısından risk altında olduğu belirlenmiştir. Şiddetli TMD skorları en yüksek 4. sınıfta görülürken, depresyon ve anksiyete riski en yüksek sınıfın da 4. sınıf olduğu belirlenmiştir. **Sonuç:** Elde edilen bulgular Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi öğrencilerinde yüksek oranda TMD, anksiyete ve depresyon prevalansı olduğunu göstermektedir. Yüksek TMD skoru olanlarda, yüksek depresyon ve anksiyete skorları bulunmuştur. Bu sonuç anksiyete ve depresyonun TMD ile pozitif ilişkili olduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Temporomandibular disfonksiyon sendromu, anksiyete, depresyon

Alınış / Received: 15.05.2020 Kabul / Accepted: 25.03.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 15.08.2021

### ABSTRACT

**Objective:** To measure the prevalence of temporomandibular joint dysfunction (TMD) and evaluate their relationship with anxiety and depression in students of the Faculty of Dentistry. **Material-Method:** The prevalence of TMD were appraised with the help of Fonseca questionnaire in a total of 438 volunteers, 244 girls and 194 boys from Ataturk University Faculty of Dentistry students. In addition, the risk of depression and anxiety was determined using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD), and the relationship between TMD and depression and anxiety was evaluated. SPSS (Statistical Package Program for Social Science) 23.0 software was used to analyze the data. The *p* value was accepted as (*p*<0.05) for the level of significance. **Results:** The prevalence of temporomandibular disorders (TMD) at any level was determined to be 72.3% of the students who participated in the questionnaire according to the Fonseca questionnaire. The prevalence of TMD in male students is 64.4% while it is 78.7% in female students. According to the Hospital Anxiety and Depression Scale, 50.9% of the students were at risk for anxiety and 58.9% were at risk for depression. While severe TMD scores were highest in 4th class, the highest risk of depression and anxiety was also determined in 4th class. **Conclusion:** The findings show that there is a high prevalence of TMD, anxiety and depression among the students of Ataturk University Faculty of Dentistry. High anxiety and depression scores were found in those with high TMD scores. This result shows that anxiety and depression are positively associated with TMD.

**Keywords:** Temporomandibular joint dysfunction syndrome, anxiety, depression



## 1. Giriş

Temporomandibular eklem (TME), insan vücudundaki en kompleks eklemlerden biri olup, ağız açma, kapama ve mandibulanın protrüzyon, retrüzyon ve lateral hareketlerinden sorumludur (1). Temporomandibular eklem disfonksiyonu (TMD) terimi, çiğneme kasları, TME ve ilişkili yapıların disfonksiyonunu kapsar (2).

TMD karmaşık bir hastalık olup en belirgin klinik semptomları; TME bölgesinde ve çiğneme kaslarının palpasyonunda ağrı, çene hareketlerinde eklemde ses, kulak ağrısı, kısıtlı ağız açıklığı ve baş ağrısıdır. Bu belirtiler tek başına veya birlikte de görülebilmektedir (2-5).

TMD'nin etiyolojisi multifaktoriyeldir; travma, maloklüzyon, brüksizm, psiko-sosyal etkenler, parafonksiyonel alışkanlıklar ve emosyonel stres etiyolojisinde yer almaktadır (3,6,7). Ancak bu etiyolojik faktörlerin etkileri hala tartışmalıdır ve tam olarak TMD'nin etiyolojisi netlik kazanmamıştır (8). Son yıllarda TMD etiyolojisinde en çok kabul gören model psikososyal modeldir (6,9-11). Emosyonel stres, anksiyete ve depresyonun kas hiperaktivitesini arttırdığını ve parafonksiyonel alışkanlıkların gelişimine sebep olduğunu öngören bu modelde, sonuç olarak kassal problemlerin, TME'de microtravmaların ve dejenerasyonların ortaya çıktığı öne sürülmektedir (12-14).

TMD hastalarının sağlıklı popülasyon içerisinde teşhisini koyabilmek ve şiddetini belirlemek amacıyla kullanılan indekslerden birisi de 'Fonseca Anamnestic Index (FAI)'dir. FAI; Fonseca tarafından oluşturulan, basit, anlaşılır, güvenilirliği ispat edilmiş 10 sorudan oluşan bir ankettir (15,16).

Bu çalışmada, Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi öğrencilerinde FAI kullanılarak TMD prevalans ve şiddetinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda bu öğrencilerde Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD) kullanılarak depresyon ve anksiyete riskinin belirlenmesi ve TMD ile depresyon ve anksiyete arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi öğrencileri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışma; 244 kız, 194 erkek olmak üzere toplam 438 gönüllü öğrenciyi kapsamaktadır. Gönüllülerden çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır. Formlar gönüllülere kapalı zarflar içerisinde dağıtılmış, aynı şekilde geri toplanmıştır.

Tablo 1. Fonseca anket soruları

*EVET BAZEN HAYIR*

1. Ağızınızı açarken zorluk çekiyor musunuz?
2. Alt çenenizi sağa-sola kaydırırken zorluk çekiyor musunuz?
3. Çiğneme esnasında kaslarınızda yorgunluk/ağrı oluyor mu?
4. Sık sık baş ağrınız olur mu?
5. Ense ağrınız veya boyun tutulmanız oluyor mu?
6. Kulak veya temporomandibular eklem ağrınız oluyor mu?
7. Çiğneme veya ağız açma sırasında TME'den herhangi bir klik sesi duyduğunuz oldu mu?
8. Diş sıkma veya gıcırdatma alışkanlığınız var mı?
9. Dişerinizin düzgün kapanmadığını hissediyor musunuz?
10. Kendinizi gergin (asabi) biri olarak görür müsünüz?

Çalışmamız, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2019/6-25).

Çalışmaya katılan bireylere TME bölgesinde, kulak ve çiğneme kaslarında ağrıyı, parafonksiyonel alışkanlıkları, çenenin hareket kısıtlılığını, başağrısını, eklem sesini ve emosyonel stresi değerlendiren Fonseca'nın 10 soruluk anketi uygulanmıştır (Tablo 1). Gönüllü öğrencilerden her soruya 'Evet (10 puan)', 'Hayır (0 puan)' ve 'Bazen (5 puan)' cevaplarından sadece birini vermeleri istenmiştir. Toplanan puanlara göre 15 puan eşik değer olup, altında kalanlarda 'TMD Yok', üstünde olanlarda 'TMD Var' diye sınıflandırılmıştır. TMD olanlarda puanlarına göre Hafif (20-40 puan), Orta (45-65) ve Şiddetli TMD (70-100) olarak üçe sınıflandırılmıştır.

Tablo 2. Sınıf ile TMD Gruplarının İlişkisi

		Sınıf					Toplam	Ki Kare	p				
		1	2	3	4	5							
TMD	Yok	Sayı	29	28	30	21	13	121	36,900	0,000*			
		Yüzde	33,7	31,5	28,8	24,7	17,6	27,6					
	Hafif	Sayı	41	49	49	30	34	203					
		Yüzde	47,7	55,1	47,1	35,3	45,9	46,3					
	Orta	Sayı	13	9	22	19	21	84					
		Yüzde	15,1	10,1	21,2	22,4	28,4	19,2					
	Şiddetli	Sayı	3	3	3	15	6	30					
		Yüzde	3,5	3,4	2,9	17,6	8,1	6,8					
	Toplam		Sayı	86	89	104	85	74			438		
			Yüzde	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0			100,0		

\*:p<0,05 (İstatistiksel olarak anlamlı)

Ayrıca katılımcılara, anksiyete ve depresyon riskini belirlemek amacıyla 1983 yılında Zigmond ve Snaith (17) tarafından geliştirilen, sağlıklı popülasyonda da güvenilirliği ispat edilmiş Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD) uygulanmıştır (18,19). HAD ölçeğinin Türkçe'ye çevrilmesi ve geçerlilik çalışması 1997 yılında Aydemir ve ark. (18) tarafından yapılmıştır. Ölçek 14 sorudan oluşmakta olup 7'si anksiyete, 7'si depresyon riskini değerlendirmektedir. Sorulara verilen cevaplar 0-3 arası puanlanır ve dörtlü Likert biçimindedir. Depresyon için alt ölçek 7, anksiyete için alt ölçek 10 puan olarak saptanmıştır (18). Bu puanların üzerinde alanlar risk altında olarak değerlendirilmektedir.

Verilerin analizinde SPSS (Statistical Package Program for Social Science) 23.0 programı yazılımı kullanılmıştır. İki bağımsız sayısal arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayısı ile yorumlanmıştır. İki'den fazla bağımsız grup arasındaki farklılıklar Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ile incelenmiştir. Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) sonucunda farklılık çıkması durumunda farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. İki bağımsız kategorik değişken arasındaki ilişki Ki Kare analizi ile incelenmiştir. Ki Kare analizinin beklenen değer varsayımı sağlanmadığı durumlarda Fisher's Exact Test ile yorumlanmıştır. Anlamlılık düzeyi için p değeri (p<0.05) olarak kabul edilmiştir.

### 3. Bulgular

Yapılan ankete 244 kız, 194 erkek olmak üzere toplam 438 öğrenci katılmıştır. Katılımcıların yaş ortalaması 20,92±1,639 olarak bulunmuştur. Katılımcıların %72,3 'ünde Fonseca anketine göre herhangi bir düzeyde eklem problemi saptanmıştır. Erkek öğrencilerde TMD prevalansı %64,4 iken kız öğrencilerde %78,7 'dir. Kız öğrencilerde TMD prevalansı istatistiksel olarak anlamlı derecede erkek öğrencilerden yüksektir (p<0,05). TMD sınıflamasına göre ise katılımcıların %46,3'ünde hafif, %19,2'sinde orta ve %6,8'inde ise şiddetli TMD vardır. Sınıflar ile TMD grupları arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır (p<0,05). 4.sınıflarda TMD şiddetli olanların oranı (%17,6), 1.sınıflarda (%3,5), 2.sınıflarda (%3,4) ve 3.sınıflarda (%2,9) TMD şiddetli olanların oranından anlamlı derecede daha fazladır (Tablo 2).

TMD skorları sınıflara göre değerlendirildiğinde sınıflar arasında TMD skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,05). Buna göre 1,2 ve 3.sınıfların TMD skorları, 4.ve 5.sınıflardan anlamlı derecede daha düşüktür. 4.sınıfların ortalama TMD skoru 38,00 iken, 5.sınıfların ortalama TMD skoru 38,78'dir. Tüm skorlar Tablo 3' de verilmiştir (Tablo 3).



Tablo 3. Sınıflara Göre Skorların İncelenmesi

		Sayı	Ortalama	Standart Sapma	F	p	Fark (Tukey)
TMD SKOR	1. Sınıf	86	27,38	17,502	7,344	0,000*	1-4,5 2-4,5 3-4,5
	2. Sınıf	89	26,74	16,823			
	3. Sınıf	104	30,05	17,045			
	4. Sınıf	85	38,00	23,225			
	5. Sınıf	74	38,78	22,858			
ANKSİYETE SKOR	1. Sınıf	86	8,40	3,337	6,763	0,000*	1-3,4,5
	2. Sınıf	89	9,64	4,503			
	3. Sınıf	104	10,24	4,184			
	4. Sınıf	85	10,93	3,951			
	5. Sınıf	74	11,38	4,312			
DEPRESYON SKOR	1. Sınıf	86	6,27	3,936	5,739	0,000*	1-4,5
	2. Sınıf	89	7,43	3,627			
	3. Sınıf	104	7,49	3,819			
	4. Sınıf	85	8,45	3,660			
	5. Sınıf	74	8,95	4,521			

F: Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) \*:p<0,05 (İstatistiksel olarak anlamlı) Fark (Tukey) sütununda farklılığın hangi gruptan kaynaklandığı gösterilmiştir. "-" den öncekiler ve sonrakiler birbirinden farklıdır.

Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeğine göre katılımcıların %49,1'inin anksiyete skoru <10 iken, %50,9'unun ise  $\geq 10$  olduğu görülmektedir. Dış hekimliği öğrencilerinin %50,9'u anksiyete açısından risk altındadır. Cinsiyet ile anksiyete arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (p<0,05). Kız öğrencilerin %55,7'si anksiyete açısından risk altındayken, erkek öğrencilerin %44,8'i risk altındadır. Sınıf ile anksiyete arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (p<0,05). Buna göre anksiyete riski en yüksek sınıf 4. Sınıf iken, 1.sınıflarda anksiyete  $\geq 10$  olanların oranı (%32,6); 3.sınıflarda (%54,8), 4.sınıflarda (%62,4) ve 5.sınıflarda (%62,2) anksiyete  $\geq 10$  olanların oranından anlamlı derecede daha azdır (Tablo 4).

Tablo 4. Sınıf ile Anksiyete Gruplarının İlişkisi

		Sınıf					Toplam	Ki Kare	p	
		1	2	3	4	5				
Anksiyete	<10	Sayı	58	50	47	32	28	215	22,214	0,000*
		Yüzde	67,4%	56,2%	45,2%	37,6%	37,8%	49,1%		
	$\geq 10$	Sayı	28	39	57	53	46	223		
		Yüzde	32,6%	43,8%	54,8%	62,4%	62,2%	50,9%		
Toplam	Sayı	86	89	104	85	74	438			
	Yüzde	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0			

\*:p<0,05 (İstatistiksel olarak anlamlı)

Katılımcıların %41,1'inin depresyon skoru <7 iken, %58,9'unun ise  $\geq 7$  olduğu görülmektedir. Dış hekimliği öğrencilerinin %58,9'unun depresyon açısından risk altında olduğu belirlenmiştir. Cinsiyet ile depresyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır (p>0,05). Sınıf ile depresyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (p<0,05). Depresyon riski en yüksek sınıf 4. sınıf iken; 1.sınıflarda depresyon  $\geq 7$  olanların oranı (%45,3), 4.sınıflarda (%67,1) depresyon  $\geq 7$  olanların oranından anlamlı derecede daha azdır (Tablo 5).

Şiddetli TMD skorları en yüksek 4. sınıfta görülürken, depresyon ve anksiyete riski en yüksek sınıfın da 4. sınıf olduğu belirlenmiştir. TMD skorları ile depresyon ve anksiyete skorları arasında orta düzeyde pozitif ilişkiler bulunmaktadır. Anksiyete skorları ile depresyon skorları arasında da orta düzeyde pozitif ilişki bulunmaktadır.

Tablo 5. Sınıf ile Depresyon Gruplarının İlişkisi

		Sınıf					Toplam	Ki Kare	p	
		1	2	3	4	5				
Depresyon	<7	Sayı	47	37	42	28	26	180	9,979	0,041*
		Yüzde	54,7%	41,6%	40,4%	32,9%	35,1%	41,1%		
	≥7	Sayı	39	52	62	57	48	258		
		Yüzde	45,3%	58,4%	59,6%	67,1%	64,9%	58,9%		
Toplam	Sayı	86	89	104	85	74	438			
	Yüzde	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0			

\*:p<0,05 (İstatistiksel olarak anlamlı)

#### 4. Tartışma

Bu çalışmada dış hekimliği fakültesi öğrencilerinde TMD prevalansı ve şiddeti incelenmiş, ayrıca TMD ile anksiyete ve depresyon ilişkisi de değerlendirilmiştir.

TMD şiddet ve prevalansını değerlendirmede kullanılan Fonseca anketi kolay uygulanabilirliği, düşük maliyeti ve kısa zamanda etkili veri sağlaması gibi avantajlara sahiptir (20,21). Daha önce TMD prevalansı ile alakalı birçok çalışmada bu anket tercih edilmiştir (15,21-23).

Bu çalışmada Fonseca anketine göre 438 öğrencinin %27,6'sında TMD yok iken; %72,4'ünde TMD olup, %46,3'ünde hafif, %19,2'sinde orta ve %6,8'inde ise şiddetli TMD vardır. Türken ve arkadaşlarının (24) 172 dış hekimliği öğrencisinde yaptıkları çalışmada TMD olmayan öğrenci oranı %21,35 iken TMD oranı %79,65 bulunmuştur. TMD olanların ise %51,74'ünde hafif, %21,51'inde orta ve %6,39'unda şiddetli TMD bulunmuştur. Ayalı ve Ramoğlu'nun (25) Kıbrıs'ta yaptıkları çalışmada 409 öğrencinin %56,5'unda, Özdiç ve arkadaşlarının (26) üniversite öğrencileriyle yaptıkları çalışmada 212 öğrencinin %60,5'unda herhangi bir düzeyde TMD tespit edilmiştir.

Cinsiyet ile TMD arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Buna göre kızlarda TMD görülme oranı (%78,7), erkeklerden (%64,4) anlamlı derecede daha fazladır. Fonseca anketi ile yapılan benzer çalışmalarda kızlarda TMD görülme oranı erkeklerden fazla bulunmuştur (8,24-26). Zaten literatürde TMD prevalansının kızlarda daha fazla olduğu rapor edilmiştir (3,8,27). Emosyonel stres ve hormonal dengenin temel sebepler olduğu düşünülmektedir (6,8).

Literatürde TMD'nin etiolojisinde emosyonel stresden bahsedilmektedir (9-11) ancak TMD ile depresyon ve anksiyete arasındaki ilişkiyi değerlendiren az çalışma mevcuttur (8,10,21). Karibe ve ark. (27) Japon adolesanlarda, TMD ile anksiyete arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada TMD ile anksiyete arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Beş farklı Doğu Asya üniversitesinde yapılan başka bir çalışmada, TMD olan grupta anksiyete, depresyon ve stres, TMD olmayan gruba göre anlamlı derecede fazla bulunmuştur (28). Yapılan diğer çalışmalarda da TMD semptomları ile depresyon ve anksiyete arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (10,11,29). Stresin kronik kassal hiperaktiviteyi arttırdığı ve buna bağlı temporomandibular eklem ve ilişkili yapılara zarar verdiği aynı zamanda parafonksiyonel alışkanlıklara yol açtığı düşünülmektedir (3,8,27). Bu çalışmada da TMD ile depresyon ve anksiyete arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Şiddetli TMD en fazla 4.sınıf öğrencilerinde görülürken, depresyon ve anksiyete açısından risk de en fazla 4.sınıf öğrencilerinde saptanmıştır. Genel skor toplamına bakıldığında ise en yüksek TMD skoru 5.sınıf öğrencilerinde, yine en yüksek depresyon ve anksiyete skorları 5.sınıf öğrencilerinde bulunmuştur. Bu sonuçlar TMD ile depresyon ve anksiyete arasındaki pozitif ilişkiyi göstermektedir. Ayrıca bu sonuçlara göre öğrencilerin klinik eğitimlerinin başlamasıyla streslerinin arttığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada her sınıfta ankete katılan öğrenci sayısı farklı olup, cinsiyet bakımından da eşit bir dağılım olmamıştır. Bundan sonraki yapılan çalışmalarda, sınıflarda sayı ve cinsiyet bakımından eşit sayıda öğrenci ile çalışılmasının daha iyi sonuçlar vereceği düşünülmektedir.

#### 5. Sonuç

Bu çalışma Dış Hekimliği Fakültesi öğrencilerinde yüksek oranda TMD, anksiyete ve depresyon prevalansı olduğunu ve anksiyete ve depresyonun TMD ile pozitif ilişkili olduğunu göstermektedir. Özellikle 4. ve 5.sınıf öğrencilerinde tüm skorların yüksek ve pozitif ilişkili çıkması, öğrencilerin klinik eğitimlerinin başlamasıyla yoğun tempolarının ve streslerinin artmasıyla açıklanabilir. Ayrıca 4. ve 5. sınıf öğrencilerine daha detaylı klinik ve radyolojik TME muayenelerinin yapılması ve psikiyatri konsültasyonları düşünülebilir.

## Kaynakça

- [1] Augusto VG, Perina KCB, Penha DSG, Dos Santos DC, Oliveira VA. Temporomandibular dysfunction, stress and common mental disorder in university students. *Acta Ortop Bras* 2016;24(6):330-333.
- [2] Magalhães BG, Freitas JLM, Barbosa ACDS, Gueiros MCSN, Gomes SGF, Rosenblatt A, et al. Temporomandibular disorder: otologic implications and its relationship to sleep bruxism. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018; 84(5):614-619.
- [3] Rajan R, Sun YM. Reevaluating Antidepressant Selection in Patients with Bruxism and Temporomandibular Joint Disorder. *Journal of Psychiatric Practice* 2017;23(3): 173-179.
- [4] Martins WR, Blasczyk JC, Aparecida Furlan de Oliveira M, Lagôa Gonçalves KF, Bonini-Rocha AC, Dugailly PM, et al. Efficacy of musculoskeletal manual approach in the treatment of temporomandibular joint disorder: A systematic review with meta-analysis. *Manual Therapy* 2016; 21: 10-17.
- [5] Hilgenberg PB, Saldanha AD, Cunha CO, Rubo JH, Conti PC. Temporomandibular disorders, otologic symptoms and depression levels in tinnitus patients. *J Oral Rehabil* 2012; 39(4):239-244.
- [6] Monteiro DR, Zuim PRJ, Pesqueira AA, Ribeiro PP, Garcia AR. Relationship between anxiety and chronic orofacial pain of Temporomandibular Disorder in a group of university students. *J Prosthodont Res* 2011; 55(3):154-158.
- [7] Bagis B, Aydogan Ayaz E, Turgut S, Durkan R, Özcan M. Gender Difference in Prevalence of Signs and Symptoms of Temporomandibular Joint Disorders: A Retrospective Study on 243 Consecutive Patients. *Int J Med Sci* 2012; 9:539-44.
- [8] Paulino MR, Moreira VG, Lemos GA, Silva P, Bonan P, Batista A. Prevalence of signs and symptoms of temporomandibular disorders in college preparatory students: associations with emotional factors, parafunctional habits, and impact on quality of life. *Cien Saude Colet* 2018; 23(1): 173-186.
- [9] McMillan AS, Wong MCM, Lee LTK, Yeun RWK. Depression and diffuse physical symptoms in Southern Chinese with Temporomandibular Disorders. *J Oral Rehabil* 2009; 36(6):403-407.
- [10] Giannakopoulos NN, Keller L, Rammelsberg P, Kronmüller KT, Schmitter M. Anxiety and depression in patients with chronic temporomandibular pain and in controls. *J Dent* 2010 ; 38(5):369-376.
- [11] Fernandes G, Gonçalves DA, De Siqueira JT, Camparis CM. Painful temporomandibular disorders, self-reported tinnitus, and depression are highly associated. *Arq Neuropsiquiatr* 2013; 71(12):943-947.
- [12] Winocur E, Gavish A, Finkelshtein T, Halachmi M, Gazit E. Oral habits among adolescent girls and their association with symptoms of temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil* 2001; 28(7):624-629.
- [13] Carvalho LPM, Piva MR, Santos TS, Ribeiro CF, Araújo CRF, Souza LB. Estadiamento clínico da disfunção temporomandibular: estudo de 30 casos. *Odontol Clín- Cient* 2008; 7(1):47-52.
- [14] Medeiros SP, Batista AUD, Forte FDS. Prevalência de sintomas de disfunção temporomandibular e hábitos parafuncionais em estudantes universitários. *RGO* 2011; 59(2):201-208.
- [15] Topuz MF, Oghan F, Ceyhan A, Ozkan Y, Erdogan O, Musmul A, et al. Assessment of the severity of temporomandibular disorders in females: Validity and reliability of the Fonseca anamnestic index. *CRANIO*® 2020 1;1-4.
- [16] Kaynak BA, Taş S, Salkın Y. The accuracy and reliability of the Turkish version of the Fonseca anamnestic index in temporomandibular disorders. *Cranio* 2020 25:1-6.
- [17] Zigmond AS, Snaith PR. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361-70.
- [18] Aydemir Ö, Güvenir T, Kuey L, Kültür S. Validity and reliability of Turkish version of Hospital Anxiety and Depression Scale. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1997, 8(4), 280-287.
- [19] Küçükkelçi DT. Hastane Anksiyete Ve Depresyon Ölçeği (HADS) Üzerine Bir Çalışma. *Yaşam Becerileri Psikoloji Dergisi* 2019; 3(5), 85-91.
- [20] Pedroni CR, De Oliveira AS, Guaratini MI. Prevalance study of signs and symptoms of temporomandibular disorders in university students. *J Oral Rehabil* 2003;30:283-289.
- [21] Natu VP, Yap AU, Su MH, Irfan Ali NM, Ansari A. Temporomandibular disorder symptoms and their association with quality of life, emotional states and sleep quality in South-East Asian youths. *J Oral Rehabil* 2018; 45:756-763.
- [22] Oliveira LK, Almeida Gde A, Lelis ER, Tavares M, Fernandes Neto AJ. Temporomandibular disorder and anxiety, quality of sleep, and quality of life in nursing professionals. *Braz Oral Res* 2015; 29:1-7.
- [23] Habib SR, Al Rifaiy MQ, Awan KH, Alsaif A, Alshalan A, Altokais Y. Prevalence and severity of temporomandibular disorders among university students in Riyadh. *Saudi Dent J* 2015; 27:125-130.

- [24] Türken R, Büyük SK, Yaşa Y. Diş Hekimliği Fakültesi Öğrencilerinde Temporomandibular Eklem Rahatsızlıklarının ve Ağız Sağlığı Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi. ACU Sağlık Bil Derg 2018.
- [25] Ayalı A, Ramoğlu S. Kuzey Kıbrıs'ta Diş Hekimliği Fakültesi Öğrencilerinde Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu'nun Prevalansı ve Şiddetinin Araştırılması. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg 2014;24(3):367-372.
- [26] Ozdinc SP, Ata HM, Selçuk H, Can HB, Sermenli N, Turan FN. (2018). Temporomandibular joint disorder determined by Fonseca anamnestic index and associated factors in 18- to 27-year-old university students. Cranio 2018; 8:1-6.
- [27] Karibe H, Shimazu K, Okamoto A, Kawakami T, Kato Y, Warita-Naoi S. Prevalence and association of self-reported anxiety, pain, and oral parafunctional habits with temporomandibular disorders in Japanese children and adolescents: a cross-sectional survey. BMC Oral Health 2015; 15:8.
- [28] Xia WD, Fu KY, Lu WX, Zhao CM, Yang HY, Ye ZX. The prevalence of temporomandibular disorder symptoms in 898 university students and its relationship with psychological distress and sleep quality. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi 2016; 51: 521- 525.
- [29] Minghelli B, Morgado M, Caro T. Association of temporomandibular disorder symptoms with anxiety and depression in Portuguese college students. J Oral Sci 2014; 56(2):127-133.

## Baş-Boyun ve Beyin Tümörü IMRT Uygulamasında Vakumlu Boyun Yastığı (VBY)'nin Set Up Doğruluğuna Katkısı

### Efficacy of Thermoformable Vacuum Head Cushion on Set-up Accuracy in IMRT of Head & Neck and Brain Tumors

E.Elif ÖZKAN<sup>1</sup>, Alper ÖZSEVEN<sup>1</sup>, Z.Arda KAYMAK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Suleyman Demirel University, Department of Radiation Oncology /Isparta

## Ö Z E T

**Amaç:** Baş-boyun ve beyin tümörlerinde uygulanacak lokal radyoterapi sırasında eşlik eden kritik normal dokulara verilebilecek zararın en aza indirilmesi açısından özel planlama tekniklerine ve ideal sabitleme ekipmanlarına gerek duyulmaktadır. Çalışmamızda baş-boyun ve beyin tümörü tanısı ile radyoterapi uygulanan hastalarda ek sabitleme ekipmanı olarak kullandığımız Vakumlu Boyun Yastığı (VBY)'nin etkinliğinin tedavi süresince alınan haftalık port filmleri ile değerlendirilmesi amaçlandı. **Materyal Metod:** Kliniğimizde baş-boyun veya beyin tümörü tanısıyla uygulanan küratif/adjuvan radyoterapi sırasında VBY kullanılan ve kullanılmayan 10 hastanın haftalık portları VBY kullanılan (Grup A) ve kullanılmayan (Grup B) olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Her hastanın 7 port görüntüsünde longitudinal, lateral ve vertikal eksenindeki verisinin set-up değerlerine göre farkları mutlak değer olarak kaydedildi. Her iki gruptaki kaydırma değerleri ve >4mm kaydırma yüzdeleri değerlendirildi. **Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen toplam 20 hastanın tanıları 14 nazofarenks, 2 GBM, 2 dil, 1 larenks, 1 sert damak tümörü şeklinde idi. Her iki grup kaydırma miktarları açısından değerlendirildiğinde vertikal ve longitudinal eksenindeki kaydırma düzeylerinin VBY kullanılan hastalarda anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı (sırasıyla p:0,039 ve p:0,002). Hastalarda  $\geq 4$ mm düzeyindeki kayma oranları da yine vertikal ve longitudinal ekseninde VBY kullanılan hastalarda anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı (sırasıyla p:0,023 ve p:<0001). Her iki gruptaki fark oranları ve p değerleri Tablo 1 de gösterilmiştir. **Sonuç:** Hastalarımızda ek sabitleme ekipmanı olarak VBY kullanımının standart yastık kullanımına göre istatistiksel anlamlı oranda daha yüksek kaydırma değerleri ve daha fazla  $\geq 4$ mm kaydırma yüzdesine neden olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak baş-boyun ve beyin tümörü radyoterapisinde VBY kullanımının immobilizasyona katkısı gösterilememiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Vakumlu Boyun Yastığı, pozisyonlama güvenilirliği, baş boyun kanseri, IMRT

Alınış / Received: 14.10.2020 Kabul / Accepted: 25.11.2020 Online Yayınlanma / Published Online: 15.08.2021

## ABSTRACT

**Objective:** An effective immobilization is warranted to minimize set up deviations while treating head & neck (HN) and brain tumors with intensity modulated radiotherapy (IMRT). In this study we evaluated the effectiveness of thermoformable vacuum head cushion (TVHC) on immobilization of these patients via weekly electronic digital port films (EDPF). **Material and Method:** Twenty patients treated with IMRT for HN and Brain tumors were enrolled in the study. TVHC supporting the head and neck region (n:10) in Group A and thermoplastic mask with additional standard plastic head rest (n:10) in Group B were used for immobilization. Weekly EDPF images were obtained on the linear accelerator. Set-up displacements in latero-medial, anteroposterior and cranio-caudal directions in these images were compared with variation data of first treatment. **Results:** When each group was analyzed in terms of deviations in all 3 directions, deviations calculated in anteroposterior and craniocaudal directions were significantly higher for TVHC group (p:0.039 and p:0.002 respectively). Deviations  $\geq 4$ mm in all three directions were also analyzed and similarly, higher rates of  $\geq 4$ mm deviations were recorded for TVHC group in anteroposterior and craniocaudal directions (p:0.023 and p:<0.001 respectively) which of both were also statistically significant. **Conclusion:** We found that TVHC utilization in HN and brain IMRT for immobilization leads to significantly higher set-up deviations so future investigations with larger patient populations and evaluating set up accuracy via more sensitive alignments are needed to suggest TVHC for utilization in daily clinical practice.

**Keywords:** Thermoformable vacuum head cushion, positioning accuracy, head and neck cancer, IMRT



## 1. INTRODUCTION

Radiotherapy (RT) is an essential component of the treatment algorithm in Head & Neck (HN) tumors and brain tumors. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) enables delivering highly conformal radiation to the target volumes while minimizing the dose expired to nearby normal tissues and critical organs (1, 2). However, this highly conformal treatment warrants a meticulous immobilization and delicately reproducible positioning for accuracy of each fraction. Especially for HN and brain tumor radiotherapy, this is a major issue of the treatment planning due to sophisticated anatomical allocation of the region and proximity of critical organs and normal tissues to target volume. Therefore, ideal immobilization devices are necessary to keep any possible radiation damage in reasonable levels. Thermoplastic masks are commonly used in clinical practice for immobilization of HN patients (3). Additionally, electronic portal images (EPI) are seen during treatment process for evaluation of positioning accuracy. Plastic head-rest, thermoformable vacuum head cushion (TVHC) or bite blocks may also be added according to the patient's anatomical needs, location of primary tumor and treatment intent. During classical set up alignment procedure, the lasers are aligned to laser marks on the mask which is drawn in simulation CT and a portal image is taken to evaluate treatment field accuracy. For portal imaging megavolt (MV) X-rays (4-8); or (kV) X-rays (9) can be used. With the presentation of complex and effective immobilization devices and accessories each radiation oncology clinic developed specified immobilization strategies and RT techniques individualized for specific patients based on their availabilities (10-12).

The necessity of imaging for satisfactory immobilization even in image guided treatment is reported in a study by Zeidan et al. (13) which they found three-dimensional (3D) setup errors of at least 5mm in 11% of H&N patients. Poor contrast resolution is the major handicap of MV portal imaging while it is two-dimensional (2D) projection technique (14). When compared to MV images kV radiographs were found more qualitative (9).

In many clinics, in-room systems, capable of both 2DkV radiographic imaging and 3DkV cone beam CT (CBCT) are in utilization. In daily routine, 2DkV images are easily acquired and gives much less dose compared to CBCT. However, as volumetric CT images provide a more delicate vision allowing to identify both bony structures and soft tissues, and provides a more accurate evaluation of (3D) and rotational set up errors it becomes a better practice for IGRT especially for prostate and lung cancer (15,16). Superiority of 3D approach with CBCT also in set up verification of HN patients is shown by previous literature (17,18).

Three main causes of set up errors are defined as (1) the systematic difference in the immobilization device between the simulation and treatment; (2) the random setup errors between treatment fractions (3) progressing variations as tumor shrinkage or weight loss during treatment (14,17,19).

All these above mentioned set up error causes, especially while performing highly conformal radiation such as IMRT, creating steep dose gradients in the treatment field boundaries, even in case of minimal deviation in dose distribution dramatic dosimetric changes may occur. Consequentially, this will eventuate with a geometric miss of the target leading to treatment failure or unacceptable complications due to high dose expired to critical organs (20).

In this study we evaluated the effectiveness of thermoformable vacuum head cushion we used as an additional immobilization device in these patients via weekly electronic digital port films (EDPF) in patients who underwent radiotherapy for HN or brain tumors.

## 2. MATERIALS and METHOD

The study was approved by the Scientific Research Ethics Committee of Medical Faculty of University (protocol code, 2020/40). All procedures performed in terms of the ethical standards of the institutional research committee in alliance with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments. Informed consent was waived owing to the retrospective nature of the study.

**Table 1.** Comparison of groups in terms of RT treatment characteristics, gender and primer cancer site

		Group A (TVHC†)	Group B (SHR‡)	p value
Gender	Female	3	6	0.370
	Male	7	4	
Primary	Nasopharynx	3	7	0.079
	Brain	2	0	
	Tongue	2	1	
	Larynx	2	2	
	Hard palate	1	0	
PTV§ high risk		70Gy(60-70Gy)	70Gy (all)	<b>0.030</b>
PTV low risk		54Gy(46-60Gy)	54Gy (50-60Gy)	0.625
SIB¶	Yes	7	10	0.211
	No	3	0	
IMRT fields	5-field	1	0	0.217
	7-field	9	8	
	9-field	0	2	
Number of Fractions	30 frx	2	0	<b>0.006</b>
	33 frx	7	2	
	35 frx	1	8	
Set-up time (min)		12.5 (7-29)	10.5 (7-37)	0.290
Treatment time (min)		3.22 (1.79-4.13)	2.81 (2.40-3.66)	0.761

†TVHC: Thermoformable Vacuum Head Cushion,

‡SHR: Standard head rest

§PTV: planning target volume,

¶SIB: Simultaneous Integrated Boost, frx: fraction.

Statistically significant p-values are in bold.

†, ‡, §, ¶

Twenty patients treated with curative or adjuvant RT for HN and brain tumors from December 2018 to October 2019 were enrolled in the study. Two types of immobilization systems we used for IMRT of HN and brain tumor treatment in our department are: (1) patient supine positioned lying with TVHC under head and neck with thermoplastic mask (The implementation of TVHC on standard head rest and a set up view are shown in Figures 1-3); (2) patient supine positioned lying on plastic standard head rest (SHR) and base plate with thermoplastic mask immobilizing the skull (Fig. 4). Ten patients were treated with TVHC supporting the head and neck region (TVHC/Group A), and SHR (SHR/ Group B) was used in treatment of remaining 10 patients for immobilization.

### **Treatment Planning**

All patients were scanned in a supine position with radiotherapy head & neck thermoplastic mask, which is used for immobilization equipment. CT images were obtained with a 2.5-mm slice thickness for head & neck region, which covers the total cranium and neck of the body, using CT scanner (General Electric Medical Systems, Brightspeed). Treatment plans were created using the Eclipse treatment planning system on Varian DBX linear accelerator. Anisotropic Analytical Algorithm (AAA) dose calculation algorithm was used in the radiotherapy treatment planning process. Sliding Window Intensity Modulated Radiation Therapy (SW-IMRT) treatment plans for all patients were performed with equal-spaced multiple fields using 6 MV x-rays.

All the treatment plans were performed by the same two medical physicist. In each fraction of the treatment, the patients of each group were positioned in the treatment couch using their respective immobilization equipment. Megavoltage electronic portal imaging device (EPID, Varian Medical Systems, Palo Alto) were used to determine the position accuracy of patients with the help of matching anatomical bony structures. At least one anterior-posterior (AP PORT) and lateral sided (LAT PORT) portal images taken for each patient in order to verify the accurateness of geometric position before treatment. During each imaging session, the patients were scanned with 6 MV x-rays with a field size of 20x20 cm<sup>2</sup>. After each imaging process, the acquired images were registered and matched with reference image which is originated from simulation CT. The registration and matching the fused images were carried out by physician and medical physicist.

**Table 2.** Comparisons of the deviations in ports for the groups with and without TVHC

	Group A (TVHC <sup>†</sup> )	Group B (SHR <sup>‡</sup> )	p value
Vertical deviation (median, range)	1 mm (0-6)	1 mm (0-3)	<b>0,039</b>
Longitudinal deviation (median, range)	2,5mm (0-8)	2 mm (0-6)	<b>0,002</b>
Lateral deviation (median, range)	2mm (0-7)	2 mm (0-5)	0,568
Number of ports with vertical deviation >4 mm	5 (7,1%)	0	<b>0,023</b>
Number of ports with longitudinal deviation >4 mm	28(40%)	9 (12,9%)	<b>&lt;0,001</b>
Number of ports with lateral deviation >4 mm	11 (15,7%)	7 (10%)	0,313

<sup>†</sup>TVHC: Thermoformable Vacuum Head Cushion,

<sup>‡</sup>SHR: Standard head rest

### Statistical Analysis

Set-up displacements in latero-medial, anteroposterior and cranio-caudal directions in all these 7 weekly images of each patient taken during whole treatment course were recorded and compared with variation data of first treatment which were accepted as basal absolute values.

Differences between the variation data in each group were compared with Mann-Whitney U test. The percent of variation > 4mm in each group was compared with chi-square analysis. All the statistical analysis were performed by the Statistical Package for the Social Sciences software program version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and a p-value of less than 0.05 was considered to show a statistically significant result.

## 3.RESULTS

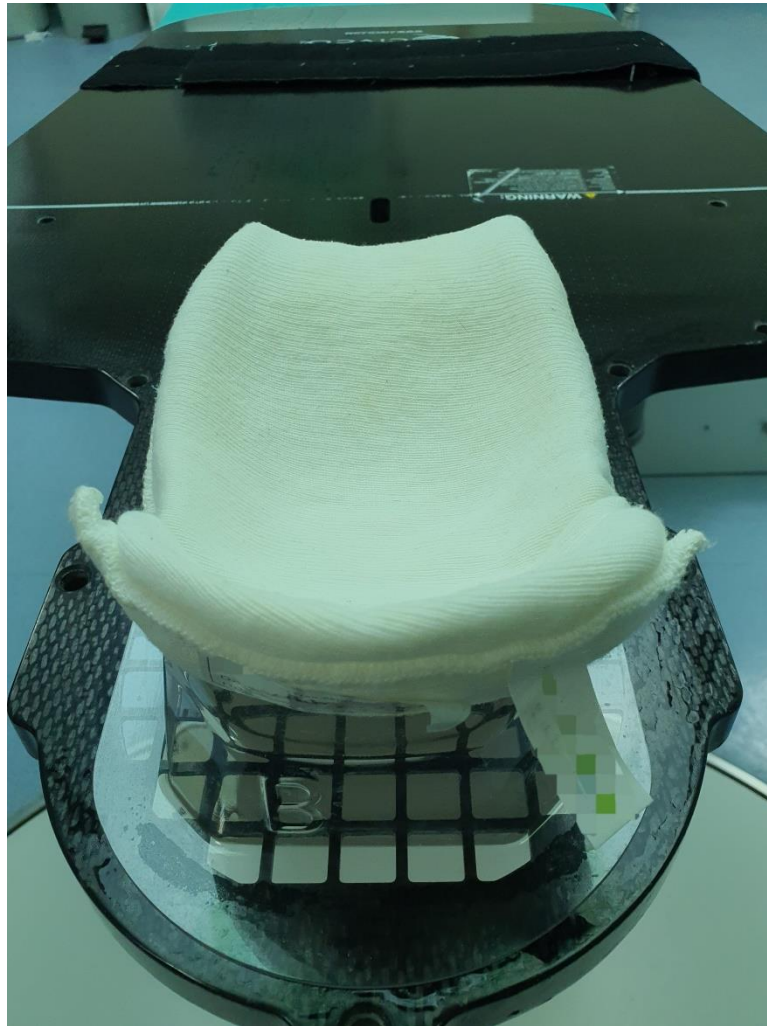
Among the 20 patients enrolled, 10, 2, 4 and 4 were treated for nasopharynx, high grade glioma, oral cavity and larynx, respectively. All patients were treated with IMRT, however simultaneous integrated boost (SIB) was used for 17 of the patients where dose was escalated with a phase II boost in remaining 3 patients.

The median fraction number of patients was 33 (30-35); the median setup time was recorded as 11 minutes (7-37 minutes), and the median treatment time was 2.98 minutes (1.79-4.13 minutes). The median set up and treatment times for both groups with comparison are shown in table 2. The gender, diagnosis, and RT treatment characteristics of the patients with and without TVHC are compared in Table 1. The differences between group A and B were not statistically significant except PTV high-risk dose and fraction number (p=0.030 and 0.006 respectively).

A total of 140 port images were collected from the 20 patients. 7 port images of each patient were recorded in terms of axis deviations. When both groups were evaluated in terms of the deviations in the vertical, longitudinal and lateral axis, it was found that the deviations in the vertical and longitudinal axis were significantly higher in patients using TVHC (p:0.039 and p: 0.002 respectively). When the number of ports that had deviation more than 4 mm in the vertical, longitudinal and lateral axes were compared between two groups, it was found that the deviations > 4mm in vertical and longitudinal axes were more common in patients using TVHC which of both were statistically significant (p:0.023 and p:<0.001 respectively). Median values of deviation in both groups and p-values are shown in Table 2.



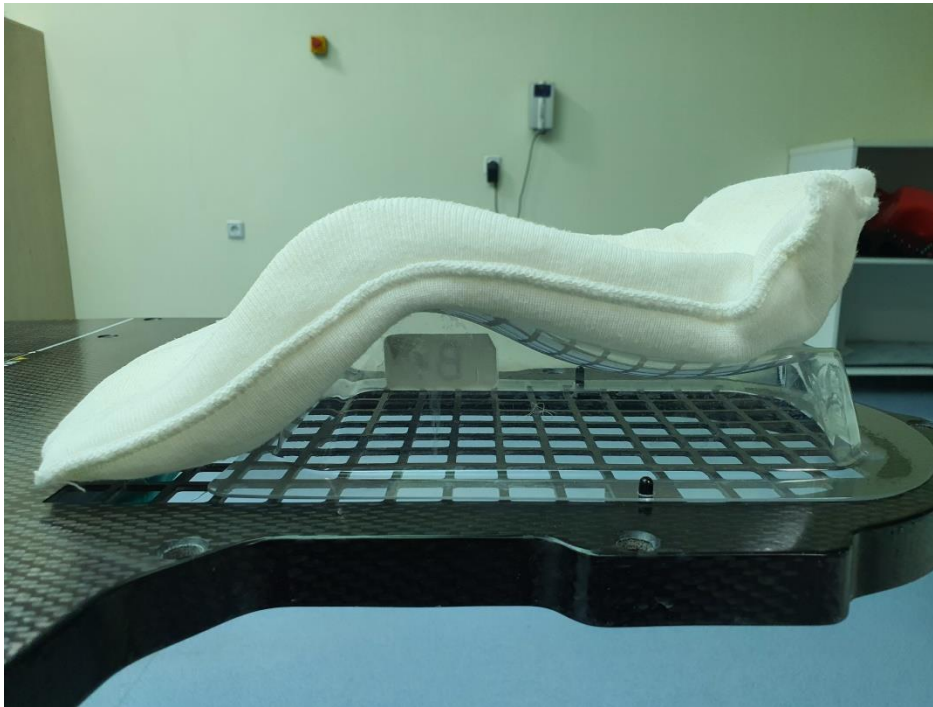
**Figure 1.** The frontal view of implemented thermoformable vacuum head cushion



#### 4.DISCUSSION

Advanced RT techniques evolved in the past three decades such as IMRT, ensures more conformal target dose and steeper dose cut off in the field edges. Correspondingly; even a small deviation in set up position may end up in unexpected dosimetric changes both in the target and OARs. Consequentially; an immobilization strategy with a multifaceted technique is needed to avoid any positional displacement. The SHR with base plate is the conventional immobilization device in our department. Although there are head rests with different sizes and shapes, they mostly cannot fit the scalp curvature and cervical lordosis which is individual for all patients. This may lead to gaps between patient's head and the head rest and cause an unstable set up position with a low reproducibility. TVHC came into use 3 years ago in our department. TVHC becomes reformable in hot water and it is placed at the nape covering from the lower part of the head to upper chest and tailored according to patient's anatomy individually while cooling. When the reference points are matched, set up deviation in lateral axis was not significant. This was in accordance with the study by Lin et al. which the authors did not determine any significant difference in set up deviation along the x-axis in their nasopharynx patients (20). This can be attributed to strong immobilization effect of thermoplastic mask while it tightly covers the anterior and lateral contour of the head which restrains the mediolateral shift. The deviations in craniocaudal, and anteroposterior directions were both significantly higher in TVHC system. In order to interpret this unexpected result, we discussed on any problematic set up issue with RT technicians. Two possible causes emerged to comment on: 1)

**Figure 2.** The lateral view of implemented thermoformable vacuum head cushion



The additional height formed due to TVHC material leads to an extra force to stretch the thermoplastic mask. Consequentially, a loosening in the mask becomes inevitable especially after 4<sup>th</sup> week of the treatment. 2) the patients positioned with TVHC were mostly the cases which we were unable to obtain a convenient reproducible position due to anatomical issues. Another aspect to mention is the shoulder stabilization. Nuebauer et al. reported about shoulder motion in head and neck RT which even causes dosimetric changes on IMRT (21). If the lack of any support at the back of shoulders with TVHC is taken into consideration, the higher set up deviation we detected in our study may be explained by shoulder motion. In the radiation treatment of neck region therapy of the neck region, deviations in the antero-posterior direction is important for the dose to the spinal cord, while medio-lateral deviations may cause geometric miss in terms of lymphatic targets. However; difficulty and less effectiveness of cervical immobilization compared to other regions is reported via different immobilization systems (20, 22). Cheng et al. (23) compared two immobilization systems in head and neck patients and concluded that the Orfit system (Orfit Industries NV, Wijnegem, Belgium) provided better immobilization than the standard head rest system. Another explanation for our results which shows a better set up immobilization with standard headrest may be analyzing them via two-dimensional kilovoltage (2DkV) imaging. This issue is reported by Li et al. who investigated the positioning accuracy of patient-specific TVHC headrest and standard clear plastic headrests using 2DkV imaging and three-dimensional CBCT in HN cancer patients.

Statistically significant difference was found on AP direction in favor of patient-specific TVHC headrest with the CBCT evaluation only. The authors speculated that the region which includes the most visible bony landmark for each projection in 2DkV may not be the same on different radiographs. Additionally, it is not possible to identify out-of-plane rotations in 2DkV images. Last but not least, it may be difficult to distinguish the bony anatomic landmarks in 2D projection images if they were obscured by other anatomic features such as superposing bony structures. So, it is indicated that CBCT is more sensitive in detecting setup errors than 2DkV image techniques. However, as TVHC was found more convenient in CBCT images in AP direction, the authors concluded that patient-specific TVHC headrests reduced the individual variations in neck curvature on AP direction. (17).

**Figure 3.** The view and implementation of thermoformable vacuum head cushion



We also couldn't find any difference between the median set up and treatment times of the groups. And, to our concern this is the first study to compare the different immobilization systems in terms of set up time or treatment time. It can be inferred from the study that the efficiency of treatment hasn't been affected significantly by the usage of TVHC in the positioning of patients during radiotherapy in terms of tumor coverage and normal tissue irradiation.

These findings may guide radiation oncologists when deciding treatment margins for cervical lymphatics and may be individualizing it according to immobilization system used. Although similar studies on comparing different set up systems can be seen in the literature (20,22,24), to our concern, this is the first one investigating the effect of TVHC on set up accuracy via comparing it with standard head rest.

**Figure 4.** The view of patient in supine position lying on plastic standard head rest



## 5.CONCLUSION

In conclusion, we found that the deviations in the vertical and longitudinal axis were significantly higher in patients with TVHC. Deviations > 4 mm in vertical and longitudinal axes were also more common in TVHC group. According to our study TVHC system showed less satisfying results compared to standard head rest which leads to inconvenience for daily routine. Besides, as HN region is not a rigid body, and identification of rotation is compelling with 2D alignments such as in our study, it can be deduced as a last word that not only better and clear localization but also better immobilization is warranted to reduce the individual variations in neck curvature. And further larger investigations with 3D alignment are needed to recommend TVHC as an immobilization system in HN IMRT treatments.

## REFERENCES

- [1] Webb S. Intensity-modulated radiation therapy. Bristol (UK): Institute of Physics Publishing; 2001.
- [2] Palta JR, Mackie TR, editors. Intensity-modulated radiation therapy—the state of the art. Madison (WI): Medical Physics Publishing; 2003.
- [3] Boda-Heggemann J, Walter C, Rahn A, Wertz H, Loeb I, Lohr F, et al. Repositioning accuracy of two different mask systems-3D revisited: Comparison using true 3D/3D matching with cone-beam CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(5):1568–1575.
- [4] Hong TS, Tomé WA, Chappell RJ, Chinnaiyan P, Mehta MP, Harari PM. The impact of Daily setup variations on head-and neck intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(3):779–788.
- [5] Prisciandaro JJ, Frechette CM, Herman MG, Brown PD, Garces YI, Foote RL. A methodology to determine margins by EPID measurements of patient setup variation and motion as applied to immobilization devices. *Med Phys* 2004;31(11):2978–2988.
- [6] Hatherly KE, Smylie JC, Rodger A, Dally MJ, Davis SR, Millar JL. A double exposed portal image comparison between electronic portal imaging hard copies and port films in radiation therapy treatment setup confirmation to determine its clinical application in radiotherapy center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(1):191–198.
- [7] Brock KK, McShan DL, Balter JM. A comparison of computer controlled versus manual on-line patient setup adjustment. *J Appl Med Phys* 2002;3(3):241–247.
- [8] de Boer HC, van Sörnsen de Koste JR, Creutzberg CL, Visser AG, Levendag PC, Heijmen BJ. Electronic portal image assisted reduction of systematic set-up errors in head and neck irradiation. *Radiother Oncol* 2001;61(3):299–308.
- [9] Pisani L, Lockman D, Jaffray D, Yan D, Martinez A, Wong J. Setup error in radiotherapy: On-line correction using electronic kilovoltage and megavoltage radiographs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(3): 825–839.
- [10] Navarro-Martin A, Cacicedo J, Leaman O, Sancho I, García E, Navarro V, et al. Comparative analysis of thermoplastic masks versus vacuum cushions in stereotactic body radiotherapy. *Radiat Oncol* 2015 Aug 20;10:176. doi: 10.1186/s13014-015-0484-7.
- [11] White P, Yee CK, Shan LC, Chung LW, Man NH, Cheung YS. A comparison of two systems of patient immobilization for prostate radiotherapy. *Radiat Oncol* 2014 Jan 22;9:29. doi: 10.1186/1748-717X-9-29.
- [12] Han K, Cheung P, Basran PS, Poon I, Yeung L, Lochray F. A comparison of two immobilization systems for stereotactic body radiation therapy of lung tumors. *Radiother Oncol* 2010; 95(1): 103–8.
- [13] Zeidan OA, Langen KM, Meeks SL, Manon RR, Wagner TH, Willoughby TR, et al. Evaluation of image guidance protocols in the treatment of head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(3):670–677.
- [14] Zhang L, Garden AS, Lo J, Ang KK, Ahamad A, Morrison WH, et al. Multiple regions-of-interest analysis of setup uncertainties for head-and-neck cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(5):1559–1569.
- [15] O'Daniel JC, Dong L, Zhang L, de Crevoisier R, Wang H, Lee AK, et al. Dosimetric comparison of four target alignment methods for prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3):883–891.
- [16] Borst GR, Sonke JJ, Betgen A, Remeijer P, van Herk M, Lebesque JV. Kilo-voltage cone-beam computed tomography setup measurements for lung cancer patients; first clinical results and comparison with electronic portal-imaging device. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(2):555–561

- [17] Li H, Zhu XR, Zhang L, Dong L, Tung S, Ahamad A, et al. Comparison of 2D radiographic images and 3D cone beam computed tomography for positioning head and neck radiotherapy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(3): 916–25.
- [18] Ost P, De Gersem W, De Potter B, Fonteyne V, De Neve W, De Meerleer G. A comparison of the acute toxicity profile between two-dimensional and three-dimensional image-guided radiotherapy for postoperative prostate cancer. *Clin Oncol* 2011; 23(5): 344–9.
- [19] Mubata CD, Bidmead AM, Ellingham LM, Thompson V, Dearnaley DP. Portal imaging protocol for radical dose-escalated radiotherapy treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(1):221–231
- [20] Lin CG, Xu SK, Yao WY, Wu YQ, Fang JL, Wu VWC. Comparison of set up accuracy among three common immobilisation systems for intensity modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma patients. *J Med Radiat Sci.* 2017;64(2):106-113.
- [21] Neubauer E, Dong L, Followill DS, Garden AS, Court LE, White RA, et al. Assessment of shoulder position variation and its impact on IMRT and VMAT doses for head and neck cancer. *Radiat Oncol.* 2012 Feb 8;7:19. doi: 10.1186/1748-717X-7-19
- [22] Lin CG, Lin LW, Liu BT, Liu XM, Li GW. A study of the positioning errors of head and neck in the process of intensity modulated radiation therapy of nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Radiat Oncol* 2011; 20(4): 322–5.
- [23] Cheng KF, Wu VWC. Comparison of the effectiveness of different immobilisation system in different body regions using daily megavoltage computed tomography in helical tomotherapy. *Br J Radiol* 2014 Feb;87(1034):20130494. doi: 10.1259/bjr.20130494
- [24] Hansen CR, Christiansen RL, Nielsen TB, Bertelsen AS, Johansen J, Brink C. Comparison of three immobilisation systems for radiation therapy in head and neck cancer. *Acta Oncol* 2014; 53(3): 423–7.

## Sjögren Sendromlu Hastalarda Aleksitimi ile Depresyon, Anksiyete ve Yaşam Kalitesi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

### Investigation of The Relationship Between Alexithymia And Depression, Anxiety and Quality of Life in Patients with Sjogren's Syndrome

Sebahat Yaprak ÇETİN<sup>1</sup> , Ayşe AYAN<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Antalya

<sup>2</sup>Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji ABD, Antalya

#### Ö Z E T

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı Sjögren Sendromlu (SS) hastalarda aleksitimi ile depresyon, anksiyete, yaşam kalitesi, hastalık süresi ve inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

**Materyal-metod:** Çalışmaya yaş ortalaması 51,14±9,42 yıl olan 168 primer SS'li (pSS) birey (145 kadın, 23 erkek) dahil edildi. Aleksitimiyi değerlendirmek için Toronto Aleksitimi Ölçeği, anksiyete ve depresyonu değerlendirmek için Beck Anksiyete ve Depresyon Ölçeği, yaşam kalitesini değerlendirmek için Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği-Kısa Formu Türkçe Versiyonu kullanıldı.

**Bulgular:** pSS'li bireylere ait aleksitimi ortalaması 53,83±12,61 puandı. Aleksitimi ile anksiyete (r:0.514, p:0.00), depresyon (r:0.522, p:0.00), yaşam kalitesinin ruhsal (r:0.474, p:0.00) ve sosyal (r:0.486, p:0.04) alt parametreleri ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) değerleri (r:0.432, p:0.03) arasında düşük ve orta düzeyde anlamlı ilişki bulundu. Sonuç: Bu çalışmanın sonuçlarına göre pSS'li bireylerde aleksitimi arttıkça depresyon, anksiyete ve inflamatuvar belirteç düzeyleri artmakta, ruhsal ve sosyal yönden yaşam kalitesi azalmaktadır. Sonuçlarımız iki yönlüdür. Çalışmamızın sonuçlarına göre pSS'de aleksitimie depresif belirtilerin aracılık ettiği göz önünde bulundurularak, hastaların aleksitimi, depresyon ve anksiyete açısından tedavi için ayrıntılı olarak değerlendirilmesi önerilmektedir ve dolayısıyla bu sonuçlar tedavide çok boyutlu bir yaklaşıma olan ihtiyacı desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Sjögren sendromu, aleksitimi, anksiyete, depresyon, yaşam kalitesi

Alınış / Received: 16.10.2020 Kabul / Accepted: 27.11.2020 Online Yayınlanma / Published Online: 15.08.2021

#### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to examine the relationship between alexithymia and depression, anxiety, quality of life, disease duration, and inflammatory markers in patients with Sjogren's Syndrome (SS). **Material-method:** The study included 168 individuals with primary SS (pSS) (145 females, 23 males) with a mean age of 51.14 ± 9.42 years. The Turkish Version of the Toronto Alexithymia Scale was used to evaluate alexithymia, the Beck Anxiety and Depression Scale to evaluate anxiety and depression, and the World Health Organization Quality of Life Scale-Short Form to evaluate the quality of life. **Results:** The average alexithymia of individuals with pSS was found to be 53.83 ± 12.61 points. A low and moderately significant correlation was found between alexithymia with anxiety (r:0.514, p:0.00), depression (r:0.522, p:0.00), mental (r:0.474, p:0.0) and social (r:0.486, p: 0.04) sub-parameters of quality of life and Erythrocyte sedimentation rate (ESR) values (r:0.432, p:0.03). **Results:** According to the results of this study, as alexithymia increases in individuals with pSS, the levels of depression, anxiety and inflammatory markers increase and the quality of life decreases in terms of mental and social aspects. Our results are twofold. According to the results of our study, considering that alexithymia is mediated by depressive symptoms in pSS, it is recommended that patients should be evaluated in detail in terms of alexithymia, depression and anxiety, and therefore these results support the need for a multidimensional approach to treatment.

**Keywords:** Sjogren syndrome, alexithymia, anxiety, depression, quality of life



## 1. Giriş

Sjögren sendromu (SS) özellikle gözyaşı ve tükürük bezlerini tutan, tüm ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize olan kronik, sistemik ve otoimmün bir hastalıktır. SS tek başına tanı aldığında primer SS (pSS), başka bir otoimmün romatizmal hastalık ile tanı aldığında ise sekonder SS adını alır. Kadınlarda erkeklere göre 9 kat daha fazla görülmektedir ve genellikle orta yaş kadınları etkilemektedir (1,2). Bu hastalığın başlıca semptomları ağız ve göz kuruluğu (sikka semptomları) gibi glandular bulgular olmakla birlikte vulvar bezler gibi eksternal genital organlar gibi çoklu sistemleri etkileyebilen ekstraplandular bulgular da olabilmektedir (3). Bu hastalarda klasik kuru gözler, kuru ağız ve kuru vajina üçlüsü literatürde iyi bilinmektedir. Hastalığın ilerlemesi 8-10 yıl boyunca gerçekleşir ve parotis bezi genişlemesi ve vaskülit, lenfoma, özofageal mukozal atrofi, subklinik pankreatit, böbrek hastalığı ve ilerleyici sinir sistemi hastalığı gibi ekstraplandüler bulguları da içerebilir (3,4). Tüm bu semptomların varlığı bu hastalarda özellikle pSS'de depresyon ve anksiyeteye sebep olabilmekte, psikolojik, fiziksel ve sosyal fonksiyonelliği olumsuz etkileyebilmekte ve yaşam kalitesini düşürmektedir (5,6,7).

Aleksitimi, literatürde kişinin kendi ve diğer insanların duygularını algılayabilme yetisinden yoksun olma durumunu belirtmek için kullanılır. Kendini tanıma, anlatma ve dışa yönelik düşünmede zorluğun olduğu bir kişilik problemdir (8,9). Romatolojik hastalıklar gibi birçok psikosomatik hastalığın temelinde aleksitimi yattığı öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda fibromyalji, romatoid artrit ve psöriatik artrit hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre aleksitiminin olduğu bulunmuştur (10,11,12). Literatürde Sjögren hastalarında aleksitiminin varlığı az sayıdaki çalışmada bahsedilmektedir (4,13,14). Yapılan bir çalışmada SS'li hastaların %22'sinde aleksitimi olduğu ve sağlıklı bireylere göre duygularının tanımlanmasında zorluk yaşadığı belirtilmiştir. Bu hastalarda gözyaşı bezlerindeki kurulukta kaynaklı ağlamanın engellenmesinin duygularıyla başa çıkma yöntemlerini etkileyebileceğini düşünmüşlerdir (14). Diğer çalışmalarda ise SS'de aleksitimi ortalamasının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür (4).

Literatürde SS'li hastalarda depresyon, anksiyete, aleksitimi ayrı ayrı incelenmiş fakat aleksitimi ile depresyon, anksiyete, yaşam kalitesi ve inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu yüzden amacımız SS tanılı hastalarda aleksitimi ile depresyon, anksiyete, yaşam kalitesi, hastalık süresi ve inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

## 2. Materyal-metod

Çalışmanın etik onayı, XXX Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03/07/2020 tarihli 10/1 numaralı kurul toplantısında alındı. Çalışma, Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak gerçekleştirildi. Tüm katılımcılara sözel olarak bilgilendirme yapıldı ve bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

### Katılımcılar

Çalışmaya polikliniğe başvuran tüm primer SS'li (pSS) hasta alındı (n:216). 21 hasta çalışmaya katılmaya gönüllü olmadığı, 18 hasta diyabet, hipertansiyon vb komorbiditelere sahip olduğu ve 9 hasta da anketleri tam doldurmadığı için çalışmaya alınmadı. Sonuç olarak dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerine uyan toplam 168 pSS'li birey çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hasta grubu XXX Kliniği tarafından takip edilen ve 2016 American College of Rheumatology-European League (ACR-EULAR) Sjögren Sendromu tanı kriterlerine göre pSS tanısı konan bireylerden oluşturuldu (15). Çalışmaya alınan tüm hastalar hidroklorokin kullanmaktaydı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş üstü olmak
- pSS tanısının olması
- Sjögren dışı ek hastalığının olmaması
- Son 1 yıldır steroid tedavisi almaması
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olması ve onay vermesi

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Fiziksel, psikiyatrik, nörolojik, ortopedik herhangi bir ek hastalığının olması
- Antidepresif ya da antipsikotik ilaç kullanımı olması

Çalışmadan çıkarılma ölçütleri:

- Testlerin hepsini tamamlayamayanlar.

-Verileri eksik veya tamamlanamayan bireyler.

Sjögrenli bireylerin demografik ve sağlığa ilişkin verileri (yaş, boy, kilo, eğitim düzeyi, meslek, hastalık süresi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) değerleri) kaydedildikten sonra aleksitimiyi değerlendirmek için Toronto Aleksitimi Ölçeği, anksiyete ve depresyonu değerlendirmek için Beck Anksiyete ve Depresyon Ölçeği, yaşam kalitesini değerlendirmek için Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği-Kısa Formu Türkçe Versiyonu kullanıldı.

**Tablo 1.** pSS'li bireylere ait demografik ve sağlığa ilişkin veriler

	Min-maks	Ort±SS
Yaş	19-65	51,14±9,42
Cinsiyet	n (%) 107(88,40) 14(11,60)	
Vücut kütle indeksi	18,36-37,78	28,79±4,57
Eğitim durumu (yıl)	0-18	8,13±2,45
Çalışma durumu	n (%) Çalışıyor 76 (45,23) Çalışmıyor 92 (54,76)	
Hastalık süresi (ay)	1-276	51,66±21,34
Eritrosit sedimentasyon hızı	0,05-58,00	19,92±10,71
C-reaktif protein	0,01-36,00	1,32±3,95

Min: minimum, maks:maksimum, Ort:ortalama, SS:standart sapma, pSS:primer Sjögren Sendromu

### Değerlendirmeler

1-Toronto Aleksitimi Ölçeği (TAÖ): Bu ölçek Taylor ve arkadaşları (1985) tarafından geliştirilmiş ve 2009'da Güleç ve arkadaşları tarafından Türkçe'ye çevrilmiştir. Ölçek toplamda 26 maddeden oluşmaktadır. Ölçek likert tipi puanlamaya sahiptir. 1 (kesinlikle uygun değil) ve 5 (kesinlikle uygun) şeklinde değerlendirilmektedir. Puan artışı aleksitimi varlığının arttığını gösterir. 51 puan ve altında aleksitimi yoktur. 52-60 puan muhtemel aleksitimi vardır. 61 puan ve üzeri aleksitimi vardır (16,17).

2-Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ): Bu ölçek Beck ve arkadaşları (1988) tarafından anksiyeteyi ölçmek için geliştirilmiştir. Türkçe geçerlik güvenirlik çalışması Ulusoy (1993) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu ölçek 21 soruyu içermektedir. Her bir soru 0 (hiç) ile 3 (ciddi derecede) arasında puanlanmaktadır ve yüksek puanlar anksiyete artışını göstermektedir. Toplam puan 0 ile 63 arasında değişmektedir. (18).

3-Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ): Beck ve arkadaşları (1979) tarafından geliştirilen bu ölçeğin, Türkçe geçerlik güvenirlik çalışması Hisli (1988, 1989) tarafından gerçekleştirilmiştir. Ölçek toplamda 21 sorudan oluşmaktadır ve her bir soru 0 ile 3 arasında puan almaktadır. Yüksek puanlar depresif yatkinliği göstermektedir. Toplam puan 0 ile 63 arasında değişmektedir. Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışmasında kesme puanı 17 olarak saptanmıştır (19).

4-Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu Türkçe Versiyonu (WHOQOL-BREF-TR): Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ölçeği olan bu ölçek DSÖ tarafından geliştirmiştir. Eser ve arkadaşları tarafından geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır. Ölçek bedensel, ruhsal, sosyal ve çevresel iyilik hallerini değerlendiren toplam 26 sorudan oluşmaktadır.

Ölçek yetişkinler için kullanılmaktadır. Puanlama ayrı ayrı 4 alan için yapılır. Alanların puanları 4-20 arasında değişmektedir. Puan arttıkça yaşam kalitesi artmaktadır (20,21)



### 3. İstatiksel Analiz

Verilerin değerlendirmesi için SPSS yazılımının 22. Sürümünü kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Veriler için ortalama, standart sapma ve yüzdeler kullanılarak verildi. Normal dağılıma uyan değişkenlerin arasındaki ilişkinin incelenmesi için Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uymayan değişkenlerin ilişkileri ise Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Korelasyon katsayısı 0 ile 0,49 arasında kabul edilemez; 0,50 - 0,69 orta düzeyde; 0,70–0,79 yüksek düzeyde ve 0,80–1,00 mükemmel düzeyde kabul edildi (22). Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

### 4. Bulgular

Çalışmaya yaş ortalaması  $51,14 \pm 9,42$  yıl olan toplam 168 pSS'li birey (145 kadın, 23 erkek) dahil edildi. Bireyler ait demografik ve sağlığa ilişkin veriler Tablo 1 'de gösterildi. pSS'li bireylere ait aleksitimi ortalaması  $53,83 \pm 12,61$  puan bulundu. Bireylerin %34,52'sinde aleksitimi bulunurken (n:58) %44,04'ünde aleksitimi yoktu (n:74), %21,44'ünde ise muhtemel aleksitimi (n:36) bulunmaktaydı (Tablo 2).

Aleksitimi ile diğer parametrelerin arasındaki ilişki incelendiğinde aleksitimi ile anksiyete ( $r:0,514$ ,  $p:0,00$ ), depresyon ( $r:0,522$ ,  $p:0,00$ ), yaşam kalitesinin ruhsal ( $r:0,474$ ,  $p:0,04$ ) ve sosyal ( $r:0,486$ ,  $p:0,04$ ) alt parametreleri ve ESH değerleri ( $r:0,432$ ,  $p:0,03$ ) arasında düşük ve orta düzeyde anlamlı ilişki bulundu.

Tablo 2. Aleksitimi, depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesi ortalamaları

	Min-maks	Ort±SS
Aleksitimi	30-83	54,36±11,90
Depresyon	0-46	12,12±9,68
Anksiyete	0-41	14,66±9,18
WHOQL-kısa form		
Bedensel	9-32	21,80±3,71
Ruhsal	6-28	20,63±4,11
Sosyal	3-15	10,64±2,48
Çevre	11-40	29,04±6,14

Min: minimum, maks:maksimum, Ort:ortalama, SS:standart sapma

### 5.Tartışma

Bu çalışmanın sonuçlarına göre pSS'li bireylerin %34,52'sinde aleksitimi bulunurken, %21,04'ünde muhtemel aleksitimi bulundu. Ayrıca pSS'li bireylerde aleksitimi arttıkça depresyon ve anksiyete artmakta, ruhsal ve sosyal yönden yaşam kalitesi azalmaktadır. Ayrıca aleksitimi arttıkça ESH düzeyi de artmaktadır.

Aleksitimin incelenmesi için literatürde en sık kullanılan, en yaygın kabul gören ve Türkçe geçerlik ve güvenilirliği yapılmış olan Toronto aleksitimi ölçeğidir (16,17,23). Literatürde peptik ülser, irritable kolon sendromu, hipertansiyon ve kronik bronşit gibi farklı hastalık gruplarında aleksitimi incelenmiş ve %40-60 oranında hastalarda aleksitimi varlığı görülmüştür (24). Romatolojik hastalıklardan fibromyalji, romatoid artrit, psöriatik artrit ve sistemik lupus eritematozusda aleksitimi prevalansları belirlenmiştir (24). Vadacco ve arkadaşlarının çalışmasında romatolojik hastalıklarda incelenen aleksitimi prevalansı sırasıyla romatoid artritte %54, sistemik lupus eritematozusda %42 olarak, psöriyatisde %62,2 bulunmuştur (24). Son yıllarda yapılan bir çalışmada romatoid artrit ve psöriatik artrit hastalarının %38,6'sının aleksitimik özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir (12). Hollanda'da 300 pSS'li hasta ile yapılan ilk çalışmada hastaların %22'sinde aynı çalışma grubunun diğer çalışmasında ise pSS'li hastaların %27'sinde aleksitimi varlığı bulunmuştur (13,14). Aynı çalışmada ayrıca aleksitimisi olan hastaların yorgunluk düzeylerinin de arttığı görülmüştür (13).

Ülkemizde ise SS'li hastalarda aleksitiminin incelendiği bir çalışmaya rastlanılmamıştır. 168 pSS'li hasta ile yapılan çalışmamızda ise %34,52 oranında aleksitimi varlığı gözlemlendi. Çalışmamızdaki aleksitimi oranı literatürdeki pSS'li hastalarla yapılan diğer çalışmalara göre yaklaşık olarak iki katından daha az oranda yüksek bulundu. Aleksitiminin cinsiyet, yaş, eğitim düzeyi ve sağlık algılaması ile ilişkili olabilmesinden dolayı SS'li hastalarda aleksitimi varlığının oranının sosyokültürel, kalıtsal ve çevresel faktörlerin etkisi ile değişebileceğini düşünmekteyiz (24-29).

Fibromyaljili hastaların dahil edildiği bir çalışmada aleksitimi, anksiyete, depresyon ve duygusal farkındalık parametrelerin kronik romatolojik hastalığı olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık olduğunu altı çizilerek vurgulanmıştır (30). Ayrıca çalışmalar aleksitimi ile depresyon arasında güçlü bir ilişki olduğunu ve bu nedenle depresyon varlığında aleksitiminin gözden kaçmaması gerektiğini belirtmektedir (26,31). Psikolojik sıkıntı, özellikle depresyon ve anksiyete varlığı, inflamatuvar artritin iyi bilinen bir yönüdür ve ortak bir komorbidite olarak bildirilmiştir (32). Literatürde pSS'li hastalarda aleksitiminin depresyon ve anksiyete gibi parametrelerle ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamızda pSS'li hastalarda aleksitimi arttıkça depresyon ve anksiyete de artmaktadır. Sonuçlarımız iki yönlüdür. pSS'li hastalarda depresyon ve anksiyete arttıkça aleksitiminin de artacağı sonucuna ulaşabiliriz. Bulduğumuz sonuç literatüre paralel olarak beklenen bir sonuçtur.

**Tablo 3.** Aleksitimi ile depresyon, anksiyete, yaşam kalitesi, hastalık süresi arasındaki ilişkinin incelenmesi

Aleksitimi	r	p
Depresyon	0,522	0,00*
Anksiyete	0,514	0,00*
WHOQL-kısa form		
Bedensel	-0,004	0,96
Ruhsal	-0,474	0,04*
Sosyal	-0,486	0,04*
Çevre	-0,068	0,46
Hastalık süresi	0,104	0,25
Eritrosit sedimentasyon hızı	0,432	0,03*
C-reaktif protein	0,123	0,24

\*Spearman korelasyon analizi, p<0,05

Literatürde romatolojik hastalıklarda aleksitiminin yaşam kalitesi ile ilişkisini inceleyen çalışmalar fibromyalji hastalarında yapılmıştır (33,34). Bir çalışmada aleksitiminin fibromyalji sendromunda (FMS) yaşam kalitesi üzerine hem doğrudan hem de dolaylı bir etkisinin olduğu düşünülmüştür. Aslında, depresif belirtilerin eşlik eden varlığı dolaylı bir etkiden sorumlu olsa da, aleksitiminin başlı başına bu kronik ağrı patolojisinin özellikle psikososyal işlevsellik açısından hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkisini kötüleştirmeye doğrudan katkıda bulunuyor olduğu düşünülmüştür. FMS'li hastalarla yapılan diğer bir çalışmada aleksitiminin bu hastalarda yaygın olduğu ve ağrı, uyku, emosyonel ve sosyal fonksiyonlar açısından düşük yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (34). SS'li hastalarda aleksitimi ile yaşam kalitesi arasında ilişkinin incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda aleksitiminin yaşam kalitesinin ruhsal ve sosyal alt parametresi ile ilişkili olduğu bulundu. pSS'li bireylerde aleksitimi arttıkça ruhsal ve sosyal yönden yaşam kalitesinde azalma olduğu görüldü. pSS'li hastalarda aleksitiminin varlığı literatürde belirtildiği gibi yaşam kalitesini olumsuz etkilemiştir.

Literatürde inflamatuvar belirteçlerin aleksitimi ile ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışma romatoid artrit ve psöriatik artrit hastalarında yapılmıştır.

Çalışmanın sonucuna göre ESH ve CRP değerleri arttıkça aleksitiminin arttığı görülmüştür (12). Çalışmamızda aleksitimi ile ESH ve CRP değerleri arasında ilişki incelendiğinde ESH değeri arttıkça

aleksitiminin arttığı bulundu. Aleksitimi ile CRP değeri arasında ilişki bulunmamasının nedeni hastalarda CRP ortalamasının diğer çalışmaya göre düşük olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalar steroid kullanmazken tanıyı takiben hidroklorokin kullanmaktaydı. Klorokinin psikiyatrik yan etkileri nadir görünmekle birlikte kafa karışıklığı, oryantasyon bozukluğu, ajitasyon, şiddet patlamaları, üzgün hissetme, intihar fikirleri ve zayıf içgörü gibi çok çeşitli semptomlarla ortaya çıkabilmektedir (35).

Bu yüzden pSS'li hastaların kullandıkları ilaçlar da duygu durum değişikliğine sebep olabilmektedir. pSS'de aleksitiminin varlığı kullandıkları ilaçların ilişkisi ile de değerlendirilebilir.

Çalışmanın limitasyonu çalışmamıza sadece pSS'li hastaları dahil etmemizdir. İleriki çalışmalar yeterli sayıda sekonder SS ile pSS hastalarını aleksitimi yönünden inceleyebilir ve karşılaştırabilir.

## 6.Sonuç

Bu çalışmanın sonuçlarına göre pSS'li hastalarda aleksitimi arttıkça depresyon, anksiyete artmakta, yaşam kalitesi ve inflamatuvar belirteçlerin düzeyleri olumsuz etkilenmektedir. Sonuçlar iki yönlüdür. Aleksitiminin pSS'de depresif belirtilerin aracılık ettiği gözönünde bulundurularak, pSS'de aleksitimi, depresyon ve anksiyete gibi psikolojik hastalıkların varlığı ile birlikte tedavi için ayrıntılı değerlendirme ve çok boyutlu bir yaklaşıma olan ihtiyacı desteklemektedir. Bu veriler, hastaya özel bir tedaviyi belirlemek, tedavi etkinliğini optimize etmeyi amaçlayan pSS hastalarında aleksitimi varlığını değerlendirmenin önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

## Kaynakça

- [1] Robert I Fox. Sjögren's syndrome. *Lancet*. 2005;366(9482):321-31.
- [2] Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:247–255.
- [3] Yazısız V. Sjögren Sendromu. Edt:Timuçin Kaşifoğlu, Umut Kalyoncu, Cüneyt Çalışır. *Romatoloji Atlası*. Yayınevi: Türkiye Romatoloji Derneği, Eylül 2015 ss:112-119.
- [4] Tensing EK, Nordström DC, Solovieva S, Schauman KO, Sippo-Tujunen I, Helve T, et al. Salivary gland scintigraphy in Sjögren's syndrome and patients with sicca symptoms but without Sjögren's syndrome: the psychological profiles and predictors for salivary gland dysfunction. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:964–968.
- [5] Cankorur VŞ. Sjögren Sendromu ve Psikiyatrik hastalıklar. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics*. 2012;5(1):83-7
- [6] Koh JH, Kwok SK, Lee J, Son CN, Kim J-M, Kim HO, et al. Pain, xerostomia, and younger age are major determinants of fatigue in Korean patients with primary Sjogren's syndrome: a cohort study. *Scand J Rheumatol*. 2017;46(1):49–55.
- [7] Kotsis K, Voulgari PV, Tsifetaki N, Drosos AA, Carvalho AF, Hyphantis T. Illness perceptions and psychological distress associated with physical health-related quality of life in primary Sjögren's syndrome compared to systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2014;34(12):1671–1681.
- [8] Lesser EM. A review of the alexithymia concept. *Psychosom Med*. 1981;43:531-543.
- [9] Sifneos PE. Alexithymia: past and present. *Am J Psychiatry*. 1996; 153:137-142
- [10] Marchi L, Marzetti F, Orrù G, Lemmetti S, Miccoli M, Ciacchini R, et al. Alexithymia and Psychological Distress in Patients With Fibromyalgia and Rheumatic Disease. *Front Psychol*. 2019;10: 1735.
- [11] Celikel FC, Saatcioglu O. Alexithymia and anxiety in female chronic pain patients. *Ann. Gen. Psychiatry*. 2006;5:13.
- [12] Chimenti MS, Fonti GL, Conigliaro P, Hitaj J, Triggianese P, Teoli M, et al. Evaluation of alexithymia in patients affected by rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis A cross-sectional study. 2019;98(4): e13955.
- [13] van Leeuwen N, Bossema ER, Knoop H, Kruize AA, Bootsma H, Bijlsma JWJ. Psychological profiles in patients with Sjogren's syndrome related to fatigue: a cluster analysis. *Rheumatol*. 2015;54:776-783.

- [14] van Leeuwen N, Bossema ER, van Middendorp H, Kruize AA, Bootsma H, Bijlsma JW, et al. Dealing with emotions when the ability to cry is hampered: emotion processing and regulation in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exper Rheumatol*. 2012; 30(4):492-498.
- [15] Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 ACR-EULAR Classification Criteria for primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69(1): 35–45.
- [16] Güleç H, Köse S, Güleç MY, Çitak S, Evren C, Borckardt J, et al. Reliability and Factorial Validity of the Turkish Version of the 20-Item Toronto Alexithymia Scale (TAS-20). *Bulletin Clin Psychopharmacol*. 2009;19(3).
- [17] Taylor GJ, Bagby RM, Parker JDA. The 20-Item Toronto Alexithymia Scale IV. Reliability and factorial validity in different languages and cultures. *J Psychosom Res*. 2003;55:277-283.
- [18] Ulusoy M, Şahin N, Erkmen H. Turkish Version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric Properties. *J Cognitive Psychother*. 1998;12,163-172.
- [19] Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikoloji derg*. 1988;7(23):3-13.
- [20] Eser E, Fidaner H, Fidaner C, Eser SY, Elbi H, Göker E. Psychometric properties of WHOQOL-100 and WHOQOL-BREF. *3P Dergisi* 1999;7(2 Suppl.):23-40.
- [21] Eser SY, Fidaner H, Fidaner C, Elbi H. Measure of quality of life WHOQOL-100 and WHOQOL-Bref. *3P Dergisi* 1999;7(2 Suppl.):5-13.
- [22] Rodgers LJ, Nicewander WA. Thirteen ways to look at the correlation coefficient as a measure of reliability. *American Statistician*. 1997; 42: 59–66.
- [23] Hintistan S. Aleksitemi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2012;1(4) 333.
- [24] Vadacca M, Bruni R, Cacciapaglia F, Serino F, Arcaese L, Buzzulini F. et al. Alexithymia and Immünoendocrine Parameters In Patients Affected By Systemic Lupus Erythematosusu And Rheumatoid Arthritis. *Rheumatismo*. 2008;60(1):50-6.
- [25] Mattila AK, Saarni SI, Salminen JK, Huhtala H, Sintonen H, Joukamaa M. Alexithymia And Health-Related Quality Of Life In A General Population. *Psychosomatics* 2009;50(1):59-68.
- [26] Mattila AK, Salminen JK, Nummi T, Joukamaa M. Age Is Strongly Associated With Alexithymia In The General Population. *J Psychosom Res*. 2006;61(5):629-635.
- [27] Mattila AK, Poutanen O, Koivisto AM, Salokangas RKR, Joukamaa M. Alexithymia And Life Satisfaction In Primary Healthcare Patients. *Psychosom*. 2007;48(6):523-529.
- [28] Kooiman CG, Bolk JH, Brand R, Trjburg RW, Rooijmans HG. Is alexithymia a risk factor for unexplained physical symptoms in general medical outpatients? *Psychosom Med*. 2000;62(6):768-778. 12.
- [29] Yıldırım A, Aşlar RH, Camcıoğlu TH, Sevinç E. Depresif, anksiyete, somatoform ve psikotik bozukluklarda aleksitemi: karşılaştırmalı bir çalışma. *J Psychiatric Nursing*. 2016;7(2):75-81.
- [30] Baeza-Velasco C, Carton S, Almohsen C, Blotman F, Gely-Nargeot MC. Alexithymia and emotional awareness in females with Painful Rheumatic Conditions. *J Psychosom Res*. 2012;73:398–400.
- [31] Honkalampi K, Hintikka J, Tanskanen A, Lehtonen J, Viinamäki H. Depression Is Strongly Associated With Alexithymia In The General Population. *J Psychosom Res*. 2000;48(1):99-104.
- [32] Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:62–8.
- [33] Tesio V, Di Tella M, Ghiggia A, Romeo A, Colonna F, Fusaro E, et al. Alexithymia and Depression Affect Quality of Life in Patients With Chronic Pain: A Study on 205 Patients With Fibromyalgia. *Front Psychol*. 2018;9:442.
- [34] Garip Y, Öztas D, Tuncer ÖB, Telci Ş. Alexithymia in Fibromyalgia Patients and Its Impact on the Quality of Life. *İstanbul Med J*. 2015;16:(4)137–140.
- [35] Bogaczewicz A, Sobow T. Psychiatric adverse effects of chloroquine. *Psychiatria i Psychologia Kliniczna* 2017; 17(2):111-114

## Derinin Skuamöz Hücreli Karsinomunda ve Liken Planusta PDL-1, PD-1 Ekspresyonlarının Değerlendirilmesi

### Evaluation of PD1 and PDL1 expressions in Squamous Cell Carcinoma and Lichen Planus

Gamze ERKİLİNÇ<sup>1</sup>, Onur ERTUNÇ<sup>1</sup>, Mehmet KIRAN<sup>1</sup>, Nermin KARAHAN<sup>1</sup>,  
Havva Hilal AYVAZ ÇELİK<sup>2</sup>, Dudu Dilek YAVUZ<sup>3</sup>, Zümrüt Arda KAYMAK<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathology, Suleyman Demirel University Faculty of Medicine, Isparta, Turkey.

<sup>2</sup>Department of Dermatology, Suleyman Demirel University Faculty of Medicine, Isparta, Turkey.

<sup>3</sup>Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Suleyman Demirel University Faculty of Medicine, Isparta, Turkey.

<sup>4</sup>Department of Radiation Oncology, Suleyman Demirel University Faculty of Medicine, Isparta, Turkey.

### Ö Z E T

**Amaç:** Programlı hücre ölümü 1 (PD1) T hücre ailesinde olan immün sistemi “down” regüle eden bir proteindir. PD ligandı 1 (PDL1) T hücre proliferasyonunu ve sitokin üretimini inhibe eden PD1 reseptör proteinidir. Dermiste lenfositik reaksiyon Liken Planusta (LP) lezyonun özelliği iken Skuamöz Hücreli Karsinomada (SHK) tümör hücrelerine karşı gelişen bir cevap olarak da izlenebilir. Çalışmamızda SHK ve LP’de PD1, PDL1’in epidermis ve lenfositik hücrelerdeki ekspresyonunu karşılaştırmayı amaçladık. Materyal ve Method: Retrospektif randomize olarak dermiste LHİ (lenfositik hücre infiltrasyonu) yaygın olan 31 SCC ve 38 LP tanılı olgu çalışmamıza dahil edildi. PD1, PDL1’in; SHK, LP’ lerde dermisteki LHİ ekspresyonu ve epidermisteki hücrelerdeki ekspresyonları skorlandı. Bulgular: PD1’in LHİ skoru LP’lerde anlamlı şekilde skor 1 ve 2 sık görülür iken (sırasıyla %44.7, %34.2), SHK’larda çoğunlukla skor 0 (%67.7) idi. PD1’in LP, SHK’da skor 3 hiç görülmez iken her iki grupta skor 0 çoğunlukta saptandı (LP: %76.3, SHK %87.1). PDL1’in LHİ skoru LP, SHK’da çoğunlukla skor 2, 3 olarak saptandı. PDL1’in deri skoru LP’lerde skor 2 ve 3 hiç görülmezken SHK’larda skor 2 %9.7, skor 3 %6.5 oranında görüldü. Sonuç: PD1, PDL1 ile LP’lerin SHK’lara göre anlamlı şekilde lenfositik hücrelerde ekspresyonu, neoplastik durumlarda kullanımı sonrası yan etki olarak görülen LP ve benzeri deri reaksiyonlarını açıklayabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** PDL1, PD1, Skuamöz Hücreli Karsinoma, Liken Planus

Alınış / Received: 27.10.2020 Kabul / Accepted: 24.03.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 15.08.2021

### ABSTRACT

**Aim:** Programmed cell death 1(PD1) is a protein in the T cell family that down regulates the immune system. PD ligand 1(PDL1) is a PD1 receptor protein that inhibits T cell proliferation and cytokine production. There is often a prominent lymphocytic cell infiltration(LCI) in the dermis in Squamous Cell Carcinoma of the skin(SCC), and pathognomically in Lichen Planus (LP). In this study, it is aimed to compare the expression of PD1 and PDL1 in epidermis and lymphocytic cells in SCC and LP.

**Materials and Methods:** Retrospectively randomly selected 31 cases with common LCI in the dermis and 38 cases with a diagnosis of LP were included in the study. PDL1, PD1 expression in LCI and epithelial cells in SCC and LP cases were evaluated by scoring the expressions. Results: While the LCI score of PD1 was significantly higher in LP (44.7%, 34.2%), the score was mostly 0 (67.7%) in SCC. PD1 expression in the epidermis in LP and SCC was not seen as score 3, while the score was 0 in both groups (LP: 76.3%, SCC 87.1%). While score 2, 3 expressions of PDL1 weren’t seen LP cases, in SCC cases score 2 was seen at a rate of 9.7% and score 3 was seen at a rate of 6.5%. Conclusion: Expression score of PD1, PDL1 in LCI in LP was significantly higher than that in SCC. We think that it can explain the LP and similar skin reactions seen as side effects after use in neoplastic cases.

**Keywords:** PDL1, PD1, Squamous Cell Carcinoma, Lichen Planus



## 1. Introduction

Programmed death 1 (PD1) is a protein in the CD28/CTLA-4 T cell family that down-regulates the immune system through a dual mechanism of inhibition (1). Programmed death ligand 1 (PDL1) is a PD1 receptor protein that inhibits T cell proliferation and cytokine production (2). PD1 is expressed in T cells, B cells, macrophages and dendritic cells. However, PDL1, which has proven expression in tumor cells and immune cells, can be expressed in endothelial, pancreatic and muscle cells as well as T cells, B cells, macrophages and dendritic cells (3).

Today, immunotherapy modality targeting (PD1) / PDL1 pathway has become important among treatment options in the field of oncology (4).

It has been reported that the use of PD1 and PDL1, which are the treatment options for neoplastic conditions, may cause dermatological non-neoplastic side effects (5). Case series in the literature reported side effects such as lichenoid, perivascular and vacuolar dermatitis on the skin after the use of anti-cancer agents that block the anti-tumor T cell response, such as T-cell receptors PD1 and CTLA-4 (6, 7).

Lichen Planus (LP) is a recurrent and mostly chronic benign dermatosis that affects mucosal membranes and displays characteristic clinical and histological properties and is reported to exist in 0.5-4% of the general population (8, 9).

The lymphocytic reaction in the dermis layer in the skin may be a characteristic of the LP lesion or it may occur as a response to tumor cells in malignant conditions such as Squamous Cell Carcinoma (SCC).

SCC is a malignant disease in the group of non-melanocytic skin cancers, with a reported rate of metastasis of 2-5% (10,11). The tumor microenvironment regulated by inflammatory cells developed against tumor cells, has an important role in the immunological response (12). PD1 has two receptor ligands namely PDL1 and PD-L2, associated with the suppression of reactive T cells in the tumor and the aggregation of immunosuppressive T cells. This interaction may consequently cause adverse effects in the regulation of T cell activation, as in autoimmune diseases (12). The aberrant expression of PDL1 on tumor cells has been shown to have impeding effects on antitumoral immunity (13).

There are studies that compare the expression of PD1 and PDL1 in actinic cheilitis and SCC in order to guide the treatment of SCC (14,15).

Previous studies have compared premalignant and malignant conditions in the skin (15). However, no study evaluating LP, a benign dermatosis, and SCC, a malignant skin tumor has been encountered in literature. Although lymphocytic infiltration is observed in both diseases, in previous studies, this effect of PD1 and PDL1 was used as a treatment option in patients with SCC and was reported as a side effect in patients with LP (13). The demonstration of the expression of PDL1 and PD1 in neoplastic and non-neoplastic cells are expected to guide the future studies on the use of target agents. There is a limited number of studies on this issue.

In this study, we aimed to compare the expression of PD1 and PDL1 in epidermis and lymphocytic cells in SCC and LP.

## 2. Materials and Methods

### *Patients and tissue samples*

100 SCC diagnosed randomly selected cases in which the patients underwent incisional or excisional biopsy between January 2007 and June 2019 by the doctor working for Department of Plastic and Reconstructive Surgery in our hospital were retrospectively reevaluated. Samples of 31 of these cases determined to have extensive lymphocyte infiltration in the dermis were included in this study. Samples of 38 cases diagnosed LP where the patient had no clinical history of medication and underwent punch biopsy at the Department of Dermatology between January 2007 and June 2019 in our hospital were also

included in the study. Age and gender data was obtained from the pathology reports of patients diagnosed with SCC. Tumor differentiation was reevaluated for the patients with SCC.

The clinical information including age, gender, and localization of the lesion in patients with LP, was obtained from pathology reports.

Ethics committee approval was obtained from the local ethics committee of our institution (date: 07/01/2020 and protocol number: 3032).

### *Immunohistochemistry*

Hematoxylin and eosin (H&E) stained slides were retrospectively reassessed and PDL1 and PD1 antibodies were applied to the eligible paraffin blocks using the immunohistochemical method. PD1 (Biocare Medical CA USA, Concentrated and Prediluted Monoclonal Antibody, API 3137 AA, Clone NAT105) ready to use antibody positive control tonsillar tissue, 4 µm thin adhesive obtained from formalin-fixed paraffin embedded blocks with sample sent with negative control antibody. It was processed in an automatic immunohistochemistry device along with the working samples taken into the slides.

The PDL1 (Dako, Monoclonal Mouse Antibody, Clone 22C3) antibody was then prepared according to the instructions provided in the data sheet. The antibody positive control tonsillar tissue was processed in an automatic immunohistochemistry device together with the sample sent with the negative control antibody and the working samples taken on 4 µm thin adhesive slides obtained from formalin fixed paraffin embedded blocks.

### *Evaluation of Immunohistochemical Staining*

Immunohistochemically stained preparations were evaluated by pathologists who were experienced in dermatopathology but had no knowledge of the cases.

Considering cytoplasmic membrane staining in immunohistochemical stained preparations as positive, the expressions of PD1 and PDL1 in lymphocytic cells in the dermis, epidermis tumor cells in patients with SCC, and epidermis cells in patients with LP were scored and assessed.

The scores were determined as: score 0: no positive staining, score 1: positive staining in less than 1% of cells; score 2: positive staining in 1 to 5%, and score 3: positive staining in more than 5%. In another study on PD1 and PDL1 expressions, a positive staining in less than 1% of cells was considered negative PD1 or PDL1 expression, where positive staining scores ranged from 1 to 5%, 5 to 50%, and above 50% (16). However, in the current study, although no expression was observed in some cases in the evaluation, less than 1% was added as a subgroup considering that this situation might have a different meaning since expression was observed below 1% in at least some of the cases. In addition, expression above 50% was not created as a subgroup in scoring because no such cases were encountered in the cases under investigation in this study (Figure 1-7).

Furthermore, the relationship between the expression scores of PD1 and PDL1 and tumor differentiation in patients with SCC was evaluated. An incisional biopsy was performed for the cases with SCC. Besides, the effects of perineural and lymphovascular invasion on prognosis are excluded from the study. Expression of PD1 and PDL1 in lymphocytic infiltration in epidermis and dermis in patients with LP and in lymphocytic infiltration in tumor cells and dermis in patients with SCC were compared statistically.

### *Statistical analysis*

The differences in age, gender and PD1 and PDL1 scores between patients diagnosed with LP and SCC were compared by the Chi-Square test. The relationship between PD1 and PDL1 scores and tumor differentiation in patients with SCC was examined by Spearman's correlation test. For all statistical analysis, SPSS version 21.0 (IBM, Chicago, IL, USA) was used and a p value of <0.05 was considered statistically significant.

### 3. Results

#### *Clinical findings:*

In 50% of 38 patients with LP, the lesion was detected in the upper extremity (On the wrist in 12 patients, on the forearm in 5 patients, on the elbow in 1 patient, on the hand in 1 patient, on the anterior chest wall in 3 patients, in the lumbar region in 1 patient, in the pubic region in 1 patient, in the inguinal region in 1 patient, on the knee in 1 patient, on the anterior surface of the tibia in 6 patients and on the dorsal side of the foot in 6 patients).

In 31 patients with SCC, the lesion was detected on the auricle in 11 patients, on the hand in 5 patients, on the nose in 4 patients, on the mandible in 4 patients, in the temporal region in 2 patients, in the malar region in 1 patient, on the anterior chest wall in 1 patient, in the nasolabial region in 1 patient, on the dorsal surface of the foot in 1 patient, and on the ankle in 1 patient.

The patients with LP were mostly <60 years old while the majority of patients with SCC were ≥60 years old (The percentages of <60 years old patients were 89.5% and 6.5%, respectively;  $p < 0.001$ ). The distribution of females and males was almost equal among patients with LP (females, 52.6% and males, 47.4%), whereas the percentage of males was higher among the patients with SCC (females, 29% and males, 71%) (Table 1).

**Table 1.** Comparison of age and gender between patients with LP and SCC

	LP (n = 38) (%)	SCC (n = 31) (%)	<i>P value</i>
Age			
<60 years	34 (89.5)	2 (6.5)	<0.001
≥60 years	4 (10.5)	29 (93.5)	
Gender			
Female	20 (52.6)	9 (29)	0.041
Male	18 (47.4)	22 (71)	

LP: Lichen Planus, SCC: Squamous Cell Carcinoma

#### *Immunohistochemical findings*

The difference in the LCI score of PD1 and epidermis cells score of PDL1 between patients with LP and SCC was statistically significant ( $p < 0.001$  and  $p = 0.012$ , respectively). However, there was no significant difference in the epidermis cells score of PD1 and LCI score of PDL1 between the two groups ( $p = 0.189$  and  $p = 0.246$ , respectively). Considering the LCI score of PD1, patients with LP had a higher rate of 1 and 2 score (44.7% and 34.2%, respectively), while patients with SCC had a higher rate of 0 score (67.7%). Considering the epidermis cells score of PD1, there were no patients who scored score 3 in both groups, whereas there was a higher rate of 0 score in both groups (LP, 76.3% and SCC, 87.1%) (Figure 8).

Similarly, LCI score of PDL1 was mostly score 2 and 3 in both groups. Considering the epidermis cells score of PDL1, none of the patients with LP received score 2 and 3, while the rate of score 2 in SCC patients was 9.7% and the rate of score 3 was 6.5% (Figure 8). Comparison of PD1 and PDL1 scores between patients with LP and SCC is given in detail in Tables 2 and 3.



**Table 2:** Comparison of PDL1 scores in between patients with LP and SCC

PDL1										
LCI					<i>P</i> value	Epidermis Cells				<i>P</i> value
Score	0 (%)	1 (%)	2 (%)	3 (%)	0.246	0 (%)	1 (%)	2 (%)	3 (%)	0.012
LP	3(7.9)	11(28.9)	20(52.6)	4(10.5)		30(78.9)	8(21.1)	0(0)	0(0)	
SCC	5(16.1)	12(38.7)	10(32.3)	4(12.9)		18(58.1)	8(25.8)	3(9.7)	2(6.5)	

LP: Lichen Planus, SCC: Squamous Cell Carcinoma, PDL1: Programmed cell death ligand 1, LCI: Lymphocytic cell infiltration

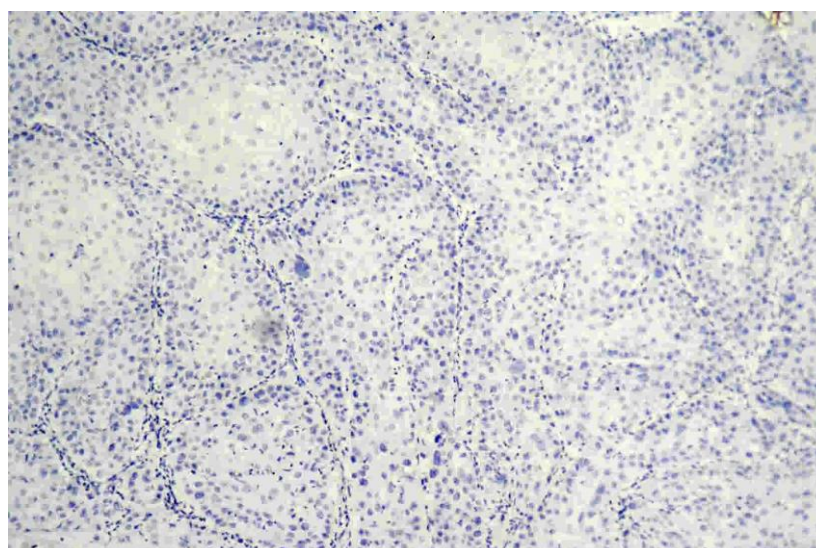
**Table 3:** Comparison of PD1 scores between patients with LP and SCC

PD1										
LCI					<i>P</i> value	Epidermis Cells				<i>P</i> value
Score	0	1	2	3	<0.001	0	1	2	3	0.189
SCC	21 (67.7)	8 (25.8)	2 (6.5)	0 (0)		27(87.1)	2 (6.5)	2 (6.5)	0 (0)	
LP	7 (18.4)	17(44.7)	3(34.2)	1 (2.6)		29(76.3)	8(21.1)	1 (2.6)	0 (0)	

LP: Lichen Planus, SCC: Squamous Cell Carcinoma, PD1: Programmed cell death 1, LCI: Lymphocytic cell infiltration

The correlation of PD1 and PDL1 scores with tumor differentiation in patients with SCC was examined. The Spearman's correlation test did not give a statistically significant correlation between tumor differentiation and PD1 skin and lymphocyte scores or PDL1 epidermis and lymphocyte cells scores ( $p = 0.843, 0.814, 0.155$  and  $0.083$ , respectively).

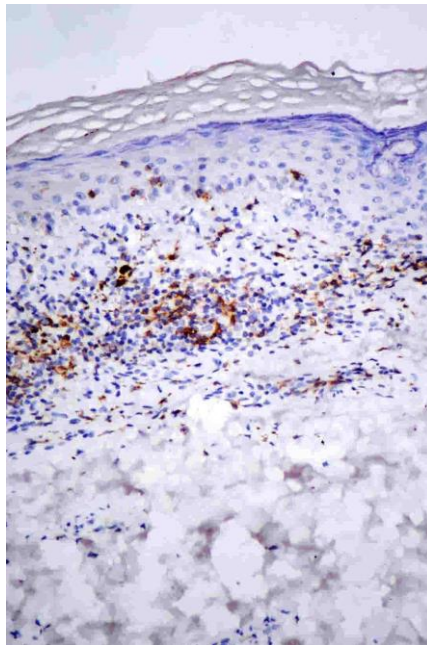
**Figure 1:** Squamous cell carcinoma epithelium score: 0,lymphocytic cell infiltration score: 0 (PD1x200)



## 4. Discussion

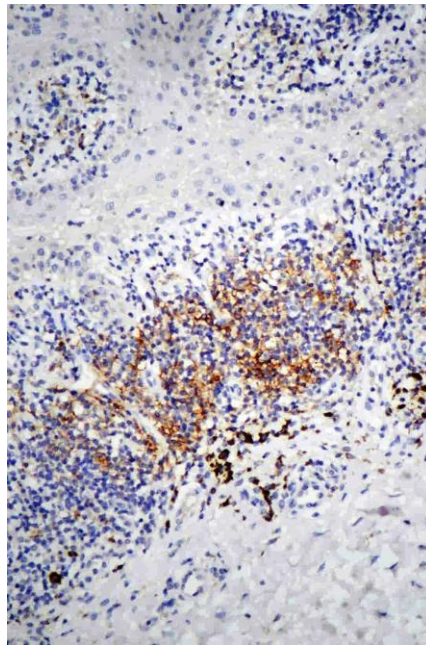
Lichen planus is a dermatosis with HLA (Human leukocyte antigen) antigens in genetic predisposition, having classic and idiopathic forms frequently seen in women affecting 30-60 years of age (9). LP treatment choices vary in a wide range from topical steroids to PUVA. The mechanism of action in the use of immunomodulators is probably achieved by restoring the balance between T helper and T cytotoxic (17). The use of immunotherapy in cancer treatment such as PD1, PDL1 blockade has led to several different immune-related conditions. In cancer cases using PD1, PDL1 blockade, a drug reaction of LP-like and even more severe skin necrosis and spongiosis was observed (18-19). In dermatoses, where lichenoid inflammation in the dermoepidermal junction like LP is seen, continuous activation of CD8 T lymphocytes against epidermal cells takes an important place in pathophysiology. Therefore, robust PD1 / PDL1 interaction is thought to be essential to maintain T cell homeostasis in the skin (19). In our study, it is proposed that frequent rate of scores 1 and 2 (44.7% and 34.2%, respectively) for LCI rate of PD1 in LP cases, high score 0 rate (67.7%) in SCC cases revealed that the homeostatic balance was impaired in the development of LP cases. The fact that PD1 expression was never seen for score 3 in both groups in the skin and that the score 0 was observed in the majority of the cases caused the suspicion that the situation was as such because of the inflammatory cells in LP cases.

**Figure 2:** Lichen planus skin score: 1, lymphocytic cell infiltration score: 3 (PD1 x200)



The fact that the LCI score of PDL1 was similarly determined mostly as scores 2 and 3 in both groups, and that there were no scores 2 and 3 in LP cases suggest that the situation originated rather from inflammatory cells. In a similar way, the LCI score of PDL1 was mostly found to be score 2 and 3 in both groups, and the absence of score 2, 3 in the epidermis cells of LP cases conveys that the situation is mostly caused by inflammatory cells.

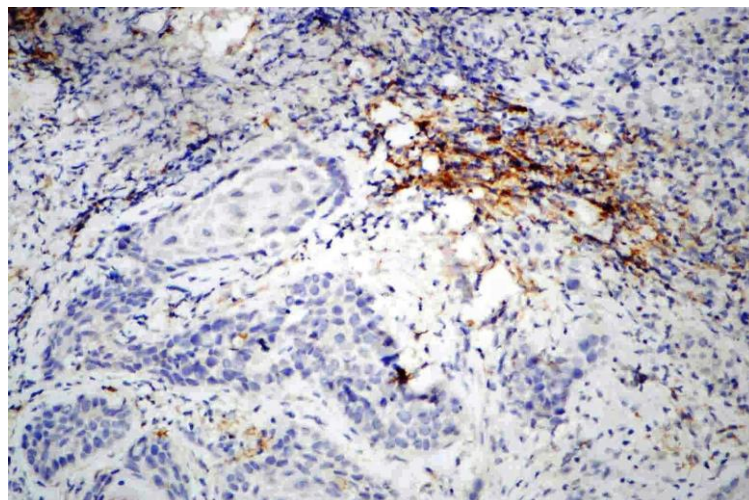
**Figure 3:** Lichen Planus skin score: 1, lymphocytic cell infiltration score: 3 ( PD1 x200)



At the beginning of this study, the PD1 and PDL1 expression observed in both epidermis and inflammatory cells in SCC and significant surplus expression in inflammatory cells of LP cases made the researchers think that immune checkpoint inhibitors may be favorable in chronic severe inflammatory cell infiltration in non-neoplastic disease.

However, revisiting the literature, it was found that many types of drug reactions such as lichenoid, spongiotic, etc. on the skin were reported after the use of immunomodulators in case series, apart from treatment (20, 21). According to the immune checkpoint literature, PD1 deficient mice can develop autoimmune disorders beside lichenoid reactions (19), and there are several studies showing the expression of PD1, PDL1 in preneoplastic and neoplastic diseases (22).

**Figure 4:** Squamous Cell Carcinoma skin score:0, lymphocytic cell infiltration score: 2 (PDL1 x200)

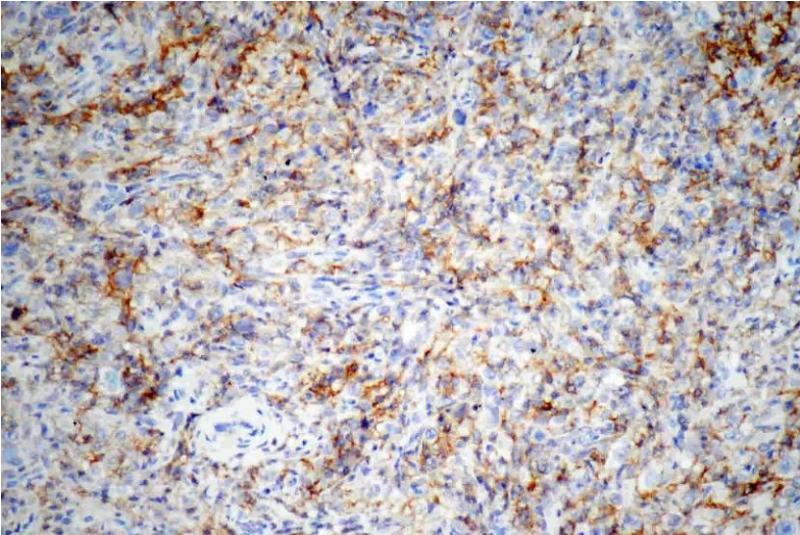


Although the mechanism has not been clarified thoroughly, the lymphocytic cell response in the skin might occur in a malignant process such as Malign Melanoma, SCC as well as in nonneoplastic skin diseases such as LP (23).

The effect of immune checkpoint inhibitors on CNS and MSI colorectal tumors has been studied, and tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) and immune checkpoint inhibitors were found to be dramatically

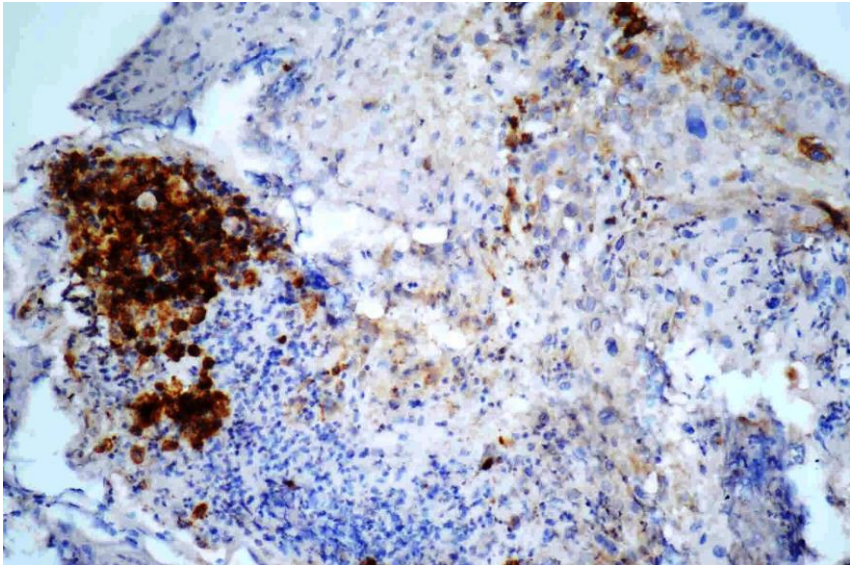
higher, especially in tumors with microsatellite instability (24). It was emphasized that the infiltrate in the tumor microenvironment was rich in granulocyte series alongside deficient in lymphocytes, negatively affecting the response to the treatment (25). Immunological tolerance-mediated PDL1, PDL2, PD1, and CTLA-4 have been investigated in autoimmune diseases as they are therapeutic targets (26, 27).

**Figure 5:** Squamous Cell Carcinoma skin score: 3, lymphocytic cell infiltration score:1 (PDL1 x200)



Examining the interface dermatitis observed among patients using immune checkpoint inhibitors and reported as side effects, a preliminary evaluation may be considered before the use of these immune modulators in patients with autoimmune disease. The literature remains limited on the use of PD1, PDL1 as a treatment option in non-neoplastic conditions. In the studies mentioned, whether there is a predisposition for an autoimmune skin reaction or previous medications that cause side effects in cases of LP and similar skin reactions observed secondary to treatment, plus many drugs might cause lichenoid-style skin eruptions, and it is not known which causes the other (28, 29).

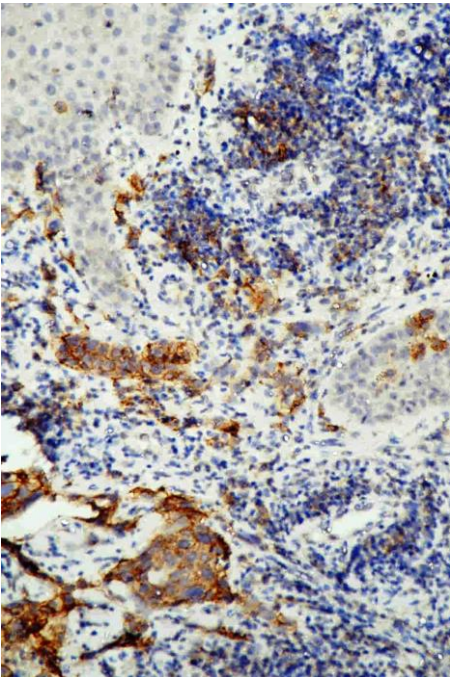
**Figure 6:** Squamous Cell Carcinoma skin score: 3, lymphocytic cell infiltration score: 3 (PDL1 x200)



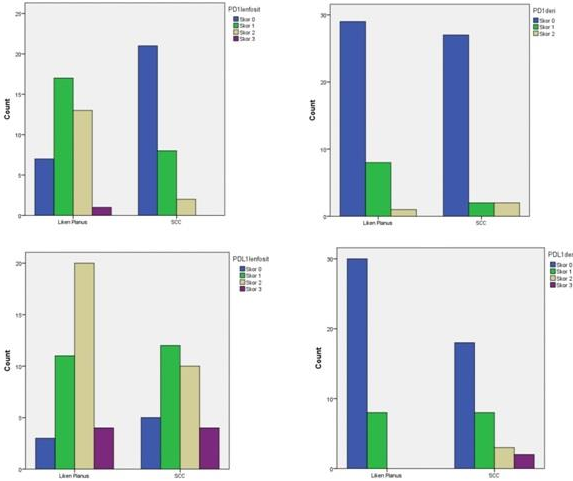
In the light of all these observations, considering the susceptibility to autoimmune diseases in the circumstances, it is thought that patients with a malignancy requiring the use of immune check point

inhibitor drugs, especially those with 5% or more PD1 and PDL1 immunohistochemical expression, will have less side effects like interface dermatitis.

**Figure 7:** Squamous Cell Carcinoma skin score: 3, lymphocytic cell infiltration score: 3 ( PDL1 x200)



**Figure 8:** Comparison of PD1 lymphocytic cell infiltration, PD1 skin, PDL1 lymphocytic cell infiltration and PDL1 skin scores between patients with LP and SCC.



**5.Conclusion**

In our study, immunohistochemical expression of PD1 and PDL1 which is often utilized in neoplastic situations for the tumor microenvironment response in advance tumor for immune check point inhibitor therapy, in SCC and LP is questioned. Significantly higher immunohistochemical expression of PD1 and PDL1 in lymphocytic cells in LP compared to SCC may explain the side effects of the usage of checkpoint inhibitors.

## References

- [1] Muenst S, Soysal SD, Gao F, Obermann EC, Oertli D, Gillanders WE. The presence of programmed death 1 (PD1) positive tumor infiltrating lymphocytes is associated with poor prognosis in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139(3):667-76.
- [2] Okazaki T, Honjo T. PD1 and PD1 ligands: from discovery to clinical application. *International Immunol* 2007(19);7:813.
- [3] Droezer RA, Hirt C, Viehl CT. Clinical impact of programmed cell death ligand 1 expression in colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2013;49(9):2233-42.
- [4] Gong J, Chehrazi-Raffle A, Reddi S, Salgia R. Development of PD1 and PDL1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *J Immunother Cancer.* 2018;6:8.
- [5] Sibaud V, Eid C, Belum V, Combemale P. Oral Lichenoid Reactions associated with anti-PD1/PDL1 therapies: clinicopathological findings. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31(10):464-9.
- [6] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443.
- [7] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711.
- [8] Pinter A, Patzold S, Kaufmann R. Lichen planus of nails - successful treatment with Alitretinoin. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9(12):1033-4.
- [9] Staubach P. Lichen planus. *CME Dermatol* 2009;4(2):68-79.
- [10] Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, Marmo DVI, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015;51:1989-2007.
- [11] Burton KA, Ashack KA, Khachemoune A. Cutaneous squamous cell carcinoma: a review of high-risk and metastatic disease. *Am J Clin Dermatol* 2016;17:491-508.
- [12] Gambichler T, Gnielka M, Rüdell I, Stockfleth E, Stücker M, Schmitz L. Expression of PD-L1 in keratoacanthoma and different stages of progression in cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2017; 66(9): 1199-1204.
- [13] Minkis K, Garden BC, Wu S, Pulitzer MP, Lacouture ME. The risk of rash associated with ipilimumab in patients with cancer: a systematic review of the literature and Schaberg et al. meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69:121.
- [14] Zandberg D. E., Strome S. The role of the PDL1:PD1 pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncology* Volume 50, Issue 7, July 2014;627-632.
- [15] Malaspina TAS, Gasparoto TH, Nogueira Costa MR, de Melo EF, Ikoma VMV, Damante JH, et al. Enhanced programmed death 1 (PD1) and PD1 ligand (PDL1) expression in patients with actinic cheilitis and oral squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 2011;60:965-974.
- [16] Tsao MS, Kerr KM, Dacic S, Yatabe Y, Hirsch FR, International association for the study of lung cancer, Aurora, CO, USA, Atlas of PDL1 immunohistochemistry testing in lung cancer. 2017;1-127.
- [17] Paravina M, Hypertrophic Lichen Planus. A Case Report *Serbian Journal of Dermatology and Venereology* 2014;6(2):73-80.
- [18] Goldinger SM, Stieger P, Meier B, Micaletto S, Contassot E, French LE et al. Cytotoxic cutaneous adverse drug reactions during anti-PD1 therapy. *Clin Cancer Res* 2016; 22(16):4023-9.
- [19] Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, K Nakatani, M Hara, A Matsumori et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD1 receptor-deficient mice. *Science* 2001; 291(5502):319-22.
- [20] Chang CH, Chang SY, Lee HL, Lin HM, Bullous lichen planus-like reactions in a patient with renal cancer after receiving anti-programmed cell death -1 therapy. *Dermatologica Sinica.* 2020;55-58.
- [21] Ziemer M. Lichenoid drug eruption (drug-induced lichen planus). *Mockenhaupt M., section ed. UpToDate.* Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (last accessed on Nov 21, 2017).
- [22] Malaspina SS, Gasparoto HT, Costa MRSN, Melo EF, Enhanced programmed death 1 (PD1) and PD1 ligand (PDL1) expression in patients with actinic cheilitis and oral squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 2011;60:965-974.
- [23] Hwang SJE, Carlos G, Wakade D, Byth K, Kong BY, Chou S, et al. Cutaneous adverse events (AEs) of anti-programmed cell death (PD)-1 therapy in patients with metastatic melanoma: a single-institution cohort. *JAAD.* 2016;74:455-461.
- [24] Sahin IH, Akce M, Aleso O, Shaib W, Lesinski GB, El-Rayes B, et al. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of MSI-H/MMR-D colorectal cancer and a perspective on resistance mechanisms. *Br J Cancer.* 2019 Nov;121(10):809-18.

- [25] Valentini AM, Di Pinto F, Cariola F, Guerra V, Giannelli G, Caruso ML, et al. PDL1 expression in colorectal cancer defines three subsets of tumor immune microenvironments. *Oncotarget*. 2018;2;9(9):8584–96.
- [26] Dai, S., Jia, R., Zhang, X., Fang, Q., & Huang, L.. The PD1/PD-Ls pathway and autoimmune diseases. *Cellular Immunology*, 2014;290(1), 72– 79.
- [27] Zhou, G., Zhang, J., Ren, X. W., Hu, J. Y., Du, G. F., & Xu, X. Y. Increased B7–H1 expression on peripheral blood T cells in oral lichen planus correlated with disease severity. *Journal of Clinical Immunology*, 2012;32(4), 794–801.
- [28] Forouzan P, Riahi RR, Cohen PR. Atorvastatin-induced Lichenoid Drug Eruption: A Case Report and Review of Statin-associated Cutaneous Adverse Events. *Cureus*. 2020;1;12(3):e7155.
- [29] Asarch A, Gottlieb AB, Lee J, Masterpol KS, Scheinman PL, Stadecker MJ, et al. Lichen planus-like eruptions: an emerging side effect of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(1):104–11.

## Kanser Tanısında Tüm Vücut MR ile PET-CT Karşılaştırması

### The Comparison of Whole Body Diffusion MRI with PET-CT in Cancer Diagnosis

Aykut Recep AKTAŞ<sup>1</sup> , Rumeysa ELMAS ALKAN<sup>1</sup> , Mehmet ÇALLIOĞLU<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Dept. of Radiology, Isparta, Turkey



#### ÖZET

**AMAÇLAR:** Tüm vücut difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (DW-MRI), tümörlerin tespiti ve karakterizasyonu ve tedavi yanıtının izlenmesi için onkolojik vakalarda giderek daha fazla kullanılmaktadır. Altın standart olarak kabul edilen pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ile difüzyon ağırlıklı görüntülemenin (DWI) tümör saptama kapasitesini ve tanısal doğruluğunu karşılaştırmayı amaçladık. **GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmaya yaşları 38 ile 86 arasında değişen, çeşitli kanser türlerine sahip ve tedavi yanıtını evrelemek veya değerlendirmek için PET/BT endike olan 29 yetişkin hasta (13 erkek ve 16 kadın) dahil edildi. PET/BT'de FDG tutulumu gösteren lezyonlar tanımlandı ve standardize uptake değeri (SUV)max değerleri kaydedildi. DAG görüntülerinde FDG-PET/BT'de pozitif olan toplam 240 lezyon tespit edildi ve her lezyon için DWI sinyal şiddeti ve görünür difüzyon katsayısı (ADC) değeri ölçüldü. Her iki yöntem için PET pozitif lezyonların ve lezyon alanlarının SUVmax, ADC ve DWI yoğunluk değerleri Mann-Whitney U testi ve Spearman korelasyon testi kullanılarak karşılaştırıldı. **BULGULAR:** Lezyonların SUVmax ve DWI yoğunluklarının karşılaştırılması, bu iki parametre arasında anlamlı ters korelasyon gösterdi (Spearman korelasyon katsayısı= -0.296, p<0.0001). SUVmax ve ADC değerleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktu (Spearman korelasyon katsayısı= -0.0421, p<0.5712). Çapı ≤1 cm olan lezyonlar için SUVmax ile DAG yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken (r=-0.09; p=0.66), çapı 1 cm'den büyük lezyonlar için SUVmax ile DAG yoğunluğu arasında zayıf bir korelasyon vardı. (r=-0.26; p=0.0008). SUVmax ile ADC değeri arasındaki ilişki lezyon çapına göre incelendiğinde anlamlı bir ilişki bulunmadı, yani lezyonun boyutunun küçük veya büyük olmasının bu ilişkiye etkisi olmadı. Lezyon boyutunun SUVmax, ADC veya DWI yoğunluğu ile ilişkili olup olmadığını analiz ettiğimizde lezyon çapı ile DWI yoğunluğu arasında zayıf bir ters korelasyon bulduk (r=-0.30; p=0.0001). ADC ile lezyon çapı arasında ters bir korelasyon vardı (r= -0.25; p=0.0005). Ayrıca SUVmax ile lezyon çapı arasında da anlamlı bir ilişki bulundu (r=0.38; p<0.0001). **SONUÇ:** DWI değerinin genellikle iki yöntem arasında çok yakın özgüllük ve duyarlılık değerleriyle PET/BT ile korele olduğunu gözlemledik. Onkolojik vakaların araştırılmasında PET/BT'ye alternatif veya tamamlayıcı olarak tüm vücut DAG kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kanser tespiti; Onkolojik görüntüleme; tüm vücut difüzyon MRI; PET-CT

Alınış / Received: 30.10.2020 Kabul / Accepted: 23.02.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 15.08.2021



#### ABSTRACT

**Objective:** Whole body diffusion-weighted imaging (DWI) has been increasingly used in oncological cases for detection and characterization of tumors and monitoring of treatment response. We compared the tumor detection capacity and diagnostic accuracy of DWI with positron emission tomography/computed tomography (PET/CT), which is regarded as the gold standard. **Materials and Methods:** The study included 29 adult patients (13 men and 16 women) aged between 38 and 86 years who had various types of cancer, and for whom PET/CT was indicated for staging or evaluating treatment response. A total of 240 lesions that were positive in FDG-PET/CT were identified in the DWI images, and DWI signal intensity and apparent diffusion coefficient (ADC) value were measured for each lesion. SUVmax, ADC, and DWI intensity values of PET-positive lesions and lesion areas for both methods were compared using Mann-Whitney U test and Spearman correlation test. **Results:** SUVmax and DWI intensities of the lesions showed significant correlation (Spearman correlation coefficient= -0.296, p<0.0001). When we analyzed whether lesion size was associated with SUVmax, ADC, or DWI intensity, we found a correlation between lesion diameter and DWI intensity (r=-0.30; p=0.0001). **Conclusion:** The DWI was generally correlated with PET/CT with very close specificity and sensitivity values between the two methods. Whole body DWI can be used as an alternative or complementary to PET/CT in investigation and follow-up of oncological cases.

**Keywords:** Cancer detection; Oncologic imaging; whole body diffusion MRI; PET/CT





## 1. Introduction

Accurate diagnosis and staging as well as proper follow-up are necessary for management of cancer cases. PET/CT is commonly used in various important stages of cancer treatment, such as detection of relapsing lesions, determination of tumoral response to treatment, and correlation of suspicious radiological findings. However, intravenous injection of radioactive substances and radiation exposure are disadvantages. Moreover, inflammatory processes and post-operative and post-radiotherapy changes have the potential to increase metabolic activity, leading to false negative results. Also, the presence of associated stress, as well as recent excessive physical activity by the patient, can affect the patient's metabolism and lead to deceptive results. Patients with hyperglycemia may show reduced FDG uptake by tumor tissue (1).

Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) is based on the detection of the restriction of Brownian motion, also known as the random motion of water molecules. The diffusion coefficient of water molecules is influenced by the surrounding biological membranes and molecules (2). The measured magnitude of the diffusion is expressed as ADC (Apparent Diffusion Coefficient). This value is high for benign lesions but low for malignant lesions. Main areas of application include ischemic stroke, detection of suspicious tumors (primary tumor, recurrence, and metastasis), grading of tumors, and monitoring treatment response (2). Whole body DWI has powerful diagnostic potential in the evaluation of bone marrow and its diseases, and therefore, in detection and monitoring of bone metastases (3).

In this study, we aimed to compare the tumor detection capacity and diagnostic accuracy of DW-MRI with PET/CT, which is accepted as the gold standard.

## 2. Materials and Methods

The study was included 29 adult patients (13 men and 16 women) aged between 38 and 86 years with various types of cancers who had been referred to PET/CT examination with indication of staging or monitoring treatment response by having institutional review board approval.

Whole body DWI was performed with a Siemens Avanto (Germany) device using head, cervical, and body coils. The body was scanned from vertex to proximal thigh in a supine position with arms extended, using five stations. DWI sequences were obtained from echoplanar spin echo T2 in axial plane. DWI images were obtained with EPI technique, with 50 sec/mm<sup>2</sup> and 800 sec/mm<sup>2</sup> b values, and ADC maps were automatically generated by the device. Parameters of DWI were as follows: TR: 7100 msec, TE: 86 msec, FoV: 500 mm, Matrix: 192x153, Section Thickness: 6 mm.

PET/CT imaging of patients was performed using a Philips Gemini TF System (USA) brand 64-section PET/CT. Fasting blood sugar level was measured in every patient. Following 4-6 hours of fasting, 12-14 mCi 18-fluorodeoxyglucose (FDG) was administered intravenously, and sequential images were obtained 1 hour later with the patient in the supine position and included all body areas from vertex to proximal femur. Images were obtained with 4 mm section thickness.

In DWI, trace images were obtained using b=50 sec/mm<sup>2</sup> and b=800 sec/mm<sup>2</sup> values to generate negative images. For evaluation of lesions, images obtained with these two values were used. DWI was performed at 5 stations. Accordingly, the first region included the head, second region cervix and thoracic inlet, third region middle-lower thoracic and upper abdominal area, fourth region upper abdomen, and fifth region pelvis. PET/CT and DWI images of patients were evaluated at the same workstation (Apple-iMac/USA) using OsiriX (MD v.2.0.1 64-bit) program. Evaluation was made in reference to FDG-PET/CT. Lesions showing FDG uptake in PET/CT were identified, and their SUV<sub>max</sub> values were recorded. A total of 240 lesions that were positive in FDG-PET/CT were identified in the DWI images, and DWI intensity and ADC value were measured for each lesion. Lesions were categorized into five groups based on their locations. While measuring intensity and ADC, areas that showed the most profound diffusion restriction were manually marked as ROI (region of interest) by the radiologist. For measurement of ADC, attention was given to keep cystic and necrotic components outside of the marked ROI area.

The long axis of each lesion was measured in the transverse plane in both PET/CT and DWI images. SUV<sub>max</sub>, ADC, and DWI intensity values of PET-positive lesions, and lesion areas in both methods were compared using Mann-Whitney U test and Spearman correlation test. University medical board had given the permission for the study.

### 3.Results

Patient age varied between 38 and 86 years, with a mean age of 59.9 years. Two patients had negative PET/CT and DWI examinations, and these were excluded from the statistical analyses, leaving 27 patients. Of these, twelve (44.4%) were men and fifteen (55.6%) were women. All patients had a definitive diagnosis made following either biopsy or surgical operation. One patient had two primary malignancies as esophageal and breast cancers (Table 1).

**Table 1:** Distribution of sex, age, and primary tumor

Patient Number	Sex	Age	Primary Tumor
1	Man	48	Small cell lymphocytic lymphoma
2	Man	40	Seminoma
3	Man	38	Malignant melanoma
4	Woman	53	Oesophagus squamous cell carcinoma
			Invasive ductal breast carcinoma
5	Man	65	Squamous cell lung carcinoma
6	Man	69	Squamous cell lung carcinoma
7	Woman	65	Clear cell renal carcinoma
8	Woman	74	Cervix squamous cell carcinoma
9	Woman	68	Non hodgkin's lymphoma
10	Woman	52	Cervix squamous cell carcinoma
11	Man	57	Larynx squamous cell carcinoma
12	Man	42	Hepatocellular carcinoma
13	Man	64	Non small cell lung carcinoma
14	Woman	45	Rectum adenocarcinoma
15	Woman	59	Epithelial ovarian carcinoma
16	Man	55	Signet-ring cell gastric carcinoma
17	Man	62	Non small cell lung carcinoma
18	Woman	65	High grade endometrial stromal sarcoma
19	Man	86	Colon adenocarcinoma
20	Woman	55	Invasive ductal breast carcinoma
21	Woman	76	Cervix squamous cell carcinoma
22	Woman	43	Ovarian serous adenocarcinoma
23	Man	73	Squamous cell carcinoma of the skin
24	Woman	70	Gastrointestinal stromal tumor (GIST)
25	Woman	64	Invasive ductal breast carcinoma
26	Woman	58	Endometrial serous adenocarcinoma
27	Woman	56	Ovarian serous papillary carcinoma
28	Man	47	Larynx squamous cell carcinoma
29	Woman	53	Invasive ductal breast carcinoma

Two patients, one with malignant melanoma and the other with ovarian cancer, did not have any lesions showing FDG uptake. The remaining 27 patients had a total of 240 lesions detected in FDG-PET/CT. One patient with non-small cell lung cancer (NSCLC) had multiple brain metastases that could not be detected in PET/CT but were identified with DWI and later confirmed with contrast-enhanced conventional brain MRI. Another patient with NSCLC had a lesion at the lower pole of the right kidney showing diffusion restriction identified with DWI, but this lesion could not be observed with PET/CT. This lesion was later demonstrated again with contrast-enhanced abdominal CT examination (3 2).

**Table 2:** Number of lesion types, distribution, and frequency according to region

<u>Lesion types</u>	<u>Lesion numbers</u>	<u>Frequency</u>
<u>Primary</u>	<u>43</u>	<u>%17,9</u>
<u>Metastasis</u>	<u>197</u>	<u>%82,1</u>
<u>Total</u>	<u>240</u>	<u>%100</u>

<u>Area</u>	<u>Lesion numbers</u>	<u>Frequency</u>
1. <u>Area</u>	<u>7</u>	<u>%2,9</u>
2. <u>Area</u>	<u>67</u>	<u>%27,9</u>
3. <u>Area</u>	<u>95</u>	<u>%39,5</u>
4. <u>Area</u>	<u>38</u>	<u>%15,8</u>
5. <u>Area</u>	<u>33</u>	<u>%13,7</u>
<u>Total</u>	<u>240</u>	<u>%100</u>

For the 183 lesions that were positive in both PET and DWI, the largest and the smallest lesions in DWI had diameters of 120 mm and 7 mm, respectively (mean diameter 20.5 mm and median diameter 16 mm). In PET/CT, the largest and smallest lesions had diameters of 120 mm and 8 mm, respectively (mean diameter 21.7 mm and median diameter 17 mm). In DWI, the highest and lowest intensities observed were 437 sec/mm<sup>2</sup> and 12 sec/mm<sup>2</sup>, respectively (mean 72 sec/mm<sup>2</sup>). The lowest and highest ADC values were 0.29x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/sec and 1.9x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/sec, respectively (mean 0.88x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/sec). The highest and lowest SUV<sub>max</sub> values were 28.9 and 2.27, respectively (mean 5.1) (Table 3).

SUV<sub>max</sub>, ADC, and DWI intensities of PET/CT-positive lesions, and lesion sizes for both methods were compared with Mann–Whitney U and Spearman’s correlation tests.

Comparison of lesion sizes between the two methods showed significant correlation between PET/CT and DWI. That is, no significant difference was found between the diameters measured with PET/CT and DWI (p=0.10). There was no difference between these two parameters (r=0.90; p<0.0001) (As shown in Figure 1).

Analysis of the relationship between DWI intensity and ADC values of the lesions showed a weak correlation between these two parameters (Spearman correlation coefficient=0.266, p=0.0003) (As shown in Figure 2).

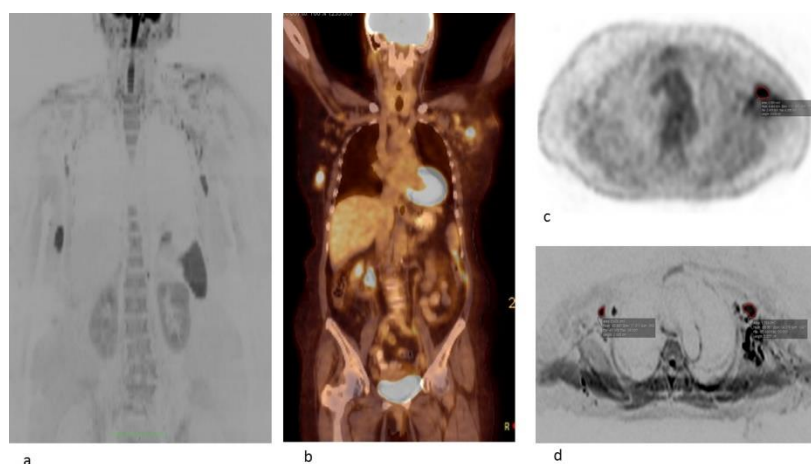
Comparison of SUV<sub>max</sub> and DWI intensities of the lesions showed a significant inverse correlation between these two parameters (Spearman correlation coefficient=-0.296, p<0.0001).

Table 3: Mean DWI intensity, ADC, and SUV<sub>max</sub> values according to cancer type

Cancer Type	DAG Intensity(sn/mm <sup>2</sup> )	ADC Value (mm <sup>2</sup> /sn)	SUV-max	Frequency	Patient Number
Seminoma	-40	0,63	4,6	%3,7	1
RCC	0	0	5,91	%3,7	1
Esophagus Ca	-75	0,65	4,12	%3,7	1
Hepatocellular Ca	-54	0,97	5,8	%3,7	1
Rectum Ca	-92	1,15	7,52	%3,7	1
Colon Ca	-80	0,71	28,68	%3,7	1
Stomach Ca	-97	0,89	4,69	%3,7	1
GIST	-98	0,94	5,97	%3,7	1
SCC(skin)	-76	1,28	5,55	%3,7	1
Endometrium Ca	-103	0,87	3,98	%3,7	1
Endometrial Sarcoma	-50	0,59	7,38	%3,7	1
Larynx Ca	-169	0,81	11,77	%7,4	2
Lymphoma	-75	0,72	3,86	%7,4	2
Cervix Ca	-93	0,78	8,48	%11,1	3
Ovarian Ca	-85	0,88	7,54	%11,1	3
NSCLC	-102	1,02	6,26	%14,8	4
Breast Ca	-65	0,91	4,33	%14,8	4

The relationship between DWI intensity and SUV<sub>max</sub> was examined according to different body areas, and it was found that their correlation was influenced by the location of the lesion. Accordingly, a significant inverse relationship between SUV<sub>max</sub> and DWI intensity was found for the lesions localized to the second and fifth regions (As shown in Figure 3). Regression analysis showed significant association between SUV<sub>max</sub> and DWI intensity in the second and fifth regions.

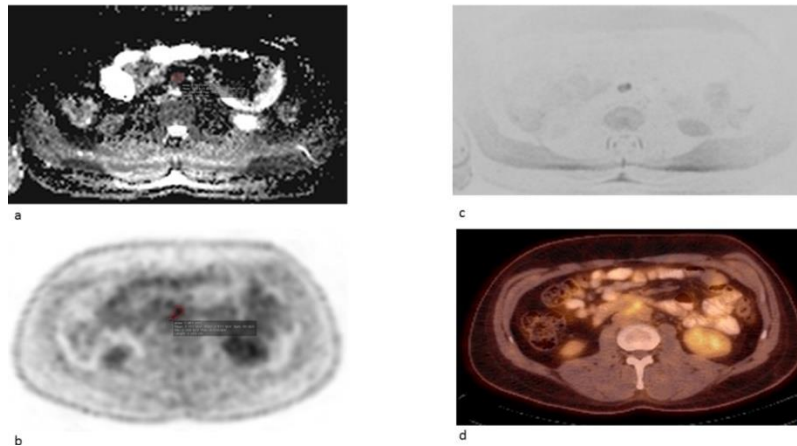
Figure 1: Axillary lymphadenopathy in female patient with Non-Hodgkin lymphoma a) coronal MIP image obtained by b=800 images b) Hypermetabolic axillary lymphadenopathy in coronal PET/CT images c) Measurement of DAG intensity from left axillary LAP in b=50 images d) Measurement of SUV<sub>max</sub> from left axillary LAP



Comparison of SUV<sub>max</sub> and ADC values of the lesions did not show a significant correlation between these two parameters (Spearman correlation coefficient=-0.0421, p=0.5712). Only a superficial relationship was

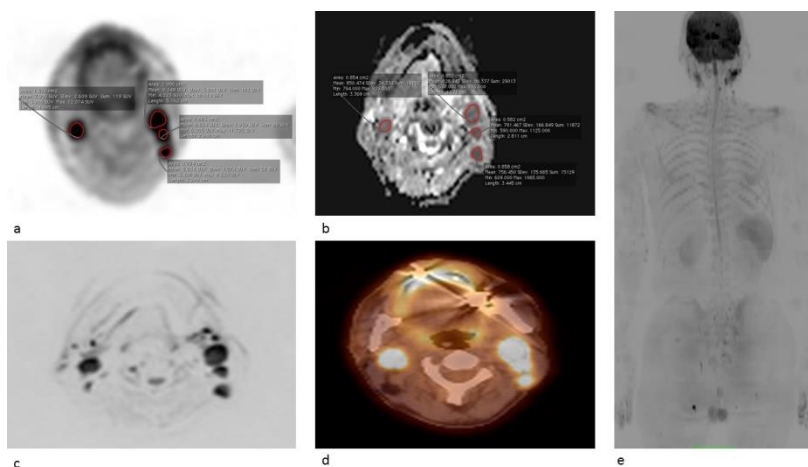
present for lesions localized to the fifth region (Spearman correlation coefficient=0.361,  $p=0.0594$ ) (As shown in Figure 4).

**Figure 2:** Interaortocaval lymphadenopathy in male patient with operated seminoma a) ADC value of lymphadenopathy in ADC map b) SUVmax value of lymphadenopathy in PET image c) Interaortocaval lymphadenopathy showing diffusion restriction in  $b=800$  image d) Hypermetabolic axillary lymphadenopathy in PET/CT



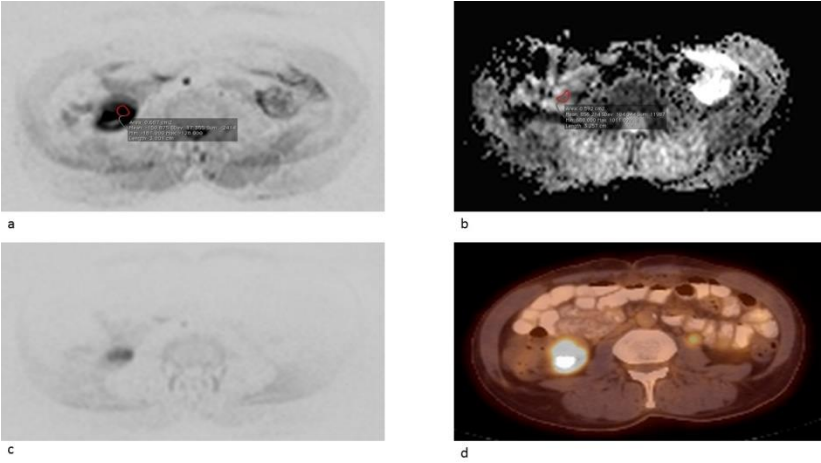
The relationship between  $SUV_{max}$  and DWI intensity was examined after categorizing the lesions as those with  $SUV_{max}$  value lower or higher than five, and accordingly, significant correlation was observed in both groups. However, this relationship was stronger for lesions with  $SUV_{max}>5$  ( $p=0.0003$ ) (As shown in Figure 5 and 6).

**Figure 3:** Bilateral cervical lymphadenopathy in male patient with operated larynx Ca a) Measurement of DAG intensity from lymphadenopathy in  $b=50$  image b) Measurement of ADC value from lymphadenopathy in ADC map c) Bilateral cervical lymphadenopathy showing diffusion restriction in  $b=800$  image d) Hypermetabolic bilateral cervical lymphadenopathy in PET/CT e) coronal MIP image obtained by  $b=800$  images



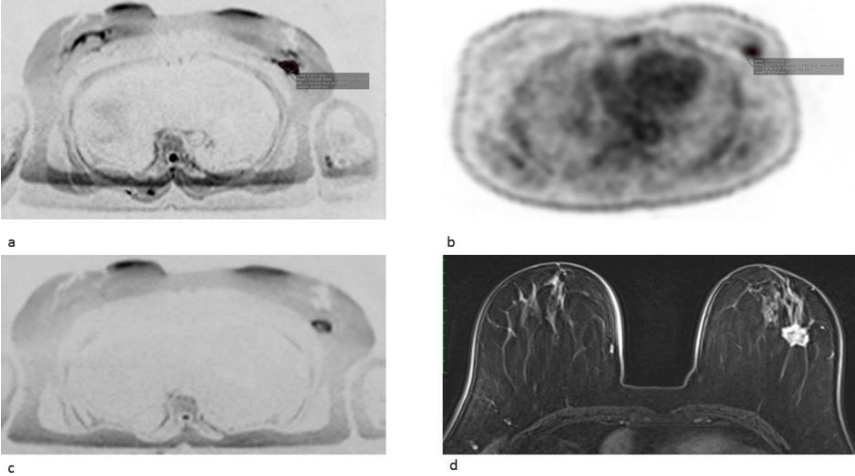
There was significant correlation between  $SUV_{max}$  and DWI intensity for lesions having a diameter  $>1.5$  cm ( $r=-0.26$ ;  $p=0.009$ ) (As shown in Figure 7).

**Figure 4:** Mass on left kidney lower lobe in male patient with NSCLC a) Measurement of DAG intensity from mass in b50 image b) Measurement of ADC value from mass in ADC map c) Mass showing diffusion restriction in Trace b=800 image d) Nonvisualization of mass in PET/CT because of intensive FDG accumulation on pelvicalyceal system

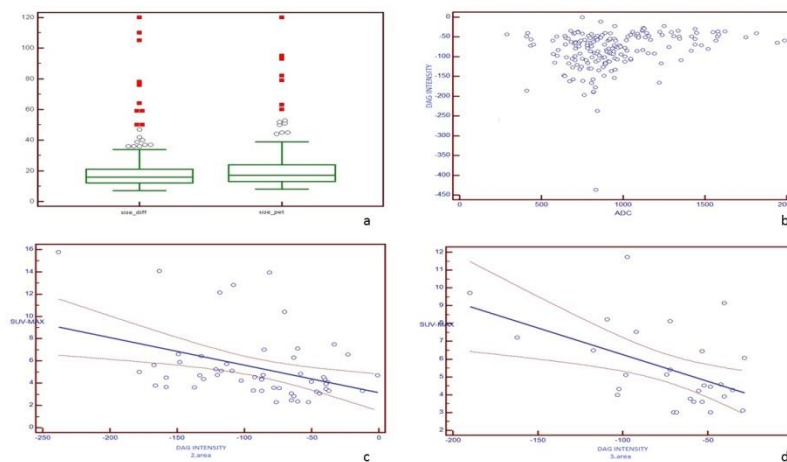


A significant correlation was observed between lesion diameter and  $SUV_{max}$  ( $r=0.38$ ;  $p<0.0001$ ).

**Figure 5:** Female patient with primary breast cancer a) Measurement of DAG intensity from mass in b50 image b) Measurement of SUVmax from mass on PET image c) Breast cancer showing diffusion restriction in Trace b=800 image d) View of mass on contrast-enhanced breast MRI



**Figure 6:** a) Correlation of lesion sizes measured with PET/CT and DWI, b) The correlation between DWI intensity and ADC value, c) The relationship between SUVmax and DWI intensity for lesions localized to the second region, d) The relationship between SUVmax and DWI intensity for lesions localized to the fifth region.



## 4. Discussion

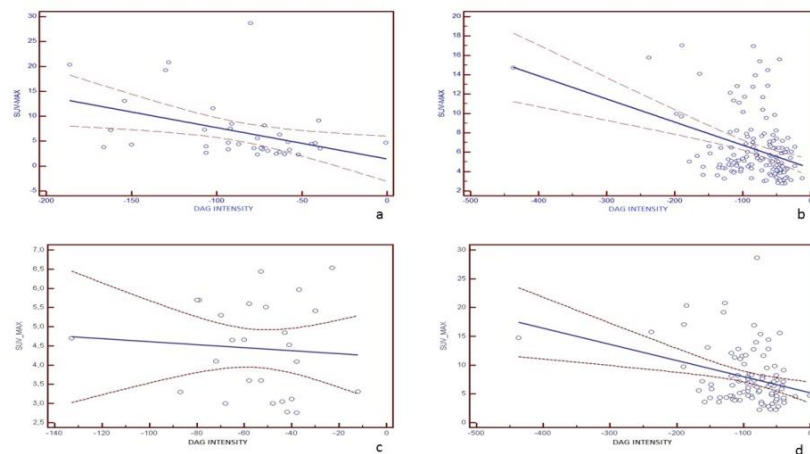
By the late 1990s, DWI had become a diagnostic tool for ischemia in the field of neuroradiology. Until recently, DWI could not be used for whole body MRI scans because of greater section thickness and inadequate fat suppression. Thanks to the research of Takahara et al. in 2004 that pioneered the way for obtaining multiple thin sections in DWI using STIR-EPI sequence, which enables getting more quality images from 3D reconstruction images, today DWI can be applied to the whole body (4). This technique provides a good suppressed background image by suppressing signals from tissues such as vessels, muscle, and fat via heavy diffusion and STIR pulses.

Longer times allow multiple signal averaging, high signal-to-noise ratio (SNR), and greater number of sections with fat suppression. Diffusion weighted images with high b values have high tumor-normal tissue contrast, thus increasing detectability of tumor lesions and infiltrative spread. Conversion of the obtained DWI images to gray scale makes lesions appear black while suppressing the tissues in the background, producing a PET/CT-like image (5, 6).

DWI images can be evaluated qualitatively or quantitatively. Qualitative evaluation is made using b value images. With increasing b value, normal tissues that have free diffusion are suppressed more, making it easier to distinguish tumoral tissue with restricted diffusion from the surrounding tissues. Imaging with varying b values makes quantitative analysis possible. Quantitative analysis is made via ADC mapping. ADC mapping also allows elimination of T2 "shine-through" effect (7).

In oncological imaging, DWI is used for detection of disease, characterization of lesions, and evaluation of treatment response. Additionally, whole body DWI has been increasingly used for staging systemic diseases such as lymphoma, bone metastases, and hematological malignancies. In recent years, DWI has gained an important potential for investigation of prostate cancer (8). DWI is commonly used for the vertebrae. It is used to investigate the etiology of vertebral collapse and in benign-malignant discrimination of collapse fractures (9).

**Figure 7:** a) The relationship between SUVmax and DWI intensity for lesions with SUVmax value lower than 5, b) The relationship between SUVmax and DWI intensity for lesions with SUVmax value higher than 5, c) The relationship between SUVmax and DWI intensity for lesions having diameter <1 cm., d) The relationship between SUVmax and DWI intensity for lesions having diameter >1.5 cm.



Radiological imaging modalities such as CT and MRI have been extensively used for a long time for characterization of tumors and evaluation of tumoral spread and treatment response. However, tumoral activity is also very important when evaluating malignancy. For this reason, PET/CT has become a very important oncological imaging tool in recent years. However, it has some disadvantages like the presence of radiation exposure and the possibility of being influenced by external physical factors (patient's exposure to cold environment, physical activity) and stress. DWI, on the other hand, is more advantageous than PET/CT as it is not affected by external conditions, and does not result in radiation exposure. Several studies have demonstrated the diagnostic contribution of DWI to MRI. Moreover, according to some authors, it has the potential to replace FDG PET/CT in cancer staging (10).

Most DWI studies use b values varying between 0 and 1000 sec/mm<sup>2</sup>. For breast and prostate tissue, utilization of b values greater than 1000 sec/mm<sup>2</sup> facilitates visualization of lesions. Although utilization of high b values is appealing clinically, it tends to cause serious eddy-current distortions (3).

Most DWI studies in the literature have focused on certain cancer types, and there are a limited number of studies comparing whole body DWI and FDG-PET/CT. No previous study has directly compared SUV<sub>max</sub>, ADC, and DWI intensity before. In our study, we evaluated lesions in inverted DWI images. We found significant correlation between SUV<sub>max</sub> and DWI intensity, which we believe is because PET images and inverted DWI images visually resemble each other.

Both PET and DWI are functional imaging modalities that create high lesion-background contrast and are based on distinct biophysical and biochemical principles. As FDG-PET and DWI are based on different mechanisms, they can provide complementary information. For example, FDG-PET can be used for spleen and mediastinal structures for which DWI has limited use. On the other hand, DWI can provide a diagnostic contribution to FDG-PET in evaluation of organs such as renal collecting system and bladder where FDG is accumulated in high concentrations, as well as pelvic organs neighboring the bladder, and in imaging of well-differentiated breast, prostate, liver, and thyroid cancers, neuroendocrine tumors, and low-grade lymphomas that show low-level FDG uptake (7). Our findings are in support of this view. One of our cases who had NSCLC had brain metastases that could not be detected in PET/CT but were easily distinguished with DWI. Similarly, another case had a renal tumor that could not be detected in PET/CT due to intense FDG accumulation but could be visualized with DWI.

Several studies have found FDG-PET/CT to be superior to DWI in evaluation of organs including mediastinum, lungs, and spleen. However, PET/CT can be negative in prostate cancer, hepatocellular carcinoma, and low-grade gliomas. DWI is more advantageous for such cases. DWI stands out for organs where the physiological FDG uptake is high, such as brain, liver, bone marrow, and urinary system.

The combination of FDG-PET/CT and whole body DWI can provide a more detailed examination for detecting tumoral lesions. Moreover, lesions detected with DWI can be confirmed with conventional and contrast-enhanced sequences to increase the diagnostic value (5,11,12).



In our study, we found significant inverse correlation between DWI intensity and  $SUV_{max}$  in general evaluation of the lesions. The reason for this inverse correlation may be that inverted images that are called "virtual PET" were used instead of the original DWI images. We observed that these inverted images were quite similar to that of PET/CT, with a great degree of overlap between the visualized lesions.

## 5.Conclusion

There was not a significant correlation between  $SUV_{max}$  and ADC. This may be because lymph nodes and metastatic/primary mass lesions were grouped separately for statistical analysis. When we examined  $SUV_{max}$  and ADC values of lesions, we observed a lack of diffusion restriction and high ADC values for lymph nodes, particularly the small-sized nodes. According to our observations, diffusion restriction was more profound in primary and metastatic mass lesions and in lymph nodes that had a diameter greater than 1 cm. Smaller lesions were not grouped separately for statistical analyses but were evaluated together with all other lesions. We believe this might be responsible for the lack of significant correlation between  $SUV_{max}$  and ADC values. We observed that lesions localized to organs that show high degree of physiological FDG uptake, such as brain and kidneys, can be detected with DWI. In our opinion, combined use of PET/CT and DWI can contribute to staging of lesions and increase the diagnostic accuracy.

## References

- [1] Culverwell AD, Scarsbrook AF, Chowdhury FU. False-positive uptake on 2-(18F)-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) in oncological imaging. *Clinical Radiology* 2011;66:366-382.
- [2] Tuncel E. MR Fizik. *Klinik Radyoloji, Nobel & Güneş Tıp Kitabevi* 2008: 249 - 353.
- [3] Matthew D. Blackledge, Martin O. Leach, David J. Collins, et al. Computed diffusion-weighted MR imaging may improve tumor detection. *Radiology* 2011;261:573-581.
- [4] Takahara T., Imai Y., Yamashita T., Yasuda S., Nasu S., Cauteren M.V.. Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. *Radiation Medicine* 2004;22:275-282.
- [5] Wilhelm T, Stieltjes B, Schlemmer HP. Whole-body-MR-diffusion weighted imaging in oncology. *Rofo* 2013;185:950-958.
- [6] Charles-Edwards EM, deSouza NM. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and its application to cancer. *Cancer Imaging* 2006;13:135-143.
- [7] Kwee TC, Takahara T, Ochiai R, Koh DM, Ohno, Nakanishi K et al. Complementary Roles of Whole-Body Diffusion Weighted MRI and 18F-FDG PET. *Journal of Nuclear Medicine* 2010;51:1549-1558.
- [8] Gibbs P, Tozer DJ, Liney GP, Turnbull LW. Comparison of quantitative T2 mapping and diffusion weighted imaging in the normal and pathologic prostate. *Magnetic Resonance Medicine* 2001;46:1054–1058.
- [9] Maeda M, Sakuma H, Maier SE, Takeda K. Quantitative assessment of diffusion abnormalities in benign and malignant vertebral compression fractures by line scan diffusion-weighted imaging. *American Journal of Roentgenology* 2003; 181:1203–1209.
- [10] Heusner TA, Kuemmel S, Koeninger A, Hamami ME, Hahn S, Quinsten A et al. Diagnostic value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) compared to FDG PET/CT for whole-body breast cancer staging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2010;37:1077–1086.
- [11] Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: Applications and challenges in oncology. *American Journal of Roentgenology* 2007;188:1622-1635
- [12] Bozgeyik Z, Onur MR, Poyraz AK. The role of diffusion weighted magnetic resonance imaging in oncologic settings. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* 2013;3:269-278.

## Vertebra Fraktürlerinde Unilateral Perkütan Vertebroplasti Tedavisi ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

### Evaluation of Unilateral Percutaneous Vertebroplasty Treatment and Its Results in Vertebral Fractures: A Single Center Experience

Turan KANDEMİR<sup>1</sup>, Kemal ERTILAV<sup>2</sup>, Zeki Serdar ATAİZİ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Eskişehir  
<sup>2</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Isparta

#### Ö Z E T

**Amaç:** Çalışmamızda unilateral perkütan vertebroplasti yapılan hastaların işlem uygulanan vertebra seviyesi, endikasyonların değerlendirilmesi ve uygulamamızın etkinliğini analiz etmeyi hedefledik.  
**Materyal-Metod:** Çalışmamız XXX Ocak 2015 ile Ağustos 2019 tarihleri arasında unilateral perkütan vertebroplasti uygulanmış 80 hastanın preoperatif ve postoperatif erken dönem ağrıları için uygulanan görsel analog skala (VAS) skorları, yaşları, cinsiyetleri, işlem uygulanan vertebra seviyesi ve sayısı, etiyolojik nedeni, kronik hastalık varlığı ve osteoporoz varlığı verileri dökümente edildi.  
**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 80 hastanın toplamda 89 vertebraına işlem uygulandı. İşlem uygulanan vertebraların 24'ü torakal 65'i ise lomber lokalizasyondaydı. En fazla L1 seviyesine uygulandı. Hastaların preoperatif ve postoperatif nörolojik bulgularında bir değişiklik saptanmadı. İşlem sırasında 4 hastada sement kaçağı görüldü. Bu da komplikasyon oranımızın %5 olduğunu gösterdi. Preoperatif VAS değeri ile postoperatif VAS değerleri arasında anlamlı bir fark saptandı (P<0,001).  
**Sonuç :** Unilateral perkütan vertebroplasti de maruz kalınan radyasyon oranının daha az olması, ameliyat süresinin kısalığı, komplikasyon oranlarının az olması nedeniyle avantajlı bir tekniktir.

**Anahtar Kelimeler:** Vertebra fraktürü, unilateral perkütan vertebroplasti, sement kaçağı

Alınış / Received: 08.12.2020 Kabul / Accepted: 11.02.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 15.08.2021

#### ABSTRACT

**Objective:** Our objective in this study was to evaluate the indications and the vertebral level at which unilateral percutaneous vertebroplasty was applied and to analyze the efficiency of our application.  
**Material-Method:** Our study was conducted in XXX on 80 patients who were applied unilateral percutaneous vertebroplasty between January 2015 and August 2019 and documented the scores of visual analog scale (VAS) applied for preoperative and postoperative early stage pains, the scores, ages and sexes of the patients, operated vertebra level and count, etiological cause and the presence of chronic disease and osteoporosis. Results: Operation was made on a total of 89 vertebrae of 80 patients included in the study. 24 of the operated vertebrae were thoracic and 65 were localized in the lumbar. Maximum operation level was L1. No change was detected in the preoperative and postoperative neurological findings of the patients. Cement leakage was observed during the operation. This showed that our complication rate was 5%. A significant difference was detected between preoperative VAS value and postoperative VAS values (P<0.001). Conclusion: Unilateral percutaneous vertebroplasty is an advantageous technique due to low exposed radiation rate, short operation duration and low complication rates.

**Keywords:** Vertebral Fractures, unilateral percutaneous vertebroplasty, cement leakage



## 1. Giriş

Perkütan vertebroplasti (PVP); malign ya da benign patolojik etkenlere bağlı vertebra korpus kırıklarının tedavisi için kullanılan, ağrının ortadan kaldırılması veya vertebra içi kemiğin kuvvetlendirilmesine yönelik vertebra gövdesine kılavuz görüntüleme eşliğinde girilerek, korpusun içerisinde polimetilmetakrilat (PMMA) materyali ile doldurulması işlemidir (1). 1984 yılında Fransa'da Deramond ve ark. tarafından ilk kez uygulanmıştır (2). Vertebroplasti en çok lomber bölgeye uygulanmakla birlikte torakal ve servikal vertebralara da uygulanmaktadır. Vertebroplasti endikasyonları osteoporoza veya travmaya bağlı vertebral fraktürler, hemanjiomlar, miyelomlar ve vertebral tümör metastazları sayılabilir. Bu endikasyonlar içinde en fazla osteoporoza bağlı vertebra fraktürlerine PVP uygulanmaktadır.

PVP'nin analjezik mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber; kırık stabilizasyonu, kimyasal toksisite, komşu dokular ve sinir sonlanmalarının termal nekrozunun analjeziye yol açtığı düşünülmektedir (3). PVP hızlı bir şekilde ağrıyı azalttığı ve kırık kemikte stabilizasyonu sağladığı için osteoporotik vertebra fraktürleri için en uygun tedavi yöntemlerinden biridir (4).

Bu çalışmamızda kliniğimizde unilateral PVP yapılan hastaların işlem uygulanan vertebra seviyesi, endikasyonların değerlendirilmesi ve uygulamamızın etkinliğini analiz etmek istedik.

## 2. Materyal-Metod

Çalışmamız XXX Ocak 2015 ile Ağustos 2019 tarihleri arasında unilateral PVP uygulanmış 80 hastanın dosyaları geriye dönük olarak taranması ile yürütüldü. Tüm hastalardan yapılacak cerrahi işlem ile ilgili yazılı ve sözlü olarak bilgilendirilme yapıldı ve daha sonra işlemi kabul ettiklerine dair yazılı onamlar alındı. Radyolojik veriler PACS sisteminden incelendi. Çalışmaya alınmama kriterleri; vertebroplasti ile birlikte posteriyör stabilizasyon uygulanan hastalar, nörolojik defisiti olan hastalar ve bilateral PVP uygulanan hastalar olarak belirlendi.

### -Cerrahi Teknik

Girişimler sedoanaljezi eşliğinde lokal anestezi altında yapıldı. Girişimler steril ameliyathane ortamında temel cerrahi prensiplere uygun olarak yapıldı. Hastalar ameliyat masasına prone (yüz üstü) pozisyonunda lomber lordozu düzleştirecek şekilde yastıklarla desteklenerek yatırıldı. Floroskopide posterior oblik görüntüleme ile vertebra korpusunun üzerine binen pedikül seçildikten sonra 11-gauge kemik iliği biyopsi iğnesi vertebranın posteriyör elemanlarına doğru yönlendirildi. Ön-arka, yan ve oblik pozisyonlar ile doğru yön takip edilerek transpediküler olarak orta hatta yakın kalmak kaydıyla vertebra korpusunun anteriyörüne ilerletilerek iğnenin son pozisyonu ön-arka ve yan görüntüler ile tekrar kontrol edildi. Girişimler unipediküler yapıldı ve patolojik kırık olduğu düşünülen hastalarda sement enjeksiyonu öncesinde biyopsi alındı. Klinik duruma göre lomber vertebraya 3-8 ml, torasik vertebralara 2-5 ml polimetilmetakrilat (PMMA) enjekte edildi. Enjeksiyon süresince yan görüntüleme eş zamanlı floroskopi uygulanarak sementin dağılımı gözlendi. Hastalar girişim sonrasında en az 4 saat sırt üstü pozisyonda yatırıldı.

### -Değerlendirilen parametreler:

Hastaların preoperatif ve postoperatif erken dönem ağrıları görsel analog skala (VAS) ile değerlendirildi. Bu skalada 0 ağrının hiç olmadığı durumu tanımlarken, 10 hayal edilebilecek en şiddetli ağrıyı tanımlamaktadır. Bunun dışında hastaların yaşları, cinsiyetleri, işlem uygulanan vertebra seviyesi ve sayısı, etiyolojik nedeni, kronik hastalık varlığı ve osteoporoz varlığı değerlendirilmek için toplandı.

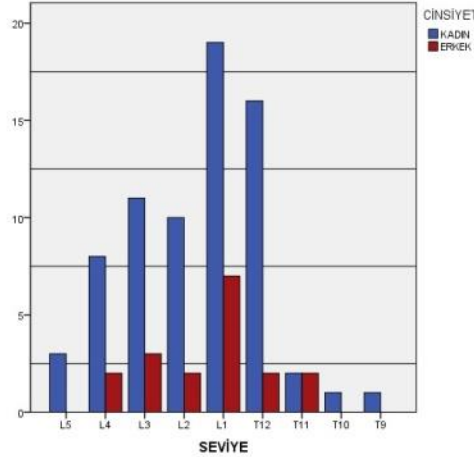
### -İstatistiksel Analiz:

Tüm istatistikler için SPSS paketi kullanıldı. Paired samples t-test, VAS skorlarındaki farkın istatistiksel değerlendirilmesi için kullanılırken; VAS skorlarındaki farkın sağ ve sol tarafta göre değişkenlik farkı Student's t testi ile analiz edilmiştir.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 80 hastanın 62'si kadın 18'i erkek hastaydı. Tüm hastaların yaş ortalaması 70,32(min:44-max:95) olup kadınların yaş ortalaması 72,24, erkeklerin yaş ortalaması 63,72'di. 80 hastanın toplamda 89 vertebraasına işlem uygulandı. Bir hastanın 3 vertebraasına, 7 hastanın 2 vertebraasına aynı seansta işlem uygulandı. İşlem uygulanan vertebraaların 24'ü torakal 65'i ise lomber lokalizasyondaydı. En fazla L1 seviyesine uygulandı. Sırasıyla L5'e 3, L4'e 10, L3'e 14, L2'e 12, L1'e 26, T12'e 18, T11'e 4, T10'a 1 ve T9'a 1 defa vertebroplasti uygulandı (Şekil 1).

Resim 1: Fraktür sayılarının vertebra seviyelerine göre dağılımı.



Vertebroplasti uyguladığımız hastaların etiolojisini incelediğimizde üç tanesinin metastazdan dolayı ağrısı vardı. Bu hastalardan işlem sırasında sement uygulamadan önce biyopsi alındı. Hastalarımızın üçünde hemanjioma bağlı ağrı vardı ve lezyon sementle dolduruldu. 52 hastanın travma öyküsü mevcuttu. Travma sonrası vertebra fraktürü oluşan hastaların 6'sında osteoporoz mevcut olup medikal tedavi aldığı öğrenildi. Osteoporoz 58 hastada (%72,5) görülmüştü ve bunların 28 tanesinde bilinen bir travma öyküsü olmamasına rağmen vertebra fraktürü saptanmıştı. Ayrıca osteoporoz görülen hastaların %89'unu (52 kişi) kadın hastalar oluşturmaktaydı.

Hastaların osteoporoz dışında %68'inde (55 kişi) kronik hastalık mevcuttu. Bu 55 hastanın 42'si kadın 13'ü erkekti. Kronik hastalıkların içinde 23 hastada hipertansiyon vardı. Bununla birlikte 11 hastanın koroner arter hastalığı mevcuttu. Bunların dışında 10 hastada diabetes mellitus (DM) ve üç hastada da kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) mevcuttu. Diğer hastaların hipotiroidi, Alzheimer Hastalığı ve karaciğer yetmezliği gibi kronik hastalıkları mevcuttu.

Hastaların preoperatif ve postoperatif nörolojik bulgularında bir değişiklik saptanmadı. İşlem sırasında 4 hastada sement kaçağı görüldü. Bunlardan üçü intervertebral disk mesafesine olurken biri venöz yapılara gerçekleşti (Şekil 2). Kaçak saptandıktan sonra gönderilen materyalin yeterli olması nedeniyle işleme son verildi. Takibinde nörolojik değişiklik olmadı. Bu da komplikasyon oranımızın %5 olduğunu gösterdi. Bunun dışında postoperatif geç dönem takiplerinde bir hastamızın iki üst seviyesinde kompresyon fraktürü gözlenmesi üzerine o seviyeye de vertebroplasti yapıldı.

Hastalarımızın 73 tanesine sağdan, 7 tanesine soldan transpediküler girilerek işlem yapıldı. Soldan girilen hastanın birinde metastatik lezyon sol taraftaydı. Sağ ve sol tarafta yapılan işlem sonrasında VAS değerleri arasında değişiklikte anlamlı bir fark saptanmadı (P=0,202).

Hastaların vakaya alınmadan önce preoperatif ve postoperatif VAS skorları değerlendirildi. Preoperatif VAS değeri ile postoperatif VAS değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı (P<0,001). Preoperatif VAS skor ortalaması 8,27±1,05 olarak saptandı. Postoperatif VAS skoru 2,45±1,18 olarak hesaplandı (Tablo 1).

Tablo 1 : Preoperatif ve postoperatif VAS değişimi

	PREOPERATİF VAS	POSTOPERATİF VAS	DEğİşİM	P
Ortalama	8,27	2,45	5,82	<0,0001
Stantard Sapma	1,05	1,18	1,43	

#### 4. Tartışma

Vertebra kırıklarında özellikle yaşlı hastalar için kısa hastanede kalma süresi, ağrıdan erken kurtulma ve hızlı mobilizasyon çok önemlidir. Tedavide destekleyici korselerin kullanımı, yatak istirahati ve analjezik tedavi konservatif tedaviler arasında olup henüz net bir standart sağlanamamıştır ve bu tedavilerden sınırlı oranda fayda sağlanılmaktadır. Ayrıca ileri yaştaki hastalarda uzun süre yatak istirahati kemik demineralizasyonun hızlanmasına yol açarken; uzun süreli analjezik kullanımı da ciddi yan etkilere yol açabilmektedir (3). Vertebroplasti bu yüzden iyi bir tedavi seçeneği olup son dönemlerde oldukça yaygınlaşmıştır. Ayrıca genel anestezi alması yüksek riskli olan hastalar için ideal bir tedavi yöntemidir. Hastalarımızın %68'inde kronik ek hastalığı mevcut olup genel anestezi için riskli grupta yer almaktaydı. Yaş ortalaması 70,2 olup %72,5'inde osteoporoz mevcuttu. Bu oran literatürle uyumlu olup ileri yaş hastalar için osteoporozun, vertebra fraktürlerinde en önemli nedenlerinden biri olduğunu göstermektedir. Yine kadın hastalarda osteoporoz görölme sıklığı daha fazlaydı. Kadın hastalarda osteoporozun ve buna bağlı vertebra kırıklarının görölme insidansının yüksek olması bizim çalışmamızla da uyumlu bulunmuştur.

Resim 2: Vertebroplasti sırasında gerçekteşen venöz kaçak



Bazı araştırmacılar bilateral PVP ağrıyı rahatlatmak için daha etkili olduğunu düşünse de son dönemde yapılan çalışmalarda unilateral PVP kullanımı artmaktadır.

Ayrıca deneysel kadavra çalışmasında indüklenmiş vertebra korpus kırığının tedavisinde bilateral ve unilateral vertebroplasti yapılmış ve biyomekanik sonuçlarda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (6). Unilateral yaklaşımda komplikasyon riskinin azalması, operasyon süresi kısılması ve maruz kalınan radyasyonun azalması bilateral yaklaşıma karşı üstünlük sağlamaktadır. Çalışmamızda 7 hastanın 2 vertebraına, 1 hastanın ise 3 vertebraına aynı anda müdahale edilmiştir. Teknik olarak multiple seviye vertebroplastilerde işlemin tek taraftan yapılması önerilmektedir (7). Bizim vakalarımızda çift seviyeli vakalarımız sağdan, üç seviyesine müdahale ettiğimiz vaka ise sol taraftan yapılmıştır.

Torakolomber fraktürlerin %60-70'i T12-L2 arasında görülmektedir (8). Torakolomber bileşke hareketsiz olan torakal omurganın, rotasyon hareketlerinin gerçekleştirildiği lomber omurgaya geçmesi kırıkların çoğunun buraya lokalize olmasını sağlamaktadır. Bizim vakalarımızda torakolomber bileşkede görülme oranı %62 olup literatürle uyumlu olarak saptanmıştır.

Vertebroplasti nispeten güvenli ve etkili bir yöntem olsa da sement kaçağı, pedikül kırılması, nöral hasar, akciğer embolisi, yumuşak doku hasarı ve epidural kanama gibi komplikasyonlar görülebilir (9). Bunların içinde en sık karşılaşılan sement kaçağıdır. Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada unilateral ve bilateral yaklaşımda sement kaçışı bilateral yaklaşımda daha fazla olup istatistiksel olarak da anlamlı farklılık elde edilmiş (10). Öte yandan Eck ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analiz çalışmasında sement kaçağının %19,7 olarak bildirmişlerdir (11). Bizim vakalarımızda 3 hastada intervertebral disk seviyesine ve bir vakada venöz yapılara sement kaçışı olmuş ve oranımız %5 olmuştur. Bu hastalarımızda da herhangi bir defisit gelişmemiştir.

Vertebroplastinin diğer bir komplikasyonu ise komşu segmentte oluşan yeni fraktürdür. Trout ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VP uygulanan vertebranın komşuluğundaki vertebrada yeni kırık oluşma riski diğer vertebralara oranla 4,6 kat daha fazla bulunmuştur (12). Yapılan bir çalışmada ise VP sonrası komşu segmentte yeni fraktür oluşmasına disk mesafesine kaçan sementin neden olduğu bildirilmiştir (13). Kızmazoğlu ve ark. yaptığı bir çalışmada uzun dönem VP takiplerinde 5 hastalarında komşu segment fraktürü saptanmış olup bunların 4 ünde ilk işlemde disk mesafesine sement kaçağı olduğu bildirilmiştir (14). Bizim disk mesafesine sement kaçağı olan hastalarımızın takiplerinde yeni bir fraktür saptanmamıştır. Sadece başka bir hastamızda iki üst seviyede yeni fraktür saptanmıştır.

Yapılan bir çalışmada bilateral ve unilateral PVP'lerin VAS sonuçları karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (5). Hemanjiom, metastaz, myelom ve osteoporoz nedeniyle PVP uygulanan prospektif bir çalışmada, hastaların ağrısında %70-80 oranında azalma ve mobilizasyonlarında artma görülmüştür (15). Bu çalışmada ağrıda azalma enjeksiyondan sonra birinci ve ikinci günde görülmüş olup etkisi birkaç aydan birkaç yıla kadar sürmüştür. Ayrıca vertebroplasti yapılan omurgalarda tekrar fraktür gelişmemiştir. Çalışmamızda da postoperatif takiplerde nüks fraktür gözlemlenmemiştir. Ayrıca çalışmamızda hastalarımız ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası VAS skorlarının değerlendirilmesinde literatürle uyumlu olarak anlamlı farklılık görülmektedir (16). Bu da unilateral vertebroplastinin vertebra fraktürü tedavisinde etkili bir yöntem olduğunu göstermektedir.

## 5. Sonuç

PVP vertebra fraktürlerinde etkili ve güvenli bir yöntemdir. Unilateral ve bilateral PVP sonuçlarında anlamlı bir farklılık olmasa da unilateral tedavi de maruz kalınan radyasyon oranının daha az olması, ameliyat süresinin kısalığı, komplikasyon oranlarının az olması nedeniyle avantajlı bir tekniktir.

## Kaynakça

- [1] Mathis J. Percutaneous bone augmentation to treat pain associated with vertebral fracture. Vertebroplasty: A Hands On Course at the University of Maryland, Baltimore, Maryland. 1999:14.
- [2] Hess G, Mayer H. Percutaneous vertebroplasty in osteoporotic vertebral fractures. Minimally Invasive Spine Surgery: Springer; 2006. p. 222-9.
- [3] Denaro L, Longo UG, Denaro V. Vertebroplasty and kyphoplasty: reasons for concern? Orthopedic Clinics of North America. 2009;40(4):465-71.
- [4] Stevenson M, Gomersall T, Jones ML, Rawdin A, Hernández M, Dias S, et al. Percutaneous vertebroplasty and percutaneous balloon kyphoplasty for the treatment of osteoporotic vertebral fractures: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Percutaneous vertebroplasty and percutaneous balloon kyphoplasty for the treatment of osteoporotic vertebral fractures: a systematic review and cost-effectiveness analysis: NIHR Journals Library; 2014.
- [5] Zhang L-g, Gu X, Zhang H-I, Zhang Q-g, Cai X-b, Tao K. Unilateral or bilateral percutaneous vertebroplasty for acute osteoporotic vertebral fracture: a prospective study. Clinical Spine Surgery. 2015;28(2):E85-E8.
- [6] Tohmeh AG, Mathis JM, Fenton DC, Levine AM, Belkoff SM. Biomechanical efficacy of unipedicular versus bipedicular vertebroplasty for the management of osteoporotic compression fractures. Spine. 1999;24(17):1772.
- [7] Hacıyakupoğlu E, Kınalı B, Oktay K, Yılmaz DM, Hacıyakupoğlu S. Vertebroplasti. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.21(4):283-98.

- [8] Looby S, Flanders A. Spine trauma. *Radiologic Clinics*. 2011;49(1):129-63.
- [9] Nieuwenhuijse MJ, Van Erkel AR, Dijkstra PS. Cement leakage in percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fractures: identification of risk factors. *The Spine Journal*. 2011;11(9):839-48.
- [10] Chen C, Bian J, Zhang W, Zhang W, Zhao C, Wei H. Unilateral versus bilateral vertebroplasty for severe osteoporotic vertebral compression fractures. *Clinical Spine Surgery*. 2014;27(8):E301-E4.
- [11] Eck JC, Nachtigall D, Humphreys SC, Hodges SD. Comparison of vertebroplasty and balloon kyphoplasty for treatment of vertebral compression fractures: a meta-analysis of the literature. *The Spine Journal*. 2008;8(3):488-97.
- [12] Trout AT, Kallmes DF, Kaufmann TJ. New fractures after vertebroplasty: adjacent fractures occur significantly sooner. *American Journal of Neuroradiology*. 2006;27(1):217-23.
- [13] Komemushi A, Tanigawa N, Kariya S, Kojima H, Shomura Y, Komemushi S, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic compression fracture: multivariate study of predictors of new vertebral body fracture. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2006;29(4):580-5.
- [14] KIZMAZOĞLU C, ÖZBEK E, ERTİLAV K, YÜCESOY K. Vertebroplasti Komplikasyonları. *Türkiye Klinikleri Nöroşirürji-Özel Konular*. 2018;8(1):36-41.
- [15] Levine SA, Perin LA, Hayes D, Hayes W. An evidence-based evaluation of percutaneous vertebroplasty. 2000.
- [16] Movrin I, Vengust R, Komadina R. Adjacent vertebral fractures after percutaneous vertebral augmentation of osteoporotic vertebral compression fracture: a comparison of balloon kyphoplasty and vertebroplasty. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2010;130(9):1157-66.

## Sabit Ortodontik Tedavi Gören Bireylerde Tekrarlayan Ağız Hijyeni Motivasyonunun Ağızın Farklı Bölgelerindeki Periodontal Dokuları Üzerine Etkisinin Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi

### Comparative Evaluation of the Effect of Repetitive Oral Hygiene Motivation on Periodontal Tissues of Different Parts of Mouth in Individuals with Fixed Orthodontic Treatment

Neslihan Ebru ŞENİŞİK<sup>1</sup>, Selcan HASİPEK<sup>1</sup>, Elif ALBAYRAK<sup>1</sup>, Zuhai YETKİN AY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD. Isparta  
<sup>2</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD. Isparta

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada en az 12 aydır sabit ortodontik tedavi gören bireylere, ardışık üç ay oral hijyen eğitimi, motivasyonu verilmesinin, ağız içindeki farklı bölgelerin periodontal parametrelerine olan etkisi zaman bazında değerlendirilmiştir. **Materyal ve metod:** Çalışmamıza 15,37±1,71 kronolojik yaşa sahip, 1,41±0,29 yıldır sabit ortodontik tedavi gören 30 birey katılmıştır. Bireylere dental model üzerinde, ağız içinde gösterim, sözlü anlatım ile oral hijyen eğitimi, motivasyonu verilmiştir. Bireylerden başlangıç(T0), 1. kontrol(T1) ve 2. kontrol(T2) zamanlarında, 4'er hafta aralıklar ile ortodontik plak indeksi(OPI), kanama indeksi(KI) ve cep derinliği(CD) parametreleri kaydedilmiştir. Her bir birey için üst çenede tüm üst, üst ön, üst arka, alt çenede tüm alt, alt ön, alt arka toplam 6 farklı bölge oluşturulmuş, OPI ve KI parametreleri ayrı ayrı, CD parametresi ise T0, T1, T2 zamanlarında tüm ağız için hesaplanmıştır. **Bulgular:** Tüm üst OPI, T1, T2 zamanlarında ve tüm alt KI, T2' de anlamlı düzeyde azalmıştır (p<0,05). Tüm üst KI, T1 zamanında tüm alt KI'den daha düşüktür (p<0,05). Üst ön OPI, T1 ve T2' de anlamlı düzeyde azalmıştır (p<0,05). Üst ön OPI, T1 zamanında, alt ön OPI' ye göre daha düşüktür (p<0,05). Üst ön KI verisi T0, T1, T2 zamanlarında alt ön KI verisinden daha düşüktür (p<0,05). Üst arka OPI verisi ve CD verisi, T2' de anlamlı düzeyde azalmıştır (p<0,05). **Sonuç:** Sabit ortodontik tedavisi 12 aydan daha uzun süredir devam eden bireylerde sözel ve uygulamalı oral hijyenin tekrarlı motivasyonu yönteminin dişeti sağlığına etkisi olumludur. Tekrarlayan tipteki bu motivasyon yöntemiyle sabit ortodontik tedavi gören hastalarda sıkça gereksinim duyulan gingivektomi işlemi uygulamaları azaltılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Tekrarlayan oral hijyen motivasyonu, sabit orododontik tedavi, ortodontik plak indeksi, dişeti büyümesi, periodontal sağlık

Alınış / Received: 13.01.2021 Kabul / Accepted: 13.07.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 15.08.2021

## ABSTRACT

**Objective:** The effect of three consecutive months of oral hygiene motivation on periodontal parameters of different regions in the mouth for individuals who have had fixed orthodontic treatment for at least 12 months, was evaluated. **Material-Method:** Thirty individuals with a chronological age of 15.37±1.71 and receiving fixed orthodontic treatment for 1,41±0,29 years participated. Verbal, demonstrative oral hygiene training, motivation were given on the dental model. Orthodontic plaque index(OPI), bleeding index(BI) and probing pocket depth(PPD) parameters were recorded at 4 week intervals at T0, T1,T2. In each individual, full upper, upper anterior, upper posterior, full lower, lower anterior, lower posterior for the OPI and BI parameters were separately calculated, the PPD parameter was calculated for the full mouth. **Results:** Full upper OPI, at T1, T2 and full lower BI decreased significantly at T2 (p <0.05). Full upper BI is lower than full lower BI at T1 (p<0.05). Upper anterior OPI decreased significantly at T1, T2 (p<0.05). Upper anterior OPI is lower than lower anterior OPI at T1 (p<0.05). The upper anterior BI is lower than lower anterior BI at T0, T1, T2 (p<0.05). Upper posterior OPI and PPD data significantly decreased at T2 (p<0.05). **Conclusion:** The effects of the repetitive verbal and demonstrative oral hygiene motivation on periodontal health are positive in individuals with fixed orthodontic treatment for at least 12 months. With this repetitive type of motivation, gingivectomy procedures, which are frequently required in patients undergoing fixed orthodontic treatment, can be reduced.

**Keywords:** Repetitive oral hygiene motivation, fixed orododontic treatment, orthodontic plaque index, gingival growth, periodontal health





## 1. Giriş

Çapraşıklığın olduğu vakalarda periodontal sağlık, sabit ortodontik tedavi sonucu elde edilen ideal oklüzyon ve sağlıklı fonksiyon sayesinde olumlu yönde etkilenir (1). Aktif ortodontik tedaviye başlayan bireylerde periodontal sağlık açısından olumsuz faktörleri en aza indirmek için plak kontrolüne yönelik oral hijyen eğitimi ve motivasyonu verilir (2). Ancak tedavi sırasında sürekli ve kabul edilebilir oral hijyen uyumu sağlamak, periodontal dokuları sağlıklı ortodontik braketlerin uygulanmasından 1-2 ay sonra geçici gingivitis belirtileri ortaya çıkmaktadır (4). Sabit ortodontik tedavide uygulanan braketler, ağız içinde supragingival ve subgingival plak birikimine neden olarak, ortodontik tedavi gören hastalarda dişeti enfeksiyonu, kanama indeksi (KI), dişeti büyümesi ve cep derinliği indeksinde (CD) artışa sebep olur (5,6). Cep derinliğinde gözlenen bu artışın, epitelyal ataçmanın apikale migrasyonundan çok gingival hiperplaziden kaynaklandığı belirtilmiştir (7). Dişlere tel takıldıktan sonra özellikle ulaşılabilen bölgelerde meydana gelen gingival hiperplazi, zaman içinde fibröz bir hal alıp, hasta tarafından günlük oral hijyen girişimleriyle temizlenmesi daha da zorlaşmış olan alanları ortaya çıkarabilir (5). Sabit ortodontik tedavi ile oral florada ve periodontal dokularda meydana gelen değişikliklerin 12 ay sonunda stabil bir hale geçtiği bildirilmektedir (8). İnterproksimal alanlarda sık görülen gingival hiperplazi, apareyin çıkarılmasını takiben önemli ölçüde azalsa da (7) en az 12-14 ay süren sabit ortodontik tedavi sırasında, periodontal dokularda ortaya çıkan zararlı etkilerin minimize edilebilmesi açısından oral hijyen uyumunun sürekli olması gerekir. Tüm sabit ortodontik tedavi süresi içinde iyi oral hijyen sağlamanın en düşük seviyede olduğu safhanın ortodontik tedavinin en son aşaması (finishing phase) olduğu bildirilmiştir (3). Bu nedenle sadece tedavi başında değil sonunda da bireyin iyi oral hijyen sağlaması için sık aralıklar ile tekrarlı motivasyonu önemlidir (9,10).

Literatürde ortodontik sabit tedavi ile başlayan ve tedavi aşamasında da tekrar eden oral hijyen sağlama motivasyonunun periodontal sağlık üzerinde çok olumlu etkisi olduğu bildirilirken, aynı çalışmalarda tekrarlı oral hijyen motivasyonu verilmeyen kontrol gruplarında zaman içinde plak indeks skorlarının yükseldiği bildirilmiştir (9-11). Klinik rutinde vakalara her seans tekrarlı ve düzenli oral hijyen motivasyonu verilmediğinde dişeti sağlığı bozulabilir, bu durumu düzeltmeye yönelik daha invaziv tedbirler alınmak zorunda kalınabilir. Çünkü kötü oral hijyeni kontrol edilmezse, ortodontik tedavi sonuçlarını tehlikeye atabilir (12). Literatürde tekrarlı oral hijyen sağlama motivasyonu verilmeyen, sabit ortodontik tedavisi en az 12 aydır devam eden, ortodontik braket kullanımına ve fırçalama etkinliğine alışmış bireylerde, oral hijyen eğitiminin ve motivasyonunun, tedavi başlangıcında olduğu gibi, yeniden verilerek periodontal dokularda meydana getirebileceği etkisini gözleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ek olarak sonradan verilen tekrarlı oral hijyen sağlama motivasyonunun ağız içindeki farklı bölgelerde periodontal sağlık üzerinde meydana getirdiği etkisini inceleyen bir çalışma da bulunmamaktadır. Literatürde ortodontik tedavi görmeyen ancak gingivitis tanısı konmuş vakalarda tedavi amacıyla oral hijyen eğitiminin düzenli verilmesi sonrası kanama indeksinde, cep derinliğinde ve mikrobiyal dental plakta azalma görüldüğü bildirilmektedir (13,14).

Bu bilgilerin ışığında bu çalışmanın amacı en az 12 aydır sabit ortodontik tedavi gören bireylere, ardışık üç ay boyunca her klinik seansında yeniden model üzerinde ve doğrudan ağızda göstererek tekrarlı oral hijyen eğitimi ve motivasyonu verilmesinin, ağız içinde bölgesel bazda ortodontik plak indeksi (OPI), KI ve CD parametrelerine olan etkisini değerlendirmektir.

## 2. Materyal ve Metot

Bu çalışma 09.07.2015 tarihinde Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiş ve 2252 sayılı yazı ile kabul edilmiştir. Çalışmaya dahil olan bireyler ve ebeveynlerine araştırmanın amacı ve yöntemine ilişkin ayrıntılı bilgi verilmiş, bilgilendirilmiş gönüllü onam formu ile yazılı onamları alınmıştır. Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'nda 0,018 inch Roth braket sistemi (Ormco; Mini-Diamond, Glendora, Calif. USA) ile sabit ortodontik tedavi görmekte olan, çalışma kriterlerine uygun gönüllü bireyler çalışmaya dâhil edilmiştir. Bireyler seçilirken çekimsiz sabit ortodontik tedavi görüyor olması, 7 nolu dişler hariç tüm dişlerin braketli olup sabit ortodontik tedavisinin bitirme safhasında olması, daimi dişlenme döneminde

olması, 12 yaşından büyük olması, sabit ortodontik tedavilerinin en az 12 aydır devam ediyor olması, sistemik olarak sağlıklı olması kriterleri esas alınmıştır.

Hareketli veya sabit protetik restorasyonları olan, ark telleri bant, tüp ve braket dışında plak birikimini arttırabilecek diğer ortodontik apareyleri olan, otoimmün hastalık, epilepsi gibi motor fonksiyon bozukluklarına neden olabilecek rahatsızlığı olan, tedavi edilmemiş çürüğü olan, düzenli olarak herhangi bir ağız gargarası ve sistemik ilaç kullanan, gebelik ve laktasyon durumundaki bireyler çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmanın güç analizi GPower 9.1.2 (15) kullanılarak yapılmıştır. OPI, CD ve KI pilot ölçüm değerlerinden elde edilen sonuçlara göre yapılan hesaplamalara göre etki büyüklüğü 0,24 ve güç oranı %80 olmak üzere minimum örneklem büyüklüğü 28 olduğundan çalışmamıza 19 kız, 11 erkek toplam 30 birey gönüllülük esasına göre dâhil edilmiştir (Tablo 1). Çalışmaya katılan bireyler muayene edildikten sonra her birine dental model üzerinde ve ağız içinde gösterim yapılarak sözlü anlatım ile oral hijyen eğitimi ve motivasyonu verilmiştir. Yumuşak uçlu, küçük başlı ve düz diş fırçası ile günde 2-3 kez Modifiye Bass tekniği esas alınarak diş fırçalama, ayrıca diş fırçalamanın hemen ardından, günde en az bir kez olmak kaydıyla interproksimal alanları ve braket çevresini ara yüz fırçasını kullanarak temizlemeleri ve günlük beslenme önerileri dahil olmak üzere geleneksel oral hijyen talimatları verilmiştir (16).

Braket duvarlarının ve dişlerinin temizlenmesi bir model üzerinde ve hastanın kendi ağzında diş fırçası ve diş arası fırçası kullanılarak gösterilmiştir. Ağız sağlığı, biyofilmle ilişkili riskler ve diş plağını ortadan kaldırmanın önemi vurgulanmış ve oral hijyen talimatları her randevuda muayene eden aynı araştırmacı (SC) tarafından tekrarlanmıştır.

Çalışma sırasında hastaların her biri aynı diş fırçasını ve diş macununu kullanmış, üç aylık çalışma süresinde her dört haftada bir kliniğe her geldiklerinde klinikte hasta başında oral hijyen eğitimi ve motivasyonu tekrarlanarak verilmiştir. Bu süreçte her seans 0,016\*0,022 inch niti ark tellerin üst ve alt arkta çıkartılıp, periodontal parametrelerin alınıp, tel ligatür kullanılarak tekrar ligasyonu hastaların ortodontik tedavisi idame ettirilmiştir. Herhangi hiçbir aktif tedavi işlemi yapılmamıştır.

Periodontal parametreler elde edilmeden önce ark telleri çıkartılmıştır. Çalışma için bireylerden sırasıyla OPI (şekil 1), CD ölçümü, KI parametreleri başlangıç (T0), 1. kontrol (T1) ve 2. kontrol (T2) zamanlarında, üç ayrı dönemde 4'er hafta aralıklar ile kaydedilmiştir (14,17). Her bir zamandaki her bir ölçüm özel hazırlanmış kayıt formlarına kaydedilmiştir. Çalışmada oral hijyen motivasyonu anlatımı ve periodontal ölçümler her bir zamanda bir tek araştırmacı (SH) tarafından yapılmıştır.

Şekil 1. Ortodontik plak indeksi (OPI) ölçümü için skora

PLAK	Değer	Kriter	
	0	Plak yok	Plak yokluğu
	1	Braket tabanının bir yüzünde plak birikimi	Braket çevresinde plak birikimi
	2	Braket tabanının iki yüzünde plak birikimi	
	3	Braket tabanının üç yüzünde plak birikimi	
	4	Braket tabanının dört yüzünü kapsayacak şekilde diş yüzeyini kaplayan plak birikimi ve/veya gingival enflamasyon	Plak birikimi ve gingival enflamasyon varlığı

OPI ölçümü yapılırken dişler tükürükten izole edildikten sonra her bir dişin vestibül yüzeyinde braket tabanı etrafında normal diş hekimliği sondu dolaştırılmış ve elde edilen plak miktarı 0-4 arasında skorlanmıştır (Şekil 1). Periodontal cep derinliğinin ölçülmesi için dişeti oluğunun içerisine 0,5 mm çapında Williams periodontal sondu (Hu-Friedy, Chicago, Illinois, USA) hafif direnç hissedilinceye kadar yerleştirilmiştir. Dişeti kenarı ile dişeti oluğu tabanı arasındaki mesafe dişin mesiobukkal, midbukkal, distobukkal ve midlingual/midpalatal bölgelerinde ölçülmüş ve kaydedilmiştir. KI, tüm dişler için yapılan sondlama işlemini takiben 10-15 saniye içerisinde dişeti oluğunda kanamanın görüldüğü yerlerin pozitif (+), görülmediği yerlerin (-) olarak değerlendirilmesiyle yapılmıştır.

İkinci ve üçüncü azı dişleri OPI, KI ve CD ölçümlerine dahil edilmemiştir. Her hastanın tüm ağız periodontal parametre değerlerinin ortalamalarının yanı sıra, alt ve üst çenelerin ayrı ayrı ortalamaları ve her çenede 3er bölge olmak üzere sekstant bazlı ortalamaları da hesaplanmış, bu değerler zaman içindeki değişim açısından belirtilen bölgeler dikkate alınarak karşılaştırılmıştır. (Tablo 2) Buna göre OPI ve KI' de 6'şar bölgenin zaman içindeki değişimi ve OPI ve KI verilerinin üst çene ve alt çene arası karşılaştırmaları zaman bazında yapılmıştır. CD verisi tüm dişlerin cep derinliği ölçümlerinin ortalamasının alınması ile elde edilmiş ve zaman içindeki değişimi değerlendirilmiştir.

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 20.0 (IBM Incorp, Chicago, IL, USA) programı ile gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı ölçüler ortalama±SS ve frekans (yüzde oranı) şeklinde sunulmuştur. Sürekli sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov yöntemi ile analiz edilmiştir. Ancak normal dağılıma uygun olmadığı görüldüğünden ( $p<0,05$ ) tekrarlı ölçüm karşılaştırmaları için parametrik olmayan Friedman İki Yönlü Varyans Analizi kullanılmıştır. Anlamlı bulunan zamana bağlı post-hoc testi olarak Friedman'ın kendi ikili karşılaştırma testi kullanılmıştır. OPI ve KI verilerinin üst çene ve alt çene arası karşılaştırmaları Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi ile analiz edilmiştir. Tip-I hata değeri %5 alınarak  $p<0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistiği SPSS istatistik paket programı (SPSS Statistics 20.0, Chicago, USD) ile yapılmıştır. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edilmiş, dağılımın normal dağılmadığı tespit edildiğinden OPI, CD ve KI verileri bağımlı örnekler Friedman'ın derecelere göre iki yönlü varyans analizi ile değerlendirilmiştir. Analizde zaman faktörünün T0, T1 ve T2 olmak üzere üç seviyesi bulunmaktadır. Zamanların Rank ortalama karşılaştırmaları Bonferroni düzeltmeli Friedman testinin kendi karşılaştırma testine göre yapılmıştır. OPI ve KI verilerinin üst çene ve alt çene arası karşılaştırmaları Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi ile analiz edilmiştir. Tip-I hata değeri %5 alınarak  $p<0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### 3.Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların %63'ü kız ve %37'si erkektir. Oranlar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,168$ ). Cinsiyetlere göre yaş ortalamaları arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,933$ ) (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmaya dâhil edilen bireylerin yaş, tedavi süresi ve cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Yaş (yıl) x±SD	Maks (yıl)	Min (yıl)	Tedavi süresi (ay) x±SS	Maks (ay)	Min (ay)	p
Kız (n=19, %63)	15,38±1,91	19,30	11,10	16,73±3,11	24	12	0,168
Erkek (n=11, %37)	15,34±1,42	17,30	12,10	17,09±4,06	26	12	
Toplam (n=30)	15,37±1,71	19,30	11,10	16,87±3,42	26	12	
	p	0,933					

n,sayı; x,ortalama değer; SS,standart sapma. Maks, maksimum; Min, minimum

#### Tüm üst ve tüm alt çene

Tüm üst OPI, T0 zamanına göre T1 ve T2 zamanında istatistik olarak anlamlı düzeyde azalmıştır ( $p<0,05$ ). Tüm alt OPI' nin zaman içindeki değişimi ise istatistik olarak anlamlı değildir. Tüm üst KI' nin zaman içindeki değişimi istatistik olarak anlamlı değilken, tüm alt KI verisi, T0 ve T1' e nazaran T2 zamanında istatistik olarak anlamlı düzeyde azalmıştır ( $p<0,05$ ). Tüm üst KI verisi, T1 zamanında tüm alt KI verisinden istatistik olarak daha düşüktür ( $p<0,05$ ) ( Tablo 3,4).

Tablo 2. Bu çalışmada kullanılan üst ve alt çenedeki bölgelerin belirlenme şablonu

Üst çene	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26
Alt çene	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36

Bölge	İlgili parametre verilerinin elde edilmesi için kullanılan dişler
Tüm üst	(16,15,14,13,12,11,21,22,23,24,25,26)* nolu dişlerin veri ortalaması alınmıştır.
Tüm alt	(46,45,44,43,42,41,31,32,33,34,35,36)* nolu dişlerin veri ortalaması alınmıştır.
Üst ön	(13,12,11,21,22,23)* nolu dişlerin veri ortalaması alınmıştır.
Alt ön	(43,42,41,31,32,33)* nolu dişlerin veri ortalaması alınmıştır.
Üst arka	(16,15,14,24,25,26)* nolu dişlerin veri ortalaması alınmıştır.
Alt arka	(46,45,44,34,35,36)* nolu dişlerin veri ortalaması alınmıştır.
Tüm dişler	(16, 15, 14, 13, 12, 11, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 31, 32, 33, 34, 35, 36)*

\*FDI diş numaralama sistemi

#### Üst ön ve alt ön

Üst ön OPI, T0 zamanına göre T1 ve T2 zamanında istatistik olarak anlamlı düzeyde azalmıştır ( $p<0,05$ ). Alt ön OPI' nin zaman içindeki değişimi ise istatistik olarak anlamlı değildir. Üst ön OPI değeri, T1 zamanında, alt ön OPI değerine göre istatistik olarak daha düşüktür ( $p<0,05$ ). Üst ön KI ve alt ön KI' nın kendi içinde T0, T1, T2 zamanları içindeki değişimi istatistik olarak anlamlı değilse de ön KI verisi T0, T1, T2 zamanlarında alt ön KI verisinden istatistik olarak daha düşüktür ( $p<0,05$ ) ( Tablo 3,4).

#### Üst arka ve alt arka

Üst arka OPI, T0 ve T1 zamanına göre T2 zamanında istatistik olarak anlamlı düzeyde azalmıştır ( $p<0,05$ ). Alt arka OPI' nin zaman içindeki değişimi ise istatistik olarak anlamlı değildir. Üst arka KI ve alt arka KI' nın kendi içinde T0, T1, T2 zamanları içindeki değişimi ise istatistik olarak anlamlı değildir ancak T0 zamanında üst arka KI verisi, alt arka KI verisinden istatistik olarak daha yüksektir ( $p<0,05$ ). T1 ve T2 zamanlarında ise üst arka KI verisi ile alt arka KI verisi arasında istatistik fark yoktur ( $p>0,05$ ) ( Tablo 3,4).

#### Tüm ağız

CD verisi, T0 ve T1 zamanına göre T2 zamanında, istatistik olarak anlamlı düzeyde azalmıştır ( $p<0,05$ ) ( Tablo 3).

## 4. Tartışma

Ortodontik tedavi sonunda yeterli fonksiyon, fonasyon ve tatmin edici estetik bir görünüş elde edilebilmesi için sağlıklı dişeti durumunun tedavi süresince sürdürülmesi gereklidir. Kötü oral hijyeninin ortodontik tedavinin kalitesini etkilediği ve tedavi sürelerini uzatabildiği gösterilmiştir (18). Ağız içine yerleştirilen ortodontik braketler plak birikimi için mekanik tutucu alanların artışına sebep olarak hijyen sağlamada zorluklar meydana getirebilir (10). Ayrıca, sabit ortodontik tedavi sırasında plak birikimi, kronik hiperplastik diş eti iltihabı ve demineralizasyon gelişiminde önemli bir faktördür (5). Yeterince temizlenemeyen bölgelerde pseudo cep derinliği artışına sebep olan diş eti büyümeleri, o bölgelerde temizlenmeyi daha da zorlaştırarak durumu kısır döngüye sokabilir (5). Bu bölgelerde dişeti büyümesi sonrası dişeti iltihabının kronikleşmesi sonucu ortaya çıkabilen fibröz dişeti dokuları dişlerin hareketlerini zorlaştırabilir, büyümüş dişeti dokusu kopan braketin yapıştırılmasında ciddi zorluklar yaratabilir. Bu çalışmanın amacı, tekrarlı oral hijyen eğitimi ve motivasyonunun, en az 12 aydır sabit ortodontik tedavi gören braketli bireylerin dişeti sağlığında meydana getirdiği değişikliği tespit etmektir.

Türkiye'de sabit ortodontik tedavi amacıyla ortodontiste en çok başvuran bireylerin yaşları 12-19 arasındadır (19). Bu bağlamda çalışmamızda yer alan hastaların yaş ortalaması, Türkiye'ye ait klinik rutinini yansıtmaktadır.

Diş fırçalama alışkanlığı farklı yaş gruplarında değişiklik gösterebileceğinden (20) ve sonuçlar etkilenebileceğinden, çalışmaya genç bireyler dahil edilmiştir. Türkiye'deki ortodontistlerin rutinde en sık 0.018 inch'lik braket ve Straight wire sistemleri tercih etmesi sebebiyle (19) bu çalışmada da 0,018 inch Roth metal braket sistemi ile sabit ortodontik tedavi görmekte olan bireyler yer almıştır.

**Tablo 3.** OPI, KI, CD parametrelerinin zaman ile değişiminin istatistik değerlendirmesi

	T0 x±SD (n:30)	T1 x±SD (n:30))	T2 x±SD (n:30)	p
Tüm üst OPI	1,21±0,60 B	0,87±0,42 A	0,90±0,43 A	0,010 *
Tüm Alt OPI	1,16±0,61	0,93±0,37	0,95±0,38	0,378
Üst ön OPI	1,10±0,61 B	0,68±0,49 A	0,78±0,55 A	0,005 *
Alt ön OPI	1,11±0,68	0,90±0,48	0,93±0,51	0,278
Üst arka OPI	1,33±0,61 B	1,07±0,45	1,03±0,42 A	0,005 *
Alt arka OPI	1,22±0,65	0,95±0,34	0,97±0,40	0,109
Tüm üst KI	0,27±0,14	0,25±0,11	0,24±0,10	0,239
Tüm alt KI	0,28±0,14 B	0,29±0,09	0,23±0,09 A	0,031 *
Üst ön KI	0,19±0,13	0,20±0,11	0,18±0,09	0,239
Alt ön KI	0,28±0,17	0,30±0,12	0,28±0,14	0,512
Üst arka KI	0,36±0,19	0,29±0,17	0,30±0,14	0,335
Alt arka KI	0,27±0,16	0,27±0,11	0,24±0,13	0,701
Tüm CD	2,13±0,25B	2,04±0,25	2,01±0,18A	0,027*

x, ortalama; SS, standart sapma; n, çalışmaya dahil edilen vaka sayısı; OPI, ortodontik plak indeksi; KI, kanama indeksi; CD, cep derinliği; p, Friedman varyans Analizine göre anlamlılık değeri; \*, p < 0,05; büyük harfler (A ve B) T0,T1,T2 zamanları arası anlamlı ikili karşılaştırma farklılığını göstermektedir.

Çalışmamızda plak birikimini arttırdığından (21) ortodontik braketlerin sayılarının benzer olması gözetilmiş, plak tutulumunu arttırabilecek yay, elastik, sekiz ligatür gibi farklı unsurların bulunmamasına (22) özen gösterilmiştir. Çalışmaya katılan bireylere oral hijyen talimatları, model gösterimi ve hasta tarafından kendi kendine uygulama dahil olmak üzere geleneksel motivasyon teknikleri klinikte hasta başında model üzerinde ve ağız içinde demonstrasyonla beraber sözel anlatım ile verilmiştir. Yapılan çalışmalarda fırçalama süresinin plak kaldırma etkinliğinde farklılık yaratabileceği rapor edildiğinden (23) çalışmamızda fırçalama süresi günde üç kez olmak üzere (sabah, öğle, yatmadan önce) 3'er dakika olarak belirlenmiş ve her bir kontrolde bu motivasyon yinelenmiştir (24).

Bu çalışmada yer alan bireylerin tüm parametrelerde T0 başlangıç verisi, bireylerin bu çalışma için oral hijyen motivasyonu almadan önceki periodontal sağlık durumunu yansıtmaktadır. T1 ve T2 ölçüm zamanlarında parametrelerde görülen azalmanın en önemli etkeni tekrarlı verilen görsel ve sözel verilen oral hijyen motivasyonudur (24). Buna göre tüm üst OPI değeri ve üst ön OPI değeri motivasyon sonrası T1 ve T2 zamanında istatistik olarak anlamlı derecede azalmıştır. Üst arka OPI ise, T0 başlangıç zamanına göre, motivasyon sonrası T2 zamanındaki azalması istatistik olarak anlamlıdır. Bu çalışmada yer alan bireyler ortodontik tedaviye ve ağız içi apareylere en az 12 aydır uyum sağlamış, ortodontik tedavi apareyleri ağızdayken diş fırçalama yetkinliği kazanmış bireylerdir. Dolayısıyla diş fırçalama sayısının ve motivasyonunun arttırılması yönünde verilen periodik eğitimler, fırçalama etkinliğini destekleyerek arttırmış olabilir (24). Ek olarak hastaların çalışmaya dahil olduklarının farkında olmaları sebebiyle gözlemlediklerini bilmeleri de bu sonuçların elde edilmesini sağlamış olabilir (Hawtrone etkisi) (25).

Literatürde çalışma sonuçlarımıza benzer olarak sabit ortodontik tedavi gören hastalar için kısa süreli bir oral hijyen motivasyon programının, mikrobiyal dental plakta kısa süreli bir azalma ve diş eti sağlığında iyileşme sağladığı bildirilmektedir (26).

Cozzani et al ortodontik tedavinin başlamasını takiben uygulanan oral hijyen takip prosedürünün, kısa bir süre içinde de oral hijyenine uyumu artırmak için etkili bir araç olabileceğini belirtmektedir (9).

Bu çalışma sonuçlarına göre OPI tüm alt çene' de sayısal olarak azalmasına rağmen T0, T1, T2 sürecinde zamanlar arasında istatistik farklılık göstermemiştir. OPI verileri hastalar kliniğe geldiği zaman elde edilmektedir. Bu sebeple bu sonuç hastaların kliniğe geldiği T0, T1 ve T2 zamanlarında anlık olarak alt çenede fırçalama etkinliğini üst çene kadar özenli yapamadıklarını göstermekte olabilir. Hatta bu durum

**Tablo 4.** Alt ve üst çeneye ait OPI ve KI parametresinin aynı zaman aralığı içinde ağız bölgeleri arası farklılığının istatistik değerlendirmesi

	OPI			Kanama indeksi		
	Tüm üst x±SD (n:30)	Tüm alt x±SD (n:30)	p	Üst çene x±SD (n:30)	Alt çene x±SD (n:30)	p
T0	1,21±0,60	1,16±0,61	0,264	0,27±0,14	0,28±0,14	0,762
T1	0,87±0,42	0,93±0,37	0,154	0,25±0,11 a	0,29±0,09 b	0,007*
T2	0,90±0,43	0,95±0,38	0,549	0,24±0,10	0,23±0,09	0,501
	Üst ön x±SD (n:30)	Alt ön x±SD (n:30)		Üst ön x±SD (n:30)	Alt ön x±SD (n:30)	
T0	1,10±0,61	1,11±0,68	0,808	0,19±0,13 a	0,28±0,17 b	0,006*
T1	0,68±0,49 a	0,90±0,48 b	0,011*	0,20±0,11 a	0,30±0,12 b	0,002*
T2	0,78±0,55	0,93±0,51	0,060	0,18±0,09 a	0,28±0,14 b	0,002*
	Üst arka x±SD (n:30)	Alt arka x±SD (n:30)		Üst arka x±SD (n:30)	Alt arka x±SD (n:30)	
T0	1,33±0,61	1,22±0,65	0,120	0,36±0,19 b	0,27±0,16 a	0,020*
T1	1,07±0,45	0,95±0,34	0,087	0,29±0,17	0,27±0,11	0,509
T2	1,03±0,42	0,97±0,40	0,220	0,30±0,14	0,24±0,13	0,081

X, ortalama; SD, standart deviasyon; n, çalışmaya dahil edilen vaka sayısı; OPI, ortodontik plak indeksi; KI, kanama indeksi; p, Wilcoxon işaretli sıralar test analizine göre p değeri; \*, p < 0,05; küçük harf (a ve b), ağız bölgeleri arası farklılığı göstermektedir.

T1 zamanında ön bölge OPI verilerinde de izlenmektedir. T1 zamanında üst ön OPI değeri, alt ön OPI değerine göre istatistik olarak daha düşüktür (p<0,05) (Tablo 4). OPI parametresi oral hijyenin değerlendirilmesi için çok önemli bir veri sunar ancak bireyin kontrole giderken titiz davranması ve ağız bakımını iyi yapması sayesinde düşük de çıkabilir.

Sondlamada kanamanın varlığı klinik periodontal parametrelerden birisi olup, dişeti iltihabının en önemli belirtisidir (27). Dolayısıyla azalması ağız bakımının olumlu yönde değiştiğini gösteren hassas ve güvenilir bir sonuçtur (28). Bu çalışmada tüm alt KI verisi motivasyon sonrası T2 zamanında, T0 başlangıç zamanına göre, istatistik olarak anlamlı düzeyde azalmıştır (p<0,05). Ortodontik tedavi sürecinde oral hijyen açısından alt çeneye üst çene kadar özen gösterilememektedir. Bunun sebebi alt çenedeki dişlerin üst çene kadar çok görünmüyor olması ve üst ön bölgeye nazaran alt ön bölgede dar braket aralığı sebebiyle arayüz fırçasının zor kullanılıyor olması olabilir. Hatta sadece ön bölge değerlendirildiğinde üst ön KI verisinin her bir T0, T1, T2 zamanlarında alt ön KI verisinden istatistik olarak daha düşük olduğu görülmektedir (p<0,05). Ancak tüm alt çene kendi içinde zaman bazında (T0, T1, T2) değerlendirildiği zaman, bu çalışmada bireylerin güçlü motivasyonu sonrası T2 zamanında alt çenede oral hijyenin iyileştirilmesi açısından istatistik olarak önemli miktarda değişim elde edebildikleri görülmektedir.

Bu durum hem hastaların motivasyona verdiği olumlu cevap, hem de Hawtrone etkisi ile elde edilmiş olabilir (26). Ancak sonucun KI verisinde elde edilmiş olması, alt çenede oral hijyen motivasyonunun uzun vadeli olumlu etkisini göstermektedir. Yukarıda da belirtildiği gibi KI iltihabi süreci yansıttığı için plak birikimini ölçen indekslere göre daha güvenilir bir sonuç verebilir.

Aslında tüm üst KI verisi, T1 zamanı içinde tüm alt KI verisinden istatistik olarak daha düşüktür ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4). Ancak sondlamada kanama bulgusu oral hijyenin düzenli sağlanması ile düzelen bir parametredir (29).

Kanama yüzdesinin azalması tüm alt çenede ancak 2. ay kontrolünde gerçekleşebilmiştir. Bu şekilde T1 zamanında üst ve alt çene arasında olan fark, T2 zamanında tüm alt KI ortalama verisi düzeldiğinden gözlenmemiştir.

Bu çalışma sonuçlarına göre düzenli motivasyon uyararı, bozulmuş ağız sağlığının düzelmesini sağlamaktadır. Bu durum üst çene arka bölge için de geçerlidir. Özellikle erişme zorluğu sebebiyle yeterince hijyen sağlanamayan üst arka bölgeyi temsil eden üst arka KI verisi, T0 zamanında alt arka KI verisinden istatistik olarak daha yüksek ( $p < 0,05$ ) iken, oral hijyen motivasyonu ile beraber düzelmiş ve T1 ve T2 zamanında aralarındaki istatistik fark ortadan kalkmıştır. ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4). Oral hijyen eğitimi ile kazandırılan diş fırçalama etkinliği, epitel keratinizasyonunu, kapiller dolaşımı ve alveol kemiği kalınlığını artırır. Birleşim epitelindeki bazal hücrelerin proliferasyonuna da olumlu etkileri vardır. Fırçalama, epitel deskuame ederken yenilenmeyi de artırır. Böylelikle birleşim epitelindeki olası hasarlar tamir edilerek periodontal patojenlerin geçişi önlenir. Gingivitisli dokularda diş etinde görülen pürtüklülük kaybı oral hijyenin düzeltilmesi sonucu elimine edilir ve diş eti olması gereken portakal kabuğu görünümünü alır (30).

Ortodontik tedavi ile oluşan CD artışı, sıklıkla ortodontik tedavi sırasında zamanla dişetlerinin büyümesi ve kalınlaşması sonucu meydana gelen gelen dişeti büyümesi kaynaklı yalancı cep sebebiyledir (31). Bu durum özellikle tüm bölgelerde rotasyon- distalizasyon gibi diş hareketlerini ve arka bölgelerde büyümüş dişeti sebebiyle kopan braketin yapıştırılmasını zorlaştırmaktadır (1). Tedavi sırasındaki oral hijyen seviyesi diş eti sağlığı ile doğrudan ilişkilidir (7). Bu çalışma sonuçlarına göre CD verisi motivasyon sonrası T2 zamanında, T0 başlangıç zamanına göre, istatistik olarak anlamlı düzeyde azalmıştır ( $p < 0,05$ ) (Tablo 3). Bu çalışma sonuçları tedavi zamanının uzaması ile beraber artan gingival hiperplaziyi (36) azaltmak için uygulanan gingivektomi ihtiyacının, (1,32) düzenli oral hijyen motivasyonu sayesinde azaltılabileceğini göstermektedir (33). Bu çalışmanın başlangıç (T0) hipotezi reddedilmiştir. Çalışmamızda sabit ortodontik tedaviye 12 aydan uzun süredir devam eden ve ağız içinde ortodontik braketleri olan bireylerde dişeti sağlığı, düzenli ve sistemli diş fırçalama sağlayan tekrarlı oral hijyen sağlama motivasyonu ile iyileştirilmiştir.

Bu çalışmada oral hijyen motivasyonunun tekrarlı yapılması ve tekrarlı motivasyon sonrası elde edilen iyileşmenin detaylı bölgesel değerlendirme bulguları ile onaylanması, çalışmamızın güçlü yönleridir. Literatürde hastaların gözlendikleri süreçte Hawthorne etkisinin çalışma sonuçlarını etkileyebileceği bildirilmektedir (34). Bu sebeple hastalara verilecek tekrarlı motivasyonun, gözlenmedikleri bir süreçte, benzer klinik sonucu sağlayabileceğinin tespit edilememiş olması, çalışmanın bir sınırlamasıdır. Bu çalışmanın diğer bir sınırlaması ise çalışmaya katılan bireylerin fırçalama için bireysel el tercihinin dikkate alınmaması olarak düşünülebilir. Literatürde sağ elini kullananların sol çenelerini sağ çenelerinden daha iyi temizlediklerini, sol elini kullananların ise sağ çenede sol çeneye göre daha başarılı olduğunu belirlenmiştir (35). Ancak bizim çalışmamızda üst ve alt arka bölgeler oluşturulurken sağ ve sol tarafların verilerinin ortalaması alınmış, bu sebeple bu durum önemsiz hale gelmiştir.

## 5. Sonuç

Çalışmamızda sabit ortodontik tedaviye 12 aydan uzun süredir devam eden ve ağız içinde ortodontik braketleri olan bireylerde periodontal parametrelerle ölçülen dişeti sağlığı, tekrarlı oral hijyen eğitimi ve motivasyonu ile zaman içinde anlamlı değişiklikler göstermiş, düzenli ve sistemli diş fırçalama sağlayan tekrarlı oral hijyen motivasyonu ile iyileştirilmiştir. Günlük ortodonti klinik pratiğinde her seansta tekrarlayan ve bireysel gereksinimler dikkate alınarak yapılacak kişiselleştirilmiş oral hijyen motivasyonunun önemi vurgulanmıştır.

## Kaynakça

- [1] Gorbunkova A, Pagni G, Brizhak A, Farronato G, Rasperini G. Impact of Orthodontic Treatment on Periodontal Tissues: A Narrative Review of Multidisciplinary Literature. *Int J Dent*. 2016;2016:4723589.
- [2] Huang J, Yao Y, Jiang J, Li C. Effects of motivational methods on oral hygiene of orthodontic patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(47):e13182.
- [3] Cantekin K, Celikoglu M, Karadas M, Yildirim H, Erdem A. Effects of orthodontic treatment with fixed appliances on oral health status: a comprehensive study. *J Dent Sci*. 2011;6:235–238.
- [4] Naranjo AA, Triviño ML, Jaramillo A, Betancourth M, Botero JE. Changes in the subgingival microbiota and periodontal parameters before and 3 months after bracket placement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006 Sep;130(3):275.e17-22.
- [5] Atack NE, Sandy JR, Addy M. Periodontal and microbiological changes associated with the placement of orthodontic appliances. A review. *Journal of periodontology*. 1996;67(2):78-85.
- [6] Arwa Al-Oqlah, Abdulaziz Al-Tamimi, Bandar Al-Maghrabi, Gingival hyperplasia in orthodontic patients: Case study. *The Saudi Dental Journal*, 2019;31:19. (Conference abstract)
- [7] Kloehn JS, Pfeifer JS. The effect of orthodontic treatment on the periodontium. *The Angle Orthod*. 1974;44(2):127-34.
- [8] Peros K, Mestrovic S, Anic-Milosevic S, Slaj M. Salivary microbial and nonmicrobial parameters in children with fixed orthodontic appliances. *Angle Orthod*. 2011;81(5):901-6.
- [9] Cozzani M, Ragazzini G, Delucchi A, Mutinelli S, Barreca C, Rinchuse DJ, Servetto R, Piras V. Oral hygiene compliance in orthodontic patients: a randomized controlled study on the effects of a post-treatment communication. *Prog Orthod*. 2016;17(1):41.
- [10] Eppright M, Shroff B, Best AM, Barcoma E, Lindauer SJ. Influence of active reminders on oral hygiene compliance in orthodontic patients. *Angle Orthod*. 2014;84(2):208-13.
- [11] Bowen TB, Rinchuse DJ, Zullo T, DeMaria ME. The influence of text messaging on oral hygiene effectiveness. *Angle Orthod*. 2015;85(4):543-8.
- [12] Gwinnett AJ, Ceen RF. Plaque distribution on bonded brackets: a scanning microscope study. *Am J Orthod* 1979;75(6):667-77.
- [13] Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Clin Periodontol*. 2018;45(20):9–16.
- [14] Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*. 1975;25:229–235.
- [15] Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175-91.
- [16] Lindhe J, Karring T, Lang N P. *Clinical periodontology and implant dentistry*. Oxford: Blackwell Publishing; 2003.
- [17] Beberhold K, Sachse-Kulp A, Schwestka-Polly R, Hornecker E, Ziebolz D. The Orthodontic Plaque Index: an oral hygiene index for patients with multibracket appliances. *Orthodontics (Chic.)*. 2012;13(1):94-9.
- [18] Skidmore KJ, Brook KJ, Thomson WM, Harding WJ. Factors influencing treatment time in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006;129(2):230-8.
- [19] Öncü G., Yetkiner E., Mutlu E.N. Türkiye’deki Ortodonti Uzmanlarının Sabit Aparey Kullanımı: Anket Çalışması. *EÜ Dişhek Fak Derg* 2011;32:83-9.
- [20] Demircan Ç. Farklı tipte diş fırçaları kullanan sabit ortodontik tedavi gören hastalarda dental plak birikimi ve periodontal durumun klinik olarak incelenmesi. [doktora tezi]. [İstanbul (TR)]: Yeditepe Üniversitesi; 2011.
- [21] Scheie AA, Arneberg P, Krogstad O. Effect of orthodontic treatment on prevalence of *Streptococcus mutans* in plaque and saliva. *Scand J Dent Res*. 1984;92(3):211-7.
- [22] Türkkahraman H, Sayin MO, Bozkurt FY, Yetkin Z, Kaya S, Onal S. Archwire ligation techniques, microbial colonization, and periodontal status in orthodontically treated patients. *Angle Orthod*. 2005;75(2):231-6.
- [23] Van der Weijden FA, Timmerman MF, Snoek IM, Reijerse E, Van der Velden U. Toothbrushing duration and plaque removing efficacy of electric toothbrushes. *Am J Dent*. 1996;9:31-6.
- [24] Zuhail Yetkin Ay, M. Özgür Sayın, Yener Özat, Tuba Sert, F. Yeşim Kırzioğlu. Tekrarlı oral hijyen motivasyon yöntemlerinin sabit ortodontik tedavi gören adölesanların plak ve inflamasyon belirteçleri üzerine etkisi. *SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2011,2(1):16-24.
- [25] Feil PH, Grauer JS, Gadbury-Amyot CC, et al. Intentional use of the hawthorne effect to improve oral hygiene compliance in orthodontic patients. *J Dent Educ* 2002;66:1129–35.
- [26] Gray D, McIntyre G. Does oral health promotion influence the oral hygiene and gingival health of patients undergoing fixed appliance orthodontic treatment? A systematic literature review. *J Orthod*. 2008;35(4):262-9.
- [27] Greenstein G. The role of bleeding upon probing in the diagnosis of periodontal disease. A literature review. *J Periodontol*. 1984;55(12):684-8.



- [28] De Souza PH, de Toledo BE, Rapp GE, Zuza EP, Neto CB, Mendes AJ. Reliability of bleeding and non-bleeding on probing to gingival histological features. *J Int Acad Periodontol.* 2003;5:71–76.
- [29] Yeung SC, Howell S, Fahey P. Oral hygiene program for orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1989;96(3):208-13.
- [30] Carranza F.A. *Glickman's Clinical Periodontology.* Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1979.
- [31] Pinto AS, Alves LS, Zenkner JEDA, Zanatta FB, Maltz M. Gingival enlargement in orthodontic patients: Effect of treatment duration. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2017;152(4):477-482.
- [32] Wennström JL. Mucogingival considerations in orthodontic treatment. *Semin Orthod.* 1996;2(1):46-54.
- [33] Uslu MO, Akgul S, Bayel Akgul M, Uslu F. Evaluation of the Level and Surgical Requirement of Gingival Overgrowth in Patients With Completed Fixed Orthodontic Treatment. *J Dent Fac Atatürk Uni* 2020;30:202-11.
- [34] Abdulraheem S, Bondemark L. Hawthorne effect reporting in orthodontic randomized controlled trials: truth or myth? Blessing or curse? *Eur J Orthod* 2017;40:475-9.
- [35] Tezel A, Orbak R, Çanakçı V. The effect of right or left-handedness on oral hygiene. *Int J Neurosci* 2001;109:1-9.

## In Silico ADME Screening and Evaluation of Antimicrobial and Antimycobacterial Activities of 3,5-Diphenyl Pyrazoline Derivatives

### 3,5 Difenil Pirazolin Türevlerinin İn Siliko ADME Taraması ve Antimikrobiyal ve Antimikobakteriyel Etkilerinin Değerlendirilmesi

Begüm EVRANOS AKSÖZ<sup>1</sup> , Fatma KAYNAK ONURDAĞ<sup>2</sup> , Erkan AKSÖZ<sup>3</sup> , Selda ÖZGEN ÖZGACAR<sup>4</sup> 

<sup>1</sup> Suleyman Demirel University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, 32000, Isparta, Turkey

<sup>2</sup> Trakya University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Microbiology, 22030 Edirne, Turkey

<sup>3</sup> Suleyman Demirel University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, 32000, Isparta, Turkey

<sup>4</sup> Ministry of Health of Turkey, Turkish Medicines and Medical Devices Agency, 06520 Ankara, Turkey

## Ö Z E T

**Amaç:** Antibiyotiklerin bilinçsiz bir şekilde yaygın kullanımı antibiyotiklere karşı direnç gelişimine neden olmaktadır. Bir antibiyotiğe karşı direnç gelişimi oluştuğunda, artık o antibiyotik tedavi dozunda ya daha düşük etkinlik gösterecek ya da etkisini tamamen kaybedecektir. Antibiyotiklere direnç gelişimi hızla artarken, her geçen gün yeni antibiyotik geliştirme ihtiyacı da artmaktadır. Bu amaçla, bu çalışmada pirazolin yapısındaki bazı bileşiklerin antimikrobiyal ve antitüberküloz etkileri araştırılmıştır. Bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri ve ilaç özelliklerine benzerliği, bir bileşiğin ilaç olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek için oldukça önemlidir. Sentezlenen bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri, ilaç özelliklerine benzerliği ve Lipinski kurallarına uygunluğu belirlendi. Materyal-Metod: Sentezlenen bileşiklerin ilaç özelliklerine benzerliği çevrimiçi İsviçre ADME aracı kullanılarak belirlendi. Antitüberküloz aktivite, mikropilaka alamar mavisi deneyi ile saptandı. Antimikrobiyal aktivite mikrodilüsyon yöntemi ile test edildi. Bulgular: Tüm bileşikler, bazıları hiç ihlal olmadan, bazıları da bir ihlalle Lipinski kurallarına uydu. B7, B10 ve B11 bileşikleri Lipinski'nin kurallarını bir ihlal ile sağlamıştır. Diğer bileşikler, Lipinski'nin kurallarının tamamını ihlalsiz olarak sağlamıştır. Tüm bileşiklerin yüksek gastrointestinal absorpsiyona sahip olduğu tahmin edildi. Bileşikler genel olarak yüksek lipofilisiteye sahip olduğundan, B12 dışındaki tüm bileşiklerin kan beyin bariyerini geçebileceği tahmin edildi. Sonuç: Sentezlenen bileşiklerin çoğunlukla *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecalis* izolatu ve *Candida albicans*'a karşı daha etkili olduğu bulunmuştur. Bileşik B10, 16µg/mL MIC değeri ile *Enterococcus faecalis* izolatına karşı en iyi antimikrobiyal aktiviteyi sergilemiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Pirazolin, antimikobakteriyel, antimikrobiyal, in silico ADME

Alınış / Received: 01.02.2021 Kabul / Accepted: 25.03.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 15.08.2021

## ABSTRACT

**Objective:** The unconscious widespread use of antibiotics leads to the development of resistance to antibiotics. When resistance to an antibiotic develops, it now either shows less efficacy or loses its effect completely at that antibiotic treatment dose. While the development of resistance to antibiotics increases rapidly, the need for the development of new antibiotics rises every day. For this purpose, in this study, antimicrobial and antitubercular effects of some compounds in the pyrazoline structure were investigated. The physicochemical properties and drug-likeness of the compounds are quite important for determining whether a compound can be used as a drug or not. Physicochemical properties and drug-likeness of the synthesized compounds were evaluated and the relevance for Lipinski's rules was determined. Material-Method: Drug-likeness properties of the synthesized compounds were determined using online Swiss ADME tool. Antitubercular activity is detected by microplate alamar blue assay. Antimicrobial activity is tested by microdilution method. Results: All compounds obeyed the Lipinski's rules, some of with no violation, some of with one violation. Compounds B7, B10 and B11 provided Lipinski's rules with one violation. Other compounds ensured Lipinski's rules with no violation. All compounds were predicted to have high gastrointestinal absorption. As the compounds generally have high lipophilicity, it was predicted that all compounds except B12 can cross the blood brain barrier. Conclusion: Synthesized compounds were mostly found to be more effective against *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecalis* isolate and *Candida albicans*. Compound B10 demonstrated the best antimicrobial activity against *Enterococcus faecalis* isolate with a 16µg/mL MIC value.

**Keywords:** Pyrazoline, antimycobacterial, antimicrobial, in silico ADME



## 1. Introduction

Unconscious use of antibiotics is causing resistance development (1). The resistance is an important risk that threatens the lives of millions of people, as it destroys the effectiveness of antibiotics. Bacteria develop resistance by horizontal gene transfer, reducing cell permeability and pumping the antibiotic out of the cell, synthesizing enzymes that break down the antibiotic or modifying drug targets, or by mutation (2). Many antibiotics lost their effectiveness as a result of resistance development. This makes it necessary to develop new effective antibiotics.

*Enterococcus faecalis* is a Gram-positive bacterium that occur naturally in the gastrointestinal tract of humans and other animals. However, by the frequent use of antibiotics, these bacteria have turned into a dangerous pathogen that can cause many infections such as urinary tract infections, endocarditis, bacteremia, intra-abdominal and pelvic infections, wound and soft tissue infections, meningitis and neonatal sepsis. In addition to being resistant to many antibiotics intrinsically, developing new resistance mechanisms through plasmids and transposons makes these bacteria dangerous (3,4).

According to WHO's data, tuberculosis is one of the uppermost ten causes of death and one million people died from tuberculosis in 2018. Nowadays, there is a Covid-19 pandemic all over the world, and it is seen that the patients who have weakened lungs due to tuberculosis are at very high risk (5).

Prediction of bioavailability, pharmacokinetic and drug-likeness properties of compounds is very valuable for evaluating whether a compound can be a drug or not. Some pharmaceutical companies developed some filters to describe the drug likeness properties of the compounds. Swiss ADME program determines the drug likeness properties of compounds according to these filters (6).

The pyrazoline structure obtained by saturating one of the double bonds in the pyrazole ring has three tautomers of which the most stable one is 2-pyrazolines (7). 2-Pyrazolines attract the attention of researchers due to their different pharmacological activities. Antimicrobial (8), antituberculous (9), antifungal (10), antiinflammatory (11), analgesic (12) and antidepressant (13) activities are some of the activities of this ring system. The development of new antibiotics has gained importance due to the rapidly increasing resistance against antibiotics. In addition, people with other accompanying diseases often die because of outbreaks such as the Covid-19. The lives of people with long-term illnesses, such as tuberculosis, are at a very high risk during such epidemic periods. This reveals the importance of the discovery of new antibiotics. For this purpose, we synthesized pyrazoline derivative compounds (14,15), a ring system that draws attention with its antimicrobial, antifungal and antituberculosis activities. Then we examined the antimicrobial and antifungal activities of these compounds by microdilution method while antitubercular activities were tested by microplate alamar blue assay (MABA).

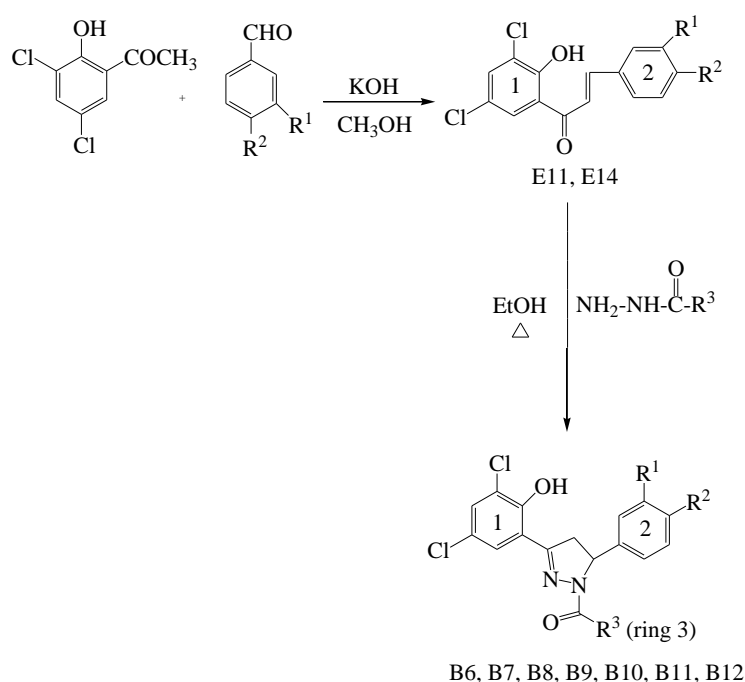
## 2. Material-Method

Experimental part of our study was realized in Pharmaceutical Chemistry Laboratory of Ankara University Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Microbiology Laboratory of Gazi University Faculty of Pharmacy.

### *Synthesis*

Chalcone derivatives (**E11**, **E14**) were obtained by the reaction of equimolar amounts of acetophenone and benzaldehyde derivatives via Claisen Schmidt condensation. Then, corresponding hydrazides reacted with chalcones to give pyrazolines (Figure 1). Reaction and product details have been previously published (14, 15). Formula of compounds were exhibited in Table 1.

**Figure 1.** Synthesis of compounds **E11, E14, B6-B12**



**Table 1.** Formula of compounds

Compound	R1	R2	R3
<b>B6</b>	-H	- CH <sub>3</sub>	Pyridine-4-yl
<b>B7</b>	-H	- CH <sub>3</sub>	4-Methoxyphenyl
<b>B8</b>	- CH <sub>3</sub>	- H	Pyridine-4-yl
<b>B9</b>	- CH <sub>3</sub>	- H	Furan-2-yl
<b>B10</b>	- CH <sub>3</sub>	- H	Phenyl
<b>B11</b>	- CH <sub>3</sub>	- H	4-Methoxyphenyl
<b>B12</b>	- CH <sub>3</sub>	- H	4-Methyl-1,2,3-thiadiazole-5-yl
<b>E11</b>	-H	- CH <sub>3</sub>	-
<b>E14</b>	- CH <sub>3</sub>	- H	-

### Antibacterial and antifungal activity

Antibacterial and antifungal susceptibility were tested according to CLSI-M100-S16 guidelines (16) and M27-A3 (17) standards, respectively. Antibacterial activities of compounds were determined against *E. coli* ATCC 25922 [**K**], *E. coli* ATCC 35218 [**L**], *E. coli* isolate (ESBL) [**M**], *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 [**N**], *P. aeruginosa* isolate (gentamicin resistant) [**O**], *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 [**P**], *S. aureus* isolate (MRSA) [**Q**], *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 [**R**], *E. faecalis* isolate (VRE) [**S**], and

antifungal activities against *Candida albicans* ATCC 10231 [T] and *C. krusei* ATCC 6258 [U] strains. *E. coli* isolate produces extended spectrum beta lactamase enzyme and was used as the ESBL strain. *S. aureus* isolate is resistant to methicillin and all beta lactam antibiotics (MRSA). *E. faecalis* isolate is resistant to vancomycin (VRE). *C. krusei* ATCC 6258 strain was used because it is resistant to fluconazole naturally. MICs were determined as the lowest concentrations inhibiting macroscopic growth. Details of the method can be found in our previous publication (18).

### Antimycobacterial activity

To detect the antimycobacterial activity *Mycobacterium tuberculosis* H37RV (ATCC 27294) strain [V] was used. To evaluate the antimycobacterial activity, MABA method was used (19). According to this method 1:1 mixture of 10X Alamar Blue reagent were added to wells. A blue color or a pink color formation indicated no proliferation and proliferation, respectively. The MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) was determined as the lowest drug concentration preventing formation of pink color. Details of the method were reported in our previous publication (18).

### In silico absorption, distribution, metabolism and elimination (ADME) determination

Bioavailability, pharmacokinetic and drug-likeness properties of compounds were determined by using Swiss ADME online tool. This tool includes Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge filters and bioavailability score to detect the drug-likeness. Leading pharmaceutical companies developed these filters to detect the drug-likeness (6).

## 3. Results

Antimicrobial and antimycobacterial test results were shown in Table 2.

**Table 2.** Antimicrobial and antimycobacterial test results

MIC value ( $\mu\text{g/mL}$ )												
Compounds	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V
<b>B6</b>	64	128	128	64	64	128	64	32	64	64	64	64
<b>B7</b>	64	128	128	64	128	128	64	64	64	64	64	64
<b>B8</b>	64	128	128	128	128	128	64	64	64	64	64	64
<b>B9</b>	64	128	128	64	128	128	64	64	64	64	64	64
<b>B10</b>	64	128	128	64	128	128	64	32	16	32	64	64
<b>B11</b>	64	128	128	128	64	128	64	64	64	64	64	64
<b>B12</b>	64	128	128	64	64	128	64	64	64	64	64	64
<b>E11</b>	128	128	128	128	128	64	64	128	128	128	64	64
<b>E14</b>	128	128	128	128	128	64	64	128	128	128	64	64
<b>Ampicilin</b>	2	-	>1024	-	-	0.5	-	0.5	0.5	-	-	-
<b>Gentamicin</b>	0.25	-	256	1	64	0.5	128	8	8	-	-	-
<b>Ofloxacin</b>	0.015	-	16	1	1	0.125	0.5	1	4	-	-	-
<b>Meropenem</b>	0.008	-	0.015	0.25	0.015	0.03	-	4	8	-	-	-
<b>Vancomycin</b>	-	-	-	-	-	0.5	1	1	8	-	-	-
<b>Ampicilin/ sulbactam (1/1)</b>	-	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Amoxicilin/ clavulonic acid (2/1)	-	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fluconazole	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0625	32	-
Amphotericin B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<0.03	0.5	-
Ethambutol												4
Isoniazid												0.125

Our compound's physicochemical and pharmacokinetic properties were given in Table 3. Some abbreviations were used as Molecular weight (MW), Hidrogen Bond Acceptors (HBA), Hidrogen Bond Donors (HBD), Number of Rotatable Bonds (NRB), Molar Refractivity (MR), Topological Polar Surface Area (TPSA), Gastrointestinal Absorbtion (GIA), Blood Brain Barrier Permeant (BBBP), Lipinski Violations (LV) in Table 3. iLogP and mLogP are the descriptors of lipophilicity. Log *K<sub>p</sub>* is the indicator of skin permeation. As the negativity of log *K<sub>p</sub>* (with *K<sub>p</sub>* in cm/s), increases, skin permeability of molecules decreases (6).

**Table 3.** Some physicochemical and pharmacokinetic properties of synthesized compounds

Compound	MW (g/mol)	HBA	HBD	NRB	iLogP	mLogP	Log <i>K<sub>p</sub></i> (cm/s)	MR	TPSA (Å <sup>2</sup> )	GIA	BBBP	LV
<b>E11</b>	307.17	2	1	3	3.17	4.05	-4.26	83.26	37.30	High	Yes	0
<b>E14</b>	307.17	2	1	3	3.18	4.05	-4.26	83.26	37.30	High	Yes	0
<b>B6</b>	426.30	4	1	4	3.41	3.68	-5.67	121.74	65.79	High	Yes	0
<b>B7</b>	455.33	4	1	5	4.11	4.36	-5.10	130.43	62.13	High	Yes	1
<b>B8</b>	426.30	4	1	4	3.44	3.68	-5.67	121.74	65.79	High	Yes	0
<b>B9</b>	415.27	4	4	4	3.52	3.51	-5.27	116.21	66.04	High	Yes	0
<b>B10</b>	425.31	3	1	4	3.71	4.72	-4.90	123.94	52.90	High	Yes	1
<b>B11</b>	455.33	4	1	5	4.06	4.36	-5.10	130.43	62.13	High	Yes	1
<b>B12</b>	447.34	5	1	4	3.62	3.29	-5.56	122.37	106.92	High	No	0

## 4. Discussion

Both pyrazolines and chalcones displayed the same activity against *E. coli* [L], ESBL, MRSA, *C. krusei* and *Mycobacterium tuberculosis*. Pyrazoline structure was found to be more effective against *E. coli* [K], *Enterococcus faecalis* [R], VRE, *Candida albicans* compared to chalcone structure. Ring closure has a positive effect on these bacteria and fungi. Only against *Staphylococcus aureus* [P], chalcones were found to be more effective than 2-pyrazolines.

Compound **B10** exhibited the best activity against *E. faecalis* [R], VRE and *C. albicans*. Compounds **B6**, **B11** and **B12** showed the same effect as gentamicin against *P. aeruginosa* isolate. However, the *P. aeruginosa* isolate is resistant to gentamicin, already.

Compound **B10**, which contains 2-hydroxy-3,5-dichloro in the ring 1, methyl in the ring 2 and phenyl in the ring 3, had half the effect of vancomycin, meropenem and gentamicin against *E. faecalis* isolate. All compounds were found to be more effective than ampicillin and gentamicin against ESBL.

Compounds **B6**, **B7**, **B9**, **B10** and **B12** were found to be more effective than other pyrazoline compounds against *P. aeruginosa* [N]. Although the presence of methyl in the meta position of the 2nd ring reduces the activity, the use of furan-2-yl, phenyl and 4-methyl-1,2,3-thiadiazol-5-yl rings simultaneously with the methyl substitution in the 2nd ring increased the activity.

**B6** and **B10** showed the best activity against *Enterococcus faecalis* [R] with 32 µg/mL MIC value. Since the 1st ring of all compounds is the same, when we compare the effects of the 2nd and 3rd rings on activity, the activity increased when the 2nd ring contains methyl in the para position, while the 3rd ring is

pyridine. The presence of the 4-methoxyphenyl structure in the third ring also increased the activity while the second ring contained methyl in meta position.

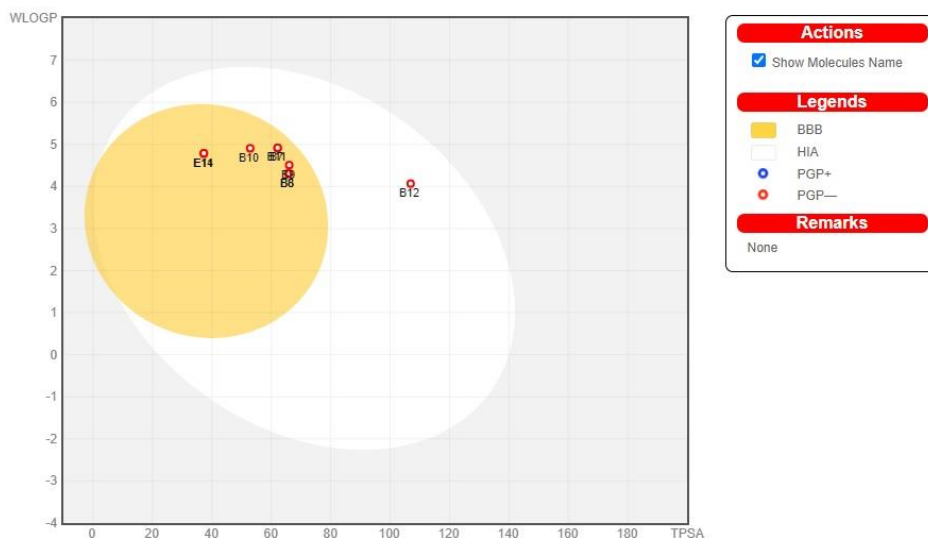
For prediction of being an orally active drug in humans, obeying Lipinski's rules such as  $MW < 500$ ;  $mLogP < 4.15$ ;  $HBA < 10$ ; and  $HBD < 5$  is important. According to these rules, an orally active drug should not have more than one violation (20). For drug-likeness prediction, all compounds, except **B7**, **B10**, **B11**, obeyed the Lipinski's rules with no violation. Compounds **B7**, **B10** and **B11** provided Lipinski's rules with one violation. Compounds **B6**, **B8** and **B9** were found appropriate for Lipinski (20), Ghose (21), Veber (22), Egan (23) and Muegge (24) filters.

Topological Polar Surface Area (TPSA) describes the polarity of the molecules and expected to be between 20 and 130 Å<sup>2</sup>. Number of rotatable bonds shouldn't be more than 9 for flexibility (25). All compounds obeyed the TPSA and rotatable bonds value. Molar refractivity (MR) describes polarizability. Molar refractivity should be between 40-130 (21,25).

P-glycoprotein (P-gp) is the most widely recognized efflux transporter. Substrates of P-gp have increased excretion, reduced distribution to protected tissues and reduced absorption. High passive diffusion can dominate the P-gp efflux. So, when the passive diffusion is low, effect of P-gp efflux increases. Efflux by P-gp causes attenuated delivery of the compound to the therapeutic target. So, it brings along problems for the drug discovery (26). None of our compounds is P-gp substrate. According to BOILED- Egg (Figure 2), all compounds except **B12**, are in the yolk (highly probable blood brain barrier permanent regio).

Compound **B12** takes part in white regio (highly probable passive gastrointestinal absorption (HIA) regio). All compounds exhibited high gastrointestinal absorption. Prediction of bioavailability and drug-likeness were found 0.55 for all of the compounds. Compounds **B6**, **B7**, **B8**, **B11** and **B12** are predicted to inhibit CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, compounds **B9**, **E11** and **E14** inhibit CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, compound **B10** inhibit CYP2C19, CYP2C9. All of the compounds were predicted to inhibit CYP enzymes meaning that there may be interactions with the drugs that are metabolized through these cytochrome enzymes.

**Figure 2.** BOILED- Egg to map our compounds. Since B6 with B8, B7 with B11 and E11 with E14 are isomers to each other, they appear in the same position.



## 5. Conclusion

Consequently, synthesized compounds were mostly found to be more effective against *Enterococcus faecalis*, *E. faecalis* isolate and *Candida albicans*. The most active compound was found to be **B10**. Most of the compounds did not violate the Lipinski's rules, while the three compounds (**B7**, **B10**, **B11**) provided with one violation. According to the Lipinski's rules, all compounds were found suitable for oral use. All compounds were predicted to inhibit the cytochrome P450 enzymes, CYP2C19 and CYP2C9. Except compound **B12**, all compounds were predicted to cross the blood brain barrier.

## References

- [1] Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: Part 1: causes and threats. *P. T.* 2015;40: 277-83.
- [2] Windels EM, Michiels JE, Van denBergh B, Fauvart M, Michiels J. Antibiotics: combatting tolerance to stop resistance. *mBio.* 2019;10:e02095-19.
- [3] Yıldırım M. Enterococci and infections caused by enterococci. *Düzce Tıp Fak. Derg.* 2007; 2:46-52.
- [4] Çoğulu D, Uzel A, Önçağ Ö, Aksoy SC, Eronat C. Evaluation of antibiotic susceptibility of enterococcus faecalis isolated from deciduous and permanent tooth root canals. *Hacettepe Diş Hek. Fak. Derg.* 2008;32:39-44.
- [5] World Health Organisation. Tuberculosis [Internet]. [cited 2020 March 28]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
- [6] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci. Rep.* 2017;7:42717.
- [7] Auwers K, Cauer E.  $\Delta 1$  -and  $\Delta 2$  -pyrazolines. *Justus Liebig's Ann. Chem.* 1929;470:284-12.
- [8] Kumar S, Meenakshi, Kumar S, Kumar P. Synthesis and antimicrobial activity of some (3-phenyl-5-(1-phenyl-3-aryl-1H-pyrazol-4-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)(pyridin-4-yl) methanones: new derivatives of 1,3,5-trisubstituted pyrazolines. *Med. Chem. Res.* 2013;22: 433-39.
- [9] Karad SC, Purohit VB, Raval DK. Design, synthesis and characterization of fluoro substituted novel pyrazolopyrazolines scaffold and their pharmacological screening. *Eur. J. Med. Chem.* 2013;84:51-58.
- [10] Dawane BS, Konda SG, Shaikh BM, Chobe SS, Khandare NT, Kamble VT, Bhosale RB. synthesis and in vitro antimicrobial activity of some new 1-thiazolyl-2-pyrazoline derivatives. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2010;1:44-48.
- [11] Abbas A, Naseer MM. Synthesis and anti-inflammatory activity of new N-acyl-2-pyrazolines bearing homologous alkyloxy side chains. *Acta Chim. Slov.* 2014;61:792-02.
- [12] Abdel-Sayed MA, Bayomi SM, El-Sherbeny MA, Abdel-Aziz NI, ElTahir KE, Shehatou GS et al. Synthesis, anti-inflammatory, analgesic, COX-1/2 inhibition activities and molecular docking study of pyrazoline derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 2016;24:2032-42.
- [13] Mathew B, Suresh J, Anbazhagan S. Synthesis, preclinical evaluation and antidepressant activity of 5-substituted phenyl-3-(thiophen-2-yl)-4, 5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamides. *EXCLI Journal.* 2014;13:437-45.
- [14] Evranos Aksoz B, Baysal I, Yabanoglu-Ciftci S, Djikic T, Yelekci K, Ucar G, et al. Synthesis and screening of human monoamine oxidase-a inhibitor effect of new 2-pyrazoline and hydrazone derivatives. *Arch Pharm.* 2015;348:743-56.
- [15] Evranos Aksoz B, Ucar G, Yelekci K. Investigation of synthesis, molecular modelling and monoaminoxidase inhibitor activity of a new 2-pyrazoline compound. *Turk Hij. Den. Biyol. Derg.* 2018;75(3):253-64.
- [16] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (formerly NCCLS). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing 6th informational supplement. CLSI M100-S16, Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Wayne, Pennsylvania, USA, 2016.
- [17] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (formerly NCCLS). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast approved standard, M27-A, Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Wayne, Pennsylvania, USA, 2008.
- [18] Evranos-Aksöz B, Onurdağ FK, Özgacar SÖ. Antibacterial, antifungal and antimycobacterial activities of some pyrazoline, hydrazone and chalcone derivatives. *Z. Naturforsch. C.* 2015;70:183-89.
- [19] Franzblau SG, Witzig RS, McLaughlin JC, Torres P, Madico G, Hernandez A, et al. Rapid, low-technology MIC determination with clinical Mycobacterium tuberculosis isolates by using the microplate alamar blue assay. *J. Clin. Microbiol.* 1998;36:362-66.
- [20] Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001;4:3-26.
- [21] Ghose AK, Viswanadhan VN, Wendoloski JJ. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *J. Comb. Chem.* 1999;1:55-68.
- [22] Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR, Ward KW, Kopple, K. D. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J. Med. Chem.* 2002;45:2615-23.
- [23] Egan WJ, Merz KM, Baldwin JJ. Prediction of drug absorption using multivariate statistics. *J. Med. Chem.* 2000;43:3867-77.
- [24] Muegge I, Heald SL, Brittelli D. Simple selection criteria for drug-like chemical matter. *J. Med. Chem.* 2001;44:1841-46.



- [25] Mishra S, Dahima R. In-vitro ADME studies of TUG-891, a GPR-120 inhibitor using Swiss ADME predictor, *J. Drug Deliv. Ther.* 2019;9:366-69.
- [26] Kerns EH, Di L. *Drug-like properties: concepts, structure design and methods from ADME to toxicity optimization.* Academic Press; 2008.

## Deneyisel Akut Respiratuar Distres Modelinde Dekspantenol'ün Anti-İnflamatuvar ve Antioksidan Etkilerinin Araştırılması

### Anti-Inflammatory and Antioxidant Effects of Dexpanthenol on the Experimental Acute Respiratory Distress Model

Ecem ERSUNGUR<sup>1</sup> , Ferhat ŞİRİNYILDIZ<sup>2</sup> , Gökhan CESUR<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Aydın Adnan Menderes University, Söke Health Services Vocational School, Health Care Services Department, At-Home Patient Care Program, Aydın, Turkey

<sup>2</sup>Aydın Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Physiology, Aydın, Turkey



#### ÖZET

**Amaç:** Akut respiratuar distres sendromu (ARDS) pulmoner veya ekstrapulmoner nedenlerle gelişerek, akciğerlerde ciddi fonksiyon kaybına veya mortaliteye neden olabilen bir klinik sendromdur. Dekspantenol antioksidan ve anti-inflamatuvar etkilere sahip önemli bir tedavi edici ajandır. Materyal-Metod: Çalışmada oleik asit kullanılarak oluşturulan akut respiratuar distres modelinde dekspantenol'ün anti-inflamatuvar ve antioksidan özellikleri değerlendirilmiştir. Bu amaç doğrultusunda 50 dişi Wistar-albino rat beş gruba ayrıldı (n: 10). Gruplar Control (C), Oleik asit (O), Dekspantenol+Oleik asit (DO), Dekspantenol+Oleik asit+Despantenol (DOD) ve Oleik asit+Dekspantenol (OD) olarak adlandırıldı. Sıçanlar sakrifiye edildikten sonra serum örneklerindeki interlökin-1 $\alpha$  ile Tümör Nekroz Faktör alfa düzeyleri belirlenmiştir. Akciğer dokusunda ise ışık mikroskobu ile histopatolojik inceleme ve malondialdehid doku, glutatyon peroksidaz, katalaz enzim aktivite düzeyleri ölçümleri yapılmıştır. Bulgular: Elde edilen sonuçlar, oleik asit verilerek tedavi uygulanmamış grupta histopatolojik olarak anlamlı düzeyde akut akciğer hasarı tespit edilmiştir. Doku örneklerine yapılan biyokimyasal analizler histopatolojik sonuçları desteklemektedir. Tedavi gruplarından elde edilen sonuçlar, oleik asidin neden olduğu hasarın dekspantenol tedavisi ile birlikte azaldığını göstermektedir. Özellikle oleik asit uygulanan gruplarda meydana gelen MDA düzeylerindeki artış ve tedavi gruplarında ki azalma ile antioksidan parametrelerdeki artış, oksidatif hasarın etkisini göstermektedir. Sonuçlar: Sonuç olarak dekspantenol uygulamasının deneysel akut respiratuar distres sendromu gelişimini önlemede etkili olduğu, bu etkinin dekspantenolün anti-inflamatuvar ve antioksidan özellikleri sayesinde olduğunu düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut akciğer hasarı, Anti-inflamatuvar, Antioksidan, Dekspantenol, Oleik asit

Alınış / Received: 04.03.2021 Kabul / Accepted: 13.04.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 15.08.2021



#### ABSTRACT

**Objective:** Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a clinical syndrome that can develop due to pulmonary or extrapulmonary causes, causing serious loss of function or mortality in the lungs. Dexpanthenol is an important therapeutic agent with antioxidant and anti-inflammatory effects. In the study, anti-inflammatory and antioxidant properties of dexpanthenol were evaluated in the acute respiratory distress model created using oleic acid. Material and Method: For this purpose, 50 female Wistar-albino rats were divided into five groups (n:10). The groups were named as Control (C), Oleic acid (O), Dexpanthenol+Oleic acid (DO), Dexpanthenol+Oleic acid+Despanthenol (DOD) and Oleic acid+Dexpanthenol (OD). After the rats were sacrificed, levels of interleukin-1 $\alpha$  and Tumor Necrosis Factor-alpha in serum samples were determined. In the lung tissue, histopathological examination and measurements of malondialdehyde tissue, glutathione peroxidase, catalase enzyme activity levels were made with light microscopy. Results: The results obtained showed that histopathologically significant acute lung injury was detected in the group that was not treated with oleic acid. Biochemical analyzes performed on tissue samples support histopathological results. Results from treatment groups show that the damage caused by oleic acid decreases with dexpanthenol treatment. Especially MDA levels as oxidative parameter and CAT and GSH levels as antioxidant parameters show the effect of oxidative damage. Conclusions: In conclusion, it is thought that the application of dexpanthenol is effective in preventing the development of experimental acute respiratory distress syndrome, and this effect is due to the anti-inflammatory and antioxidant properties of dexpanthenol.

**Keywords:** Acute lung injury, Anti-inflammatory, Antioxidant, Dexpanthenol, Oleic acid



## 1. INTRODUCTION

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a widespread, devastating clinical syndrome with high mortality and a severe loss of function in the lungs due to local or systemic inflammatory response, developing due to pulmonary or extrapulmonary causes (1,2). Acute lung injury (ALI) and ARDS constitute a group of diseases commonly defined as "acute non-cardiogenic edematous lung injury". Diseases such as ALI and ARDS constitute 30-50% of death rates in intensive care units (3). Many pathogenic conditions such as sepsis and pneumonia can trigger ARDS (4).

Although it has been 51 years since it was first described in 1967 and intensive studies have been carried out on it especially in the last 20 years, there is no specific and effective pharmacological intervention for ARDS (5). Therefore, ARDS is encountered frequently and has a high mortality rate. In recent years, the improvement of practices in intensive care units and the positive results of mechanical ventilation used to reduce lung damage in ARDS treatment have led to a decrease in ARDS mortality (6,7). Various methods have been described in the literature that can be applied to laboratory animals for studies on ALI/ARDS disease. The acute and repair phase of lung injury induced by oleic acid in rats has a histological and physiological appearance similar to human ARDS (8).

In studies, Dexpanthenol has been used systemically in corneal or conjunctival lesions of the eye for topical use as an adjuvant in mucosal lesions in the nose (9) and to decrease bowel tone after surgery and to worsen peristaltic movements (10). Although many studies have been conducted on the antioxidant and anti-inflammatory effects of dexpanthenol, no study has been found to investigate the effects on ARDS induced by oleic acid in rats. In light of this information, the primary aim of the study is to examine the effect of dexpanthenol on lung damage in rats with ARDS induced by oleic acid. The secondary purpose is to show that the anti-oxidant feature plays a role in the possible protective effect of dexpanthenol in ARDS. This study aims to determine and compare the levels of lipid peroxidation, antioxidant enzyme levels, pro-inflammatory and anti-inflammatory levels, which are indicators of oxidative damage in tissues when ARDS is induced in groups with and without dexpanthenol.

## 2. MATERIAL AND METHODS

### Experimental Animal Material

All animal experiments were carried out under optimized laboratory conditions using a total of 50 female Wistar-albino rats weighing between 250-300 g in the XXX Experimental Animals unit. Analyzes of the experiment were carried out in XXX Central Research Laboratory and Faculty of Medicine Histology-Embryology and Physiology Department Laboratory.

### Experimental Groups and Application Protocol

In this study, 50 female Wistar-albino rats (250-300 g) were used. Five groups were formed with ten rats in each group. Before the study began, all rats were weighed and groups were named as follows:

**Control group (C):** 100 mg/kg saline was administered intravenously (iv) using the tail vein, 30 minutes after injection, saline was given intraperitoneally (ip) in the same volume as Dexpanthenol. After four hours the animals were sacrificed.

**Oleic acid group (O):** 100 mg/kg oleic acid was given iv via the tail vein, 30 minutes after oleic acid injection, the same volume of dexpanthenol was given intraperitoneally, animals were sacrificed after 4 hours.

**Dexpanthenol + Oleic acid group (DO):** 500 mg/kg dexpanthenol was given up for 7 days and at the end of the 7th day, 100 mg/kg oleic acid was given iv via the tail vein. 30 minutes after the injection, 500 mg/kg ip of physiological saline was given. Animals were sacrificed 4 hours later.

**Dexpanthenol + Oleic acid + Despanthenol group (DOD):** 500 mg/kg dexpanthenol was given ip for 7 days and at the end of the 7th day 100 mg/kg oleic acid was given iv via the tail vein. Dexpanthenol was given 500 mg/kg ip 30 minutes after the injection. Animals were sacrificed 4 hours later.

**Oleic acid + Dexpanthenol group (OD):** 100 mg/kg oleic acid was given iv via the tail vein. Dexpanthenol was given 500 mg/kg ip 30 minutes after the injection. Animals were sacrificed 4 hours later.

Acute lung injury was created by administering oleic acid (cis-9-octadecenoic acid; Sigma-Aldrich Germany) at a dose of 100 mg/kg intravenously. Oleic acid; After dissolving in ethanol, 0.9% NaCl was added to the solution and diluted to a concentration of 25 mg/ml. The prepared solution was infused intravenously by placing 24G branules through the tail vein. Intraperitoneal injections were made 30 minutes after intravenous injections, and after 4 hours, intracardiac blood was completely removed under ketamine (50 mg/kg) and xylazine (5 mg/kg) anesthesia, and the animals were sacrificed.

Blood samples were centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes for biochemical analysis and the sera obtained were transferred to Eppendorf tubes and stored at -80 °C until analysis. Lungs were removed by separating from surrounding tissues. Tissues were fixed with 10% formaldehyde. Lung tissues of rats in the control and experimental groups in the laboratory were removed. Tissues were weighed and individually homogenized with a tissue homogenizer (Ultra Turrax, IKA-WERKE, Germany).

In the lung tissue, the indicator of lipid peroxidation, malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-Px) enzyme activities, catalase (CAT) was determined. Interleukin-1 Alpha (IL1- $\alpha$ ) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) parameters from Blood Serums Rat Elisa Kits (Boster antibody and ELISA experts IL1- $\alpha$  Elisa Kit Cat. No: EK0390, Boster antibody and ELISA experts TNF-  $\alpha$  Elisa Kit Cat. No: EK0526) was measured using Elisa Reader (BIO-TEK ELX800, USA)

#### Statistical Analysis

Results are given as mean  $\pm$  standard deviation according to the data. Analyzes were done with GraphPad 7 statistical program (GraphPad Software, Inc., CA, USA). Mann-Whitney U test and One Way Anova test were used for statistical evaluation and  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

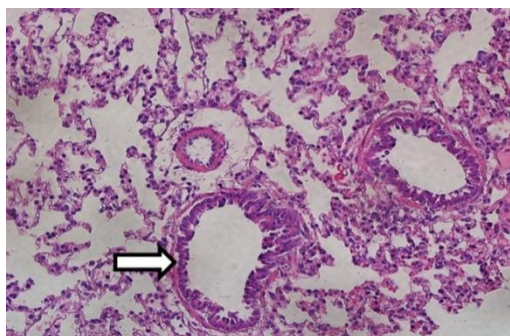
#### Histological Analysis

Lung samples were fixed in 10% neutral formaldehyde solution for 3 days. The samples were then subjected to routine histological procedure and embedded in paraffin blocks. 5  $\mu$ m sections were taken from the paraffin blocks with a microtome (Leica RM 2135). These sections were stained with hematoxylin and eosin. The preparations were examined with a conventional light microscope (Olympus BX51). The histologist, who did not know which group the animals belonged to, examined tissue damage with light microscopy as a blind observation of tissue edema formation, pulmonary structure, perivascular edema formation and inflammatory cell infiltration, and graded the results between 1 and 4 (11).

### 3. RESULTS

Histological scoring of acute lung injury of all experimental groups, MDA, CAT, GSH-Px, IL-1  $\alpha$ , TNF- $\alpha$  mean, standard deviation values, and statistical differences between the groups are shown in Table 2. A statistically significant difference was found between groups 2 and group 1, 3, 4, and 5 in terms of tissue edema formation, pulmonary structure, perivascular edema formation, and inflammatory cell infiltration between the groups ( $p < 0.05$ ). A statistically significant difference was found between groups 2 and group 1, 3, 4, and 5 in terms of tissue MDA levels, which is the end product of lipid peroxidation and an indicator of oxidative damage ( $p < 0.05$ ). There was a significant difference between groups 2 and groups 1, 4, and 5 in terms of the level of CAT enzyme, which enables hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) to be broken down into water and oxygen ( $p < 0.05$ ). A significant difference was found between group 2 and group 1, 3, 4, and 5 in terms of GSH-Px levels, which is an antioxidant parameter ( $p < 0.05$ ). There was no statistically significant difference between the groups in terms of IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , levels ( $p > 0.05$ ).

In the microscopic examination of the lungs of the rats belonging to the control group, the epithelium, connective, and muscle tissues, terminal bronchioles, and respiratory bronchioles were observed to be normal (Figure 1). In the microscopic examination of the lungs of rats belonging to the oleic acid group; Structural changes consistent with grade 3 characterized by the disappearance of bronchiole glands in the submucosa, hemorrhage, diffuse edema, dense neutrophil infiltration, hyalinization of the vascular wall, and diffuse necrosis were detected (Figure 2). Histological image belonging to DO group (Figure 3) Thickening of the interstitial area, less mononuclear cell infiltration compared to the oleic acid group, and minimal alveolar enlargement were observed. The histological image of the DOD group (Figure 4) was observed to have reduced mononuclear cell infiltration compared to the oleic acid group, terminal bronchioles were observed in a smooth appearance, and alveolar sacs were observed in normal appearance. The histological image of the OD group (Figure 5) was observed to have reduced mononuclear cell infiltration compared to the oleic acid group. Hemorrhagic areas are present but less observed than the oleic acid group.

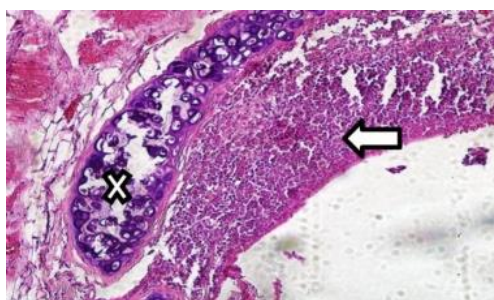


**Figure 1.** Normal lung histopathological appearance in the control group. The epithelium and muscle structure of the terminal bronchioles (arrow) are observed in normal thickness. (Hematoxylin-eosin X20) (Grade 1)

#### 4.DISCUSSION

In the studies conducted, it has been determined that the acute lung injury model of oleic acid administered intravenously is a good model showing the clinical, pathological, and pathophysiological features of ARDS (12).

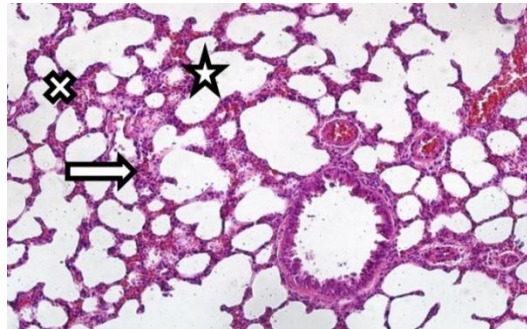
Ozdulger et al. (11) observed interstitial edema, intense inflammatory cell infiltration, and pulmonary deterioration in the histopathological examination of the lung tissue in the sepsis model caused by cecal ligation and puncture. It has been determined that N-Acetylcysteine, which has known antioxidant and anti-inflammatory properties, reduces interstitial edema, inflammatory cell infiltration, and pulmonary deterioration. In our study, acute respiratory distress syndrome was created with oleic acid. In our model created with oleic acid, lung damage was demonstrated by changes in MDA levels, GSH-Px, and CAT enzyme activities, supporting studies. Lung injury was supported by histopathological findings. In the microscopic examination of lung samples of rats belonging to the oleic acid group; Vascular congestion characterized by the disappearance of bronchiole glands in the submucosa, epithelial rashes in the alveolar spaces, interalveolar hemorrhage, diffuse edema, dense neutrophil infiltration, hyalinization of the vascular wall, and diffuse necrosis were observed.



**Figure 2.** Hyaline cartilage degeneration (cross), mononuclear cell infiltration (arrow), connective tissue lost, cells degenerated (Hematoxylin-eosin x20) (Grade 3)

In the study of Koksel et al. (13), vascular congestion, neutrophil infiltration, and alveolar edema were observed in the histopathological examination of the lung tissue given oleic acid. In this study, it was reported that lung damage was reduced with the administration of Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) and N-Acetylcysteine (NAC) with known antioxidant properties.

Kennedy et al. (14) observed pulmonary edema, diffuse neutrophil infiltration, increased capillary permeability, and decreased inflammation histopathologically in lung damage caused by oleic acid. When the lung tissue of rats given oleic acid was examined in the study conducted by Chen et al. (15), extensive edema and inflammatory cells were observed in the interalveolar area. In this study, it was determined in the study that propofol can reverse the changes due to oleic acid and reduce the degree of ALI before or after treatment. The positive effect of dexpanthenol in our study is similar to the results of this study.

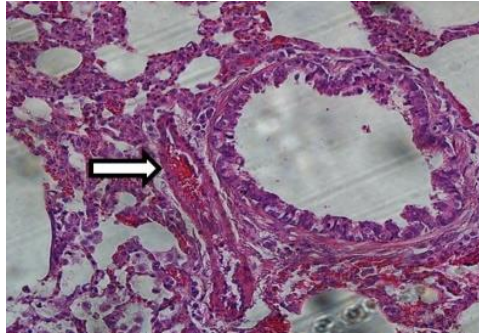


**Figure 3.** Thickening in the interstitial area (arrow), less mononuclear cell infiltration (cross) compared to the oleic acid group, Minimal alveolar enlargement (asterisks) (Hematoxylin-eosin x20) (Grade 2)

In various studies, different antioxidant and anti-inflammatory agents have been tried against experimental ARDS. In the studies of Zhu et al. (16), they found that ARDS induced with oleic acid can be effectively treated with the combination of exogenous surfactant treatment and inhaled nitric oxide (INO). Rebecca et al. (17) detected interstitial and interalveolar edema and alveolar hemorrhage when the acute lung injury caused by using oleic acid was examined histopathologically. In another study conducted by Lu et al. (18), interstitial edema and pulmonary hemorrhage were observed when the rats with ARDS induced with oleic acid were examined histopathologically. It was observed that interstitial edema and pulmonary hemorrhage decreased in rats given superoxide dismutase (SOD) before the administration of oleic acid. In the microscopic examination of lung samples of rats belonging to the control group in our study; Terminal bronchioles and respiratory bronchioles consisting of epithelium, sub-epithelial connective tissue, and muscle cells just below were normal. Appearing to have a normal histological structure, no finding that could be evaluated as pathological was detected. Lung damage was detected histopathologically and biochemically in the oleic acid-treated but not treated group. The fact that dexpanthenol was given fewer neutrophils and the structure of terminal bronchioles was more uniform in the DO and DOD groups before the oleic acid administration and decreased mononuclear cell infiltration compared to the OA group support the idea that dexpanthenol has a possible protective effect. Studies of oleic acid in the literature support our study findings in terms of increasing total lung injury.

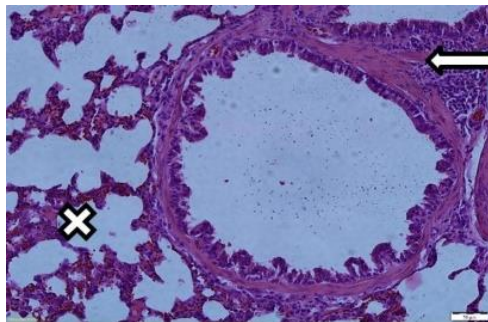
Licorice et al. (19) showed that intratracheal administration of hydrochloric acid to rabbits caused acute lung injury and increased plasma and BAL, MDA levels significantly. In our study, the fact that the tissue MDA levels were found in the group with the highest oleic acid and the lowest in the control group and a significant difference between the OA group and the K, DO, DOD, and OD groups support the thought that dexpanthenol has a possible healing and protective effect. Koksəl et al. (13) found that CAPE reduced ARDS damage and increased MDA levels. In our study, a significant decrease in the MDA level in the dexpanthenol (DO) before oleic acid and after the oleic acid group in the dexpanthenol (OD) group compared to the OA group supports the study of Köksal et al. In our study, it was observed that dexpanthenol reduced the high MDA levels to the level of the control group, and this showed that dexpanthenol reduced oxidative damage.

The antioxidant effect of dexpanthenol has been determined in different experimental studies (20,22). GSH-Px levels have an important place in detecting this effect of dexpanthenol. Velmurugan et al. (21,29) observed an increase in GSH-Px enzyme activity after the administration of lycopene with known antioxidant properties in gastric carcinogenesis. A statistically significant difference was found between the OA group and the K, DO, DOD, and OD groups in terms of GSH-Px levels, which is one of the anti-oxidant parameters. Higher levels of GSH-Px in DO, DOD, OD groups were given dexpanthenol compared to OA, and control groups support our belief that dexpanthenol is protective as well as curative of acute lung injury. Leff et al. (23) found an increase in SOD and CAT activity and a decrease in GSH-Px activity in patients with sepsis who developed ARDS compared to those who did not. In our study, it was determined that the tissue GSH-Px enzyme activity showed values close to the control group in the OA group, and significantly increased in the OD, DOD, and DO groups given dexpanthenol compared to the OA group. In our study, it was determined that dexpanthenol increased antioxidant activity and prevented lipid peroxidation in acute lung injury. In our study, a significant difference was found between the OA group and the control and OD groups in terms of the level of CAT enzyme. Among the groups, the OA group had the lowest CAT enzyme activity, while the group with the highest enzyme activity was the control group. CAT values have been an important parameter for ARDS in experimental and clinical studies. Various publications support this (24). In the study of Salman et al., Who caused lung damage with oleic acid, it was found that oleic acid reduced CAT enzyme activity in lung tissue (26).



**Figure 4.** Mononuclear cell infiltration was observed to be less than the oleic acid group (arrow), terminal bronchioles were smooth, alveolar sacs were normal. (Hematoxylin-eosin X20) (Grade 2)

Bulmus et al. (25) reported that oleic acid decreased CAT enzyme activity in lung tissue in their study on lung injury induced by oleic acid in rats. Bulmuş et al. Observed that Alpha-Lipoic acid significantly increased the falling CAT level. In our study, the lowest CAT enzyme activity was found in the oleic acid group. The results obtained are parallel to our study.



**Figure 5.** Mononuclear cell infiltration appears to be less than in the oleic acid group (arrow). Hemorrhagic areas are present but less observed (cross) compared to the oleic acid group. (Hematoxylin-eosin X20) (Grade 2)

**Table 1.** Histopathological scoring table

Grade 1:	Normal histopathology
Grade 2:	Mild neutrophil infiltration
Grade 3:	Moderate neutrophil infiltration, perivascular edema, alveolar edema, partial destruction of the pulmonary structure
Grade 4:	Dense neutrophil infiltration, abscess formation, complete deterioration of the pulmonary structure

There was no statistically significant difference between the groups in terms of IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , levels. There are several possible reasons why IL-1 $\alpha$  and TNF- $\alpha$  levels, which are pro-inflammatory cytokines that appear to play a role in lung pathologies such as ALI / ARDS and asthma, do not differ significantly between the groups (27). Our study is an animal study and these cytokines have been shown to play a role in the physiopathology of ALI / ARDS in humans. Another reason is that blood was taken from animals 4 hours after oleic acid administration and there was no time required for cytokines to rise. It has been reported that the time required for cytokines to rise reaches the highest level in the first 24 hours after oleic acid administration and remains high for about three weeks (13).

In the study conducted by Madtes et al., There is a study in which they showed that cytokine values are more effective in determining mortality on the 7th day compared to the 1st day (28). Our findings are early findings of ARDS whereas ARDS is a long process. He has publications that support our thinking (17). Another possible reason may be that the dose of oleic acid required to increase cytokines is not given.

The dose of oleic acid deemed necessary and the time required for blood collection after administration of oleic acid is controversial. Increasing the oleic acid dose and extending the time required to sacrifice the rats was considered as an alternative, but it was abandoned due to the necessity and difficulty of monitoring the animals in mechanical ventilation. We think that another possible reason is that these cytokines were worked manually with the ELISA method and the serum level was checked instead of the lung tissue.

The limitations of our study are as follows; The fact that the applications were carried out on experimental animals, the dose of oleic acid, how long after oleic acid was given, the damage occurred, and at what stage the damage occurred in clinical ARDS pathophysiology, the absence of a group that was given only dexpanthenol, and the fact that the ideal time to pass after dexpanthenol was not known is the limitations of our study.

**Table 2.** Histological scoring of acute lung injury of the experimental groups and biochemical analysis results of MDA, CAT, GSH-Px, IL-1  $\alpha$ , TNF- $\alpha$  mean, standard deviation values and statistical differences between groups

	Group 1 (C)	Group 2 (O)	Group 3 (DO)	Group 4 (DOD)	Group 5 (OD)
Histological1 Scores	1.000* $\pm$ 0	2.900 $\pm$ 0.567	1.900* $\pm$ 0.567	1.900* $\pm$ 0.567	1.900* $\pm$ 0.567
MDA (nmol/g tissue)	10.99* $\pm$ 2.72	23.02 $\pm$ 2.19	17.35* $\pm$ 3.53	17.20* $\pm$ 0.89	16.61* $\pm$ 0.51
CAT (mU/mL)	52.71* $\pm$ 9.46	29.63 $\pm$ 7.00	31.18 <sup>ns</sup> $\pm$ 9.38	50.14* $\pm$ 8.94	52.67* $\pm$ 7.85
GSH-Px (mU/mL)	20.59* $\pm$ 2.34	16.32 $\pm$ 0.89	21.12* $\pm$ 1.74	21.12* $\pm$ 3.29	20.70* $\pm$ 1.81
IL-1 $\alpha$ (pg/mL)	63.15 <sup>ns</sup> $\pm$ 4.74	67.21 $\pm$ 7.45	62.94 <sup>ns</sup> $\pm$ 3.77	57.41 <sup>ns</sup> $\pm$ 9.60	62.66 <sup>ns</sup> $\pm$ 9.40
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	53.17 <sup>ns</sup> $\pm$ 9.71	46.57 $\pm$ 3.45	49.73 <sup>ns</sup> $\pm$ 5.79	45.57 <sup>ns</sup> $\pm$ 1.08	48.72 <sup>ns</sup> $\pm$ 3.51

\* = If p < 0.05 comparing result with O group, ns = Comparison with O group if p > 0.05

## 5. CONCLUSION

As a result, positive results were found with dexpanthenol administration in lung injury performed experimentally, and a significant improvement was found compared to the non-treated group. The finding of statistically significant differences in histopathological and biochemical parameters between the oleic acid applied group and the control group and the convergence of dexpanthenol application to the control group showed the effectiveness of dexpanthenol applied as therapeutic agent. Possible reasons for not detecting a significant difference in cytokine levels despite treatment were evaluated and it was concluded that these reasons were not directly related to the effectiveness of dexpanthenol. In line with all these results, it has been understood that dexpanthenol has protective and therapeutic effects on the ARDS model. Different treatment methods developed against lung damage, dexpanthenol is of great value as a therapeutic agent. Developing new approaches against lung damage, which is a major problem for human health with experimental methods, will be the basis for the development of new pharmacological preparations in the future. The emergence of different results, especially when applied as a precursor therapy and after ARDS, will provide support for the evaluation of the clinical use of long-term dexpanthenol use.

## REFERENCES

- [1] Repine JE. Scientific perspectives on adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1992; 339: 466-9.
- [2] Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. *Acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157(4): 1332-47.
- [3] McGuigan C. Acute lung injury using oleic acid in the laboratory rat: establishment of a working model and evidence against free radicals in the acute phase. *J Curr Surg.* 2003; 60(4): 412-7.
- [4] Park SY, Kim HJ, Yoo KH, Park BY, Kim WS, Lee SJ, et al. The efficacy and safety of prone positioning in adults patients with acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Dis.* 2015; 7: 356-67.



- [5] Rezoagli E, Fumagalli R, Bellani G. Definition and epidemiology of acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med.* 2017; 5: 282.
- [6] Lanken P. Acute respiratory distress syndrome. PN, Editor. W.B. Saunders: Philadelphia; 2001.
- [7] Marino P. Acute respiratory distress syndrome, in *The ICU book*. Lipincott Williams & Wilkins: Philadelphia. 2007; p: 419-35.
- [8] Schuster DP. ARDS: clinical lessons from the oleic acid model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149(1): 245-60.
- [9] Kulikov AU, Zinchenko AA. Development and validation of reversed phase high performance liquid chromatography method for determination of dexpanthenol in pharmaceutical formulations. *J Pharm Biomed Anal.* 2007; 43(3): 983-8.
- [10] Goodman LS, Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Goodman and Gilman's *The pharmacological basis of therapeutics*. Eighth edition. USA: Pergamon pres 1990; 1540- 1.
- [11] Ozdulger A, Cinel I, Koksel O, Cinel L, Avlan D, Unlu A, et al. The protective effect of N-acetylcysteine on apoptotic lung injury in cecal ligation and puncture-induced sepsis model. *Shock* 2003; 19(4): 366-72.
- [12] Yoshida T, Fujino Y, Amato MB, Kavanagh BP. Fifty years of research in ARDS. Spontaneous breathing during mechanical ventilation. Risks, mechanisms, and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195(8): 985-92.
- [13] Koksel O, Kaplan MB, Ozdulger A, Tamer L, Degirmenci U, Cinel L, et al. Oleic acid-induced lung injury in rats and effects of caffeic acid phenethyl ester. *Exp Lung Res.* 2005; 31: 483-96.
- [14] Kennedy MT, Higgins BD, Costello JF, Curtin WA, Laffey JG. Hypertonic saline reduces inflammation and enhances the resolution of oleic acid induced acute lung injury. *BMC Pulm Med.* 2008; 8: 9.
- [15] Chen HI, Hsieh N, Kao SJ, Su CF. Protective affects of propofol on acute lung injury induced by oleic acid in conscious rats. *Crit Care Med.* 2008; 36(4): 1214-21.
- [16] Zhu GF, Sun B, Niu SF, Cai YY, Lindwall R, Robertson B. Combined surfactant therapy and inhaled nitric oxide in rabbits with oleic acid-induced acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 437-43.
- [17] Rebecca M, McGuigan, Philip Mullenix, Lewis L. Norlund. Acute lung injury using oleic acid in the laboratory rat: establishment of a working model and evidence against free radicals in the acute phase. *Current Surgery* 2003; 60: 412-7.
- [18] Liu H, Zhang D, Zhao B, Zhao J. Superoxide anion, the main species of ROS in the development of ARDS induced by oleic acid. *Free Radic Res.* 2004; 38: 1281-7.
- [19] Meyancı-Köksal G, Sayılğan C, Finci A, Uzan S, Oz H. Akut akciğer hasarının tedavisinde erken dönemde intratrakeal PG E1'in lipid peroksidasyonu üzerine etkisi. *GKD Anestezi Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2004; 10: 108-10.
- [20] Altıntaş R, Parlakpınar H, Beytur A, Vardi N, Polat A, Sagir M, et al. Protective Effect of Dexpanthenol on Ischemia-Reperfusion-Induced Renal Injury in Rats. *Kidney Blood Press Res.* 2012; 36: 220-30.
- [21] Velmurugan B, Bhuvaneswari V, Burra UK, Nagini S. Prevention of N-methyl- N'-nitro-N-nitrosoguanidine and saturated sodium chloride-induced gastric carcinogenesis in Wistar rats by lycopene. *Eur J Cancer Prev.* 2002; 11: 19-26.
- [22] Gadek JE, Pacht ER. The interdependence of lung antioxidants and antiprotease defense in ARDS. *Chest* 1996; 110 (Suppl.6): 273-77.
- [23] Leff JA, Parsons PE, Day CE, Taniguchi N, Jochum M, Fritz H, et al. Serum antioxidants as predictors of adult respiratory distress syndrome in patients with sepsis. *Lancet* 1993; 341: 777-80.
- [24] Metnitz PG, Bartens C, Fischer M, Fridrich P, Steltzer H, Druml W. Antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1999; 25: 180-5.
- [25] Bulmuş FG, Gürsu MF, Muz HM, Yaman İ, Bulmuş Ö, Sakin F. Protective Effects of Alpha-Lipoic Acid on Oleic Acid-Induced Acute Lung Injury in Rats. *Balkan Med J.* 2013; 30: 309-14.
- [26] Salman AE, Yetişir F, Kılıç M, Önal Ö, Dostbil A, Zeybek D. The impact of pretreatment with bolus dose of enteral glutamine on acute lung injury induced by oleic acid in rats. *J Anesth.* 2014; 28: 354-62.
- [27] De Nardin E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Ann Periodontol.* 2001; 6(1): 30-40.
- [28] Madtes DK, Klima LD, Ruberfeld G. Elevated Transforming Growth Factor- $\alpha$  levels in bronchoalveolar lavage fluid in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 424-30
- [29] Velmurugan B, Nagini S. Combination chemoprevention of experimental gastric carcinogenesis by s-allylcysteine and lycopene: modulatory effects on glutathione redox cycle antioxidants. *J Med Food.* 2005; 8: 494-501.

## Kendi Kendine İlaç Kullanımı ve Sağlık İnanç Modeli İlişkisi

### The Relationship Between Self-Medication Use and Health Belief Model

Harun KIRILMAZ<sup>1</sup> , Pelinsu Buket DOĞANYİĞİT<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Sakarya Üniversitesi, İşletme Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Sakarya, Türkiye

<sup>2</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Samsun, Türkiye

### Ö Z E T

**Amaç:** Çalışmanın amacı, bireylerin kendi kendine ilaç kullanımı ile sağlık inanç modeli ve alt boyutları arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır. Araştırmada kendi kendine ilaç kullanımının sağlık inanç modeli üzerinde etkisini incelemek ve bu iki değişkenin bireylerin sosyo-demografik özellikleri üzerinde etkili olup olmadığının belirlenmesi de hedeflenmektedir. **Materyal-Metot:** Araştırma XXX ilinde yaşayan 384 birey üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmada veri toplama aracı olarak, kendi kendine ilaç kullanımını ölçmek için Koç tarafından geliştirilen Kendi Kendine İlaç Kullanımı Anketi; Çiçek tarafından geliştirilen İlaç Kullanmaya İlişkin Sağlık İnanç Modeli Ölçeği ile katılımcıların sosyo-demografik özelliklerinin bulunduğu anket formu kullanılmıştır. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler, bağımsız örneklerde t testi, tek yönlü varyans (ANOVA) analizi, korelasyon ve regresyon analizlerinden yararlanılmıştır. **Bulgular:** Katılımcıların eğitim ve meslek durumları kendi kendine ilaç kullanımında anlamlı farklılık oluşturmuştur. Kendi kendine ilaç kullanımı ile sağlık inanç modelinin alt boyutları olan duyarlılık, önemseme, sağlık motivasyonu, yarar ve öz-etkililik arasında pozitif, anlamlı ve düşük düzeyde ilişki söz konusudur. Kendi kendine ilaç kullanımı ve sağlık inanç modeli arasında istatistiksel açıdan anlamlı ve düşük seviyede ilişki olduğu saptanmıştır. **Sonuç:** Sonuç olarak; sağlık inanç modeli bileşenlerinden duyarlılık, önemseme, sağlık motivasyonu, yarar ve öz-etkililik algı düzeylerinin artması kendi kendine ilaç kullanımını azaltmaktadır. Bireylerin kendi kendine ilaç kullanımıyla ilgili bilgi ve inançlarını değiştirmeye yönelik eğitim programlarının uygulanması önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** İlaç, Kendi Kendine İlaç Kullanımı, Sağlık İnanç Modeli

Alınış / Received: 15.03.2021 Kabul / Accepted: 01.07.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 15.08.2021

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of the study is to reveal the relationship between self-medication uses of individuals and the health belief model as well as sub-dimensions of health belief model. In the study, it is also aimed to examine the effect of self-medication on the health belief model and to determine whether these two variables are effective on the socio-demographic characteristics of individuals. **Material and Method:** The research was carried out on 384 individuals living in the province of XXX. As a data collection tool in the study, Self-medication Use Questionnaire developed by Koç to measure self-medication use; The Health Belief Model for Drug Use Scale developed by Çiçek and a questionnaire form including the socio-demographic characteristics of the participants were used. Descriptive statistical methods, independent samples t test, one-way variant (ANOVA) analysis, correlation and regression analysis were used in the analysis of the data. **Results:** Participants' education and occupational status made a significant difference in self-medication use levels. There is a statistically positive, significant, and low-level relationship between self-medication and the sub-dimensions of the health belief model, such as sensitivity, caring / severity perception, health motivation, benefit perception, and self-efficacy. It was found that there is a statistically significant and low-level relationship between self-medication and health belief model about drug use. **Conclusions:** As a result; increasing perception of sensitivity, caring, health motivation, benefit and self-efficacy among the components of health belief model decreases self-medication use. Implementation of training programs to change the knowledge and beliefs of individuals about self-medication use is recommended.

**Keywords:** Drug, Self-Medication, Health Belief Model



## 1. Giriş

Eski çağlarda insanoğlu çevrelerindeki bitkileri, çeşitli yöntemlerden yararlanarak hastalıklarının tedavisi için kullanmışlardır. İlaç tarih öncesi dönemlere dayanmasına rağmen, büyük firmaların ortaya çıkması ve biyoteknoloji alanındaki ilerlemelerin hız kazanmasıyla birlikte önemli bir sektör haline gelmiştir. Bitkilerden ilaç yapmasını öğrenen insanoğlu, yeni kimyasallar ekleyerek ilacı daha etkin kullanmaya başlamış ve günümüzdeki modern ve bilimsel ilaçlara ulaşmıştır (1). Böylece içinde yaşadığımız yüzyılda ilaç kullanımı, sağlık hizmetleri sunumunun vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ilaç; 'patolojik veya fizyolojik şartlarda, alıcının yararını değiştirmek için kullanılan madde/ürün' şeklinde tanımlanmaktadır (2). İlaçlar genel olarak reçeteli ve reçetesiz olmak üzere iki şekilde sınıflandırılmaktadır. Tıbbi gözetim altında yetkili bir görevlinin (doktor, veteriner, dişçi) yazdığı, sadece reçete ile alınabilen ilaçlar reçeteli ilaç olarak adlandırılırken; reçetelenmeye ihtiyaç duyulmaksızın tüketicinin isteğine göre doğrudan eczanelerden alınan ürünler reçetesiz ilaç kategorisine girmektedir (3).

Bir hastalığa sahip olan veya kendini iyi hissetmeyen insanlar tedavi ararken çeşitli davranışlarda bulunarak sorunu kendi kendilerine çözmeye çalışmaktadır. Kendi kendine ilaç kullanımı, daha önce bir doktor tarafından hastalık durumu için öngörülen bir ilacın aralıklı veya sürekli kullanımıdır (4). Bireyin kendi inisiyatifinde ve bir doktora danışmak yerine eczacı veya profesyonel olmayan bir kişinin tavsiyesi üzerine ilacı tüketmesidir (5). Literatürde bu tedavi şeklinin çeşitli yolları bulunmaktadır. İlacı reçetesiz almak, eski reçeteleri tekrar kullanmak, reçeteli ilaçların dozajını ve zamanını değiştirmek, evde bulunan arta kalan ilaçları kullanmak, ailenin veya sosyal çevrenin üyeleriyle ilaç paylaşmak biçimlerinde yerini almıştır (6). Aile, arkadaşlar, komşular, geçmiş deneyimler, eczacılar, medya, gazete ve dergiler bireylerin kendi kendine ilaç kullanımı hakkındaki bilgi kaynakları arasında gösterilmektedir (5).

Hastalıkla ilgili önceki deneyimler, sınırlı finansal kaynaklar, tıbbi hizmetlerin yüksek maliyetleri, hastalığın önemli olmadığı düşünülmesi, uzun bekleme süreleri, sağlık sigortasının olmayışı, sağlık kurumuna erişilebilirliğin zor olması gibi faktörler insanlar arasında kendi kendine ilaç kullanma davranışını belirlemektedir (7). Kendi kendine ilaç kullanımı ateş, vücut ağrıları, mide bulantısı, solunum yolu enfeksiyonları, deri döküntüleri, ishal, uykusuzluk vb. gibi yaşanan çeşitli tıbbi durumlarda karşımıza çıkmaktadır (8). Bu sağlık problemlerini çözmek için başvurulan ilaç grupları ise: antibiyotikler, ağrı kesiciler, analjezikler, vitamin takviyeleri, bitkisel ilaçlar, antidepresanlar sayılmaktadır (9). Kendi kendine ilaç kullanımı doğru bir şekilde uygulanırsa çeşitli olumlu etkileri bulunmaktadır. Hastaların sağlık davranışlarına aktif şekilde katılımı, doğru ve hızlı tedaviye erişim, sağlık kurumlarında bekleme sürelerinin kısalması, sağlık hizmetlerinde maliyetlerin azalması, sağlık çalışanlarının verimliliklerinin artması vb. gibi pozitif yönleri sayılmaktadır (10). Yanlış ve bilinçsiz şekilde kullanılan ilaçlar da birtakım sorunlara yol açmaktadır. Yanlış tanı koyma, ilaç bağımlılığı ve zehirlenmelerinin yaşanması, anomalilerin görülmesi, morbitide ve mortalite oranlarının yükselmesi, hastanede yatış ve iyileşme süresinin uzaması, organ yetmezliği ve ölüm gibi ciddi risklere neden olmaktadır (11). Bireylerin uygun sağlık davranışlarını elde etmeleri ve sağlıklı şekilde yaşamlarını sürdürebilmeleri için davranış değişikliğini etkileyen faktörlerin tanımlanması gerekmektedir. Sağlık inancı ve davranışı arasındaki ilişkinin tespit edilmesinde kullanılan modellerden en önemlisi sağlık inanç modelidir. Model, kişinin inançlarını değiştirmeye odaklanmakta ve davranıştaki değişikliğin inançlarda da değişime yol açacağını öne sürmektedir (12). Sağlık İnanç Modeli, ilk olarak 1950 yılında hastalıkların erken teşhisi ve önlenmesi amacıyla Godfrey Hochbaum, Stephen Kegels ve Irwin Rosenstock tarafından geliştirilmiştir (13). Model, ABD Halk Sağlığı Servisindeki ücretsiz tüberküloz tarama programlarına halkın neden yetersiz katılım gösterdiğini belirlemek için ortaya çıkmıştır. Daha sonraki yıllarda, insanların teşhis edilmiş bir hastalığa karşı verdiği tepkileri incelemek üzere genişletilmiştir (14). Rosenstock'a göre model, kişinin inanç ve davranışları arasındaki ilişkiyi ve bireysel karar verme düzeyinde bireysel motivasyonun sağlık davranışları üzerindeki etkisini belirlemektedir (15). Kişiyi sağlığa ilişkin eylemleri yapmasında ya da reddetmesinde neyin motive ettiğini açıklamaktadır (16). Olumlu sağlık davranışının sürdürülmesi ya da olumsuzlukları bertaraf etmek için öncelikle bireyin o davranışı kabul etmeye engel olacağı inançların ve tutumların belirlenmesi gerekmektedir. Kısacası davranış değişikliğinin ortaya çıkması öncelikle kişisel inançları değiştirmekle mümkün olmaktadır (17). Model, bir değer-beklenti yaklaşımına dayanmaktadır. Hastalığa engel olma ve iyi olmak kişi açısından "değer"; o kişinin belirli bir sağlık davranışı göstermesi sonucu hastalığı önleyeceği ya da sağlığı iyileştireceği inancı ise "beklenti" olarak ifade edilmektedir (18). Ayrıca model, bilişsel değişkenlere odaklanmaktadır. Bireyin sağlık tehdidine karşı bir şeyler yapıp yararını gördüğünde, sağlık aktivitelerini yapacağını öne sürmektedir (19).

Sağlık inanç modeli orijinal dört ana yapıdan; algılanan duyarlılık, algılanan ciddiyet, algılanan yarar ve algılanan şiddetten oluşmaktadır. Daha sonra 1988'de Albert Bandura'nın Sosyal Bilişsel Kuramı'nın (1977) boyutlarından biri olan öz etkililik kavramı ve Rosenstock, Strecher ve Becker tarafından sağlık motivasyonu terimi eklenerek bugünkü halini almıştır (20).

**Algılanan Duyarlılık:** Kişinin herhangi bir hastalığa yakalanma ihtimali ya da sağlık durumunda meydana gelebilecek tehlikeyi algılamasıdır (21).

**Algılanan Ciddiyet:** Hastalığın sonuçlarına karşı bireyde ortaya çıkabilecek hem sosyal hem de tıbbi sonuçların şiddetine dair bireyin hisleridir (22).

**Algılanan Yarar:** Bireyin hastalık riskini önlemek veya azaltmak için önerilen davranışın yaratacağı olumlu sonuçlara yönelik algısıdır (22).

**Algılanan Engel:** Bireyin önerilen bir sağlık davranışını yapma konusundaki somut veya soyut zorlukları, yol açacağı olumsuz yönleri ifade etmektedir (21).

**Sağlık Motivasyonu:** Eylemin başarılı şekilde davranışa geçirilmesindeki genel istekli ve niyetli olma durumudur (22).

**Öz-etkililik:** Bireyin arzulanan sonuca ulaşması için yapması gerektiği girişimleri başarabilme yeteneğine dair inancıdır (21).

Ayrıca model, hastalık davranışını (örneğin; kendi kendine ilaç kullanımı vb.) tanımlamak üzere çeşitli çalışmalarda da ele alınmıştır (23). İlaç kullanmaya ilişkin sağlık inanç modeli, insanların sağlıkları için kendi kendine ilaç kullanımını tehdit olarak görmelerine ve onları sağlıklı davranışları gerçekleştirmeleri üzerine geliştirilmiştir. Kendi kendine ilaç kullanma davranışını önlemek için, kişi ilk önce kendi kendine ilaç alma eylemi karşısında konunun hassasiyetine inanmalıdır (algılanan duyarlılık). Kişinin, bu tehlikenin ciddiyetinin farkına varması, hayatında yol açacağı ciddi sonuçları ve komplikasyonları anlaması (önemseme/ciddiyet algısı) gerekmektedir. Daha sonra kişi, davranış değişikliğinin faydalarını kavramalı ve çıktılarını olumlu değerlendirmelidir (yarar algısı). Maliyetler vb. gibi engelleri ortadan kaldırmalı veya azaltmalıdır (engel algısı). Bireyin sorunların üstesinden gelme yeteneğine dair inancı olmalıdır (öz-etkililik). Ayrıca birey psikolojik, sosyal, ekonomik olmak üzere dış ve iç çevredeki uyaranların olumlu belirtilerini anlamalıdır. Böylece karşılaşılan engelleri azaltarak ve diğer değişkenleri artırarak önleyici tedbirler alacaktır. Sonucunda kendi kendine ilaç kullanımını azalacaktır (24).

## 2. Materyal-Metot

### Araştırmanın Amacı ve Hipotezleri

Bu çalışmanın amacı; bireylerin kendi kendine ilaç kullanımlarının sağlık inanç modeli ile ilişkisini incelemektir. Ayrıca, kendi kendine ilaç kullanımının sağlık inanç modeli üzerindeki etkisini ortaya koymak ve katılımcıların kendi kendine ilaç kullanımları ile sağlık inanç düzeylerinin sosyo-demografik özelliklerine göre bir farklılık gösterip göstermediğinin tespit edilmesi de çalışmanın bir diğer amacını oluşturmaktadır. Bu doğrultuda araştırmanın hipotezleri aşağıda yer almaktadır:

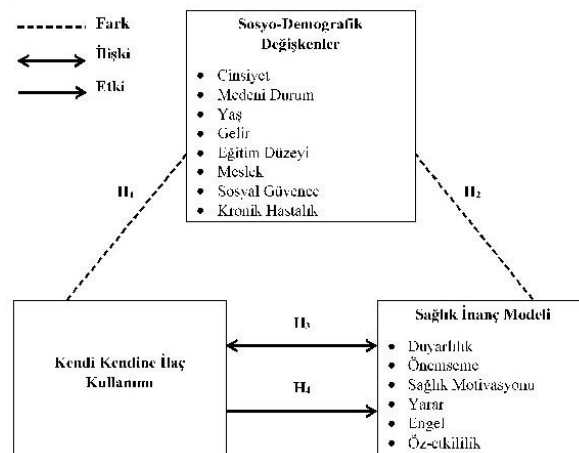
**H<sub>1</sub>:** Katılımcıların sosyo-demografik özelliklerine göre, kendi kendine ilaç kullanım düzeylerinde anlamlı farklılıklar bulunmaktadır.

**H<sub>2</sub>:** Katılımcıların sosyo-demografik özelliklerine göre, sağlık inanç modelinde anlamlı farklılıklar bulunmaktadır.

**H<sub>3</sub>:** Kendi kendine ilaç kullanımı ile sağlık inanç modeli arasında anlamlı bir ilişki vardır.

**H<sub>4</sub>:** Kendi kendine ilaç kullanımının sağlık inanç modeli üzerinde anlamlı bir etkisi vardır.

Şekil 1. Araştırma Modeli



### Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Çalışmanın evrenini Sakarya ili merkezinde yaşayan bireyler oluşturmaktadır. Araştırmanın örneklemini basit tesadüfi yöntemle seçilen 384 bireyi kapsamaktadır. Araştırma verileri anket tekniği kullanılarak elde edilmiştir. Araştırmanın etik ilkelere uygunluğuna dair Sakarya Üniversitesi Etik Kurulundan izin alınmıştır (15.03.2019 tarih ve E.3289 sayılı yazı).

### Veri Toplama Aracı

Araştırmada veri toplama aracı olarak 3 kısımdan oluşan anket formu kullanılmıştır. Anketin ilk bölümünde katılımcıların sosyo demografik özelliklerinin bulunduğu sekiz soru, ikinci kısmında bireylerin kendi kendilerine ilaç kullanmalarını ölçmek amacıyla Koç (25) tarafından literatür dayanılarak geliştirilen “Kendi Kendine İlaç Kullanımı” ölçeği ve son kısımda ise ilaç kullanmaya ilişkin sağlık inanç düzeyini ölçmek için Çiçek (26) tarafından geliştirilen “İlaç Kullanmaya İlişkin Sağlık İnanç Modeli” ölçeği yer almaktadır.

### Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmada elde edilen veriler, SPSS 23 programından yararlanılarak tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, standart sapma, frekans, yüzde), bağımsız örneklerde t testi ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA), varyans analizi sonucunda gruplar arasındaki farklılığın kaynağını bulmak için Tukey testi, korelasyon ve regresyon analizi ile analiz edilmiştir. Sonuçlar %95 güven aralığında analiz edilmiştir (p<0,05).

### Sağlık İnanç Modeli Ölçeği'ne Ait Güvenilirlik ve Geçerlilik Bulguları

Çalışmada kullanılan “Kendi Kendine İlaç Kullanımına İlişkin Sağlık İnanç Modeli Ölçeği”nin güvenilirlik analizi yapılmıştır. Ölçeğin Cronbach's Alpha değeri 0,937 olarak hesaplanmış ve yüksek derecede güvenilir olduğu görülmüştür. Alt boyutların Cronbach's Alpha değerleri incelendiğinde, duyarlılık 0,895; önemseme 0,893; sağlık motivasyonu 0,910; yarar 0,885; engel 0,891 ve öz-etkililik boyutu için 0,909 bulunmuştur. Ölçeğin boyutlarının da yüksek derecede güvenilir olduğu saptanmıştır.

İlaç kullanmaya ilişkin sağlık inanç modeli ölçeğinin daha önceden Türkçe geçerliliği yapıldığı için ölçek sadece doğrulayıcı faktör analizine tabi tutulmuştur. Söz konusu ölçek, toplam varyansın %69,287'sini açıklamaktadır. Sağlık İnanç Modeli ölçeği için Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) değeri 0,935 olarak hesaplanmıştır.

## 3. Bulgular

Araştırmaya katılan bireylerin sosyo-demografik özelliklerine göre dağılımı Tablo 1'de görülmektedir. Buna göre katılımcıların %58,3'ünün kadın, %50'sinin evli ve %50'sinin bekâr, %32,8'inin 31-40 yaş grubunda, %26,6'sının lisans eğitim düzeyinde, %26,3'ünün kamu personeli ve %28,4'ünün 2501-3500 TL arasında geliri olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca katılımcıların, %81,3'ünün genel sağlık sigortasına sahip olduğu ve %82,3'ünün herhangi bir kronik hastalığının olmadığı belirlenmiştir.

**Tablo 1:** Katılımcıların sosyo-demografik özelliklere göre dağılımı

Değişkenler	Kategori	Sayı (N)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	224	58,3
	Erkek	160	41,7
Medeni Durum	Evli	192	50,0
	Bekâr	192	50,0
Yaş	21-30	113	29,4
	31-40	126	32,8
	41-50	89	23,2
	≥51	56	14,6
Ortalama Aylık Gelir	≤2500	96	25,0
	2501-3500	109	28,4
	3501-4500	85	22,1
	≥4501	94	24,5
Eğitim Durumu	İlkokul	43	11,2
	Ortaokul	56	14,6
	Lise	76	19,8
	Ön Lisans	57	14,8
	Lisans	102	26,6
	Lisansüstü	50	13,0

Meslek	Ev Hanımı	40	10,4
	Kamu Personeli	101	26,3
	Öğrenci	30	7,8
	Esnaf	39	10,2
	İşçi	44	11,5
	Emekli	31	8,1
	Serbest Meslek	99	25,8
Sosyal Güvence	Genel Sağlık Sigortası	312	81,3
	Özel Sağlık Sigortası	72	18,8
Kronik Hastalık Varlığı	Evet	68	17,7
	Hayır	316	82,3

### Katılımcıların Sosyo-Demografik Özelliklere Göre Fark Analizi Sonuçları

Çalışmadaki katılımcıların sosyo-demografik özelliklere göre farklılıkları incelemek amacıyla bağımsız örneklerde t testi ve tek yönlü varyans analizi yapılmıştır. Yapılan analiz sonuçlarına göre bireylerin eğitim düzeyleri ve meslekleri kendi kendine ilaç kullanımı üzerinde anlamlı farklılık oluşturmuştur ( $p<0,05$ ). Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemeye yönelik Post-Hoc testi uygulanmıştır. Tabloda verilen bulgular incelendiğinde; kendi kendine ilaç kullanımındaki fark ilköğretim (1,63±0,362) mezunları ile lisans (1,90±0,441) ve yüksek lisans (1,91±0,411) mezunu olan bireylerden kaynaklanmaktadır. Eğitim durumu yüksek lisans olan katılımcıların kendi kendilerine ilaç kullanım durumlarının diğer gruplardakilere oranla daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Meslek değişkeni ele alındığında fark; emekliler (1,61±0,392) ile kamu personeli (1,92±0,430) ve özel sektör çalışanlarından (1,88±0,412) kaynaklanmaktadır. Kamu personelinin kendi kendilerine ilaç kullanımları özel sektör çalışanlarına ve emeklilere oranla daha yüksek olduğu gözlenmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda,  $H_1$  hipotezi "Katılımcıların sosyo-demografik özelliklerine göre, kendi kendine ilaç kullanım düzeylerinde anlamlı farklılıklar bulunmaktadır." eğitim ve meslek değişkeni bakımından kabul edilmiştir.

**Tablo 2:** Araştırmaya katılan bireylerin çeşitli değişkenlere göre fark analizi sonuçları

Değişkenler	Kendi Kendine İlaç Kullanımı	Duyarlılık	Önemseme	Motivasyon	Yarar	Engel	Öz-etkililik	Sağlık İnanç Modeli
<b>Cinsiyet</b>								
Kadın	1,7978	3,9799	3,7396	4,2976	4,3058	3,7329	4,1454	4,0212
Erkek	1,8330	3,8990	3,6146	4,1573	4,2313	3,6396	4,1304	3,9343
	t:8,821	t:3,756	t:6,410	t:0,718	t:0,180	t:3,198	t:0,990	t:0,337
	$p=0,441$	$p=0,365$	$p=0,201$	$p=0,081$	$p=0,329$	$p=0,347$	$p=0,844$	$p=0,148$
<b>Medeni Durum</b>								
Evli	1,8378	3,9809	3,6840	4,2405	4,2669	3,7240	4,1815	4,0033
Bekâr	1,7872	3,9115	3,6910	4,2378	4,2826	3,6641	4,0967	3,9667
	t:1,590	t:3,071	t:8,948	t:5,154	t:0,656	t:0,566	t:3,986	t:3,068
	$p=0,247$	$p=0,430$	$p=0,941$	$p=0,974$	$p=0,836$	$p=0,540$	$p=0,259$	$p=0,537$
<b>Kronik Hastalık</b>								
Evet	1,7878	3,9853	3,6814	4,1593	4,2500	3,8824	4,0735	3,9933
Hayır	1,8178	3,9378	3,6888	4,2563	4,2801	3,6535	4,1533	3,9832
	t:0,001	t:1,155	t:0,474	t:0,648	t:0,270	t:0,045	t:0,192	t:0,352
	$p=0,600$	$p=0,680$	$p=0,952$	$p=0,350$	$p=0,761$	$p=0,074$	$p=0,418$	$p=0,897$
<b>Sosyal Güvence</b>								
GSS	1,8196	3,9514	3,6779	4,2425	4,2917	3,7019	4,1703	3,9943
ÖS	1,7817	3,9236	3,7292	4,2245	4,2014	3,6597	4,0040	3,9444

	t:0,510	t:0,310	t:0,000	t:0,127	t:0,000	t:0,751	t:0,372	t:1,372
	p=0,499	p=0,806	p=0,669	p=0,860	p=0,350	p=0,736	p=0,084	p=0,511
<b>Yaş</b>								
21-30	1,7889	3,8230	3,6239	4,2050	4,2212	3,6740	4,0518	3,9201
31-40	1,8787	4,0079	3,6905	4,3148	4,2917	3,7778	4,1519	4,0279
41-50	1,8010	4,0993	3,7715	4,2434	4,2781	3,5936	4,2039	4,0225
≥51	1,7296	3,8125	3,6756	4,1310	4,3393	3,7054	4,1837	3,9597
	F:1,859	F:2,398	F:0,434	F:0,835	F:0,362	F:0,665	F:0,841	F:0,861
	p=0,136	p=0,068	p=0,728	p=0,475	p=0,780	p=0,574	p=0,472	p=0,461
<b>Gelir (TL)</b>								
≤2500	1,7604	3,8906	3,5868	4,1250	4,2266	3,7344	4,1295	3,9381
2501-3500	1,8152	3,9251	3,6101	4,2355	4,2110	3,6024	4,0786	3,9324
3501-4500	1,8689	3,9882	3,7824	4,3627	4,3941	3,6373	4,1210	4,0299
≥4501	1,8116	3,9894	3,7943	4,2482	4,2899	3,8103	4,2356	4,0532
	F:0,970	F:0,299	F:1,385	F:1,422	F:1,165	F:0,951	F:0,806	F:1,114
	p=,407	p=0,826	p=0,247	p=0,236	p=0,323	p=0,416	p=0,491	p=0,343
<b>Eğitim Durumu</b>								
İlkokul	1,6346	3,8256	3,5543	4,0426	4,2558	3,7054	4,1362	3,9070
Ortaokul	1,7041	3,8810	3,5893	4,2143	4,3839	3,5982	4,1862	3,9582
Lise	1,7914	3,9145	3,5592	4,1535	4,2993	3,5702	4,1560	3,9278
Ön lisans	1,8271	3,9795	3,6287	4,1696	4,1886	3,7895	3,9749	3,9424
Lisans	1,9034	3,9216	3,7663	4,3922	4,2623	3,7042	4,2101	4,0350
Lisansüstü	1,9171	4,1833	4,0133	4,3333	4,2550	3,8500	4,1057	4,1154
	F:3,928	F:1,045	F:2,109	F:1,800	F:0,433	F:0,747	F:0,831	F:1,049
	p=0,002	p=0,391	p=0,064	p=0,112	p=0,825	p=0,589	p=0,528	p=0,389
<b>Meslek</b>								
Ev Hanımı	1,7143	3,9167	3,6125	4,3125	4,3813	3,8417	4,3000	4,0493
Memur	1,9208	3,9950	3,7723	4,3086	4,2302	3,7640	4,1853	4,0359
Öğrenci	1,7524	3,8500	3,8556	4,2778	4,3000	3,6278	4,1476	3,9971
Esnaf	1,7326	3,8376	3,5342	4,1838	4,1603	3,6325	4,2418	3,9275
İşçi	1,7435	4,0000	3,5871	4,1894	4,4318	3,3258	4,1721	3,9299
Emekli	1,6129	3,6344	3,6022	4,0376	4,2500	3,7849	4,1751	3,9023
Serbest Meslek	1,8846	4,0539	3,7121	4,2340	4,2525	3,7424	3,9582	3,9763
	F:3,695	F:1,194	F: 0,683	F:0,616	F:0,713	F:1,485	F:1,553	F:0,450
	p=0,001	p=0,308	p=0,663	p=0,718	p=0,639	p=0,182	p=0,160	p=0,845

Diğer taraftan, bireylerin sosyo-demografik özellikleri bakımından sağlık inanç modeli ve alt boyutları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Bu nedenle,  $H_2$ : "Katılımcıların sosyo-demografik özelliklerine göre, sağlık inanç modelinde anlamlı farklılıklar bulunmaktadır." hipotezi reddedilmiştir.

### Kendi Kendine İlaç Kullanımı ve Sağlık İnanç Modeli Arasındaki İlişki

Kendi kendine ilaç kullanımı, sağlık inanç modeli ve alt boyutları arasındaki ilişkiye ait bulgular Tablo 3'te verilmektedir. Elde edilen bulgulara göre, kendi kendine ilaç kullanımı ile sağlık inanç modeli arasında ( $r=0,247$ ) istatistiksel açıdan anlamlı, pozitif yönde ve düşük seviyede ilişki tespit edilmiştir.

Ayrıca kendi kendine ilaç kullanımı ile sağlık inanç modelinin alt boyutları olan duyarlılık, önemseme, sağlık motivasyonu, yarar ve öz-etkililik arasında istatistiksel açıdan pozitif yönlü, anlamlı ve düşük düzeyde bir ilişki söz konusudur.

Ancak engel alt boyutu ile kendi kendine ilaç kullanımı anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $r=0,015$ ) ( $p>0,05$ ). Bu bilgiler doğrultusunda; “H<sub>3</sub>: Kendi kendine ilaç kullanımı ile sağlık inanç modeli arasında anlamlı bir ilişki vardır.” hipotezi kabul edilmiştir.

**Tablo 3:** Kendi kendine ilaç kullanımı ve sağlık inanç modeli arasındaki ilişki

	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Kendi Kendine İlaç Kullanımı (1)</b>	1							
Duyarlılık (2)	0,319**	1						
Önemseme (3)	0,252**	0,678**	1					
Sağlık Motivasyonu (4)	0,173**	0,519**	0,598**	1				
Yarar (5)	0,158**	0,557**	0,508**	0,679**	1			
Engel (6)	0,015	0,101*	0,065	0,106*	0,126*	1		
Öz-etkililik (7)	0,120*	0,442**	0,372**	0,571**	0,621**	0,135**	1	
<b>Sağlık İnanç Modeli (8)</b>	0,247**	0,779**	0,767**	0,797**	0,774**	0,403**	0,726**	1

### Kendi Kendine İlaç Kullanımının Sağlık İnanç Modeline Etkisi

Kendi kendine ilaç kullanımının sağlık inanç modeli ve alt boyutları üzerindeki etkilerini ortaya koymak amacıyla yapılan regresyon analizi sonuçları Tablo 4’te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde, kendi kendine ilaç kullanımının sağlık inanç modeli üzerinde istatistiksel bakımdan anlamlı ve pozitif yönde etkisi olduğu görülmektedir ( $F=24,735$ ;  $p=0,000$ ;  $\beta=0,247$ ). Regresyon modeline göre, kendi kendine ilaç kullanımı bireylerin sağlık inanç düzeylerindeki toplam varyansın %6,1’ini açıklamaktadır. Bu noktada kendi kendine ilaç kullanımındaki olası bir değişimin düşük seviyede de olsa sağlık inancını etkileyeceği söylenebilir. Ayrıca, kendi kendine ilaç kullanımının duyarlılık, önemseme, sağlık motivasyonu, yarar ve öz-etkililik boyutları üzerinde etkisi istatistiksel açıdan anlamlı, pozitif yönde ve düşük seviyededir. Lakin kendi kendine ilaç kullanımının engel algısına etkisini gösteren modelin anlamsız olduğu görülmektedir. Bulgulardan yola çıkılarak H<sub>4</sub> hipotezi “Kendi kendine ilaç kullanımının sağlık inanç modeli üzerinde anlamlı etkisi vardır.” kabul edilmiştir.

**Tablo 4:** Kendi kendine ilaç kullanımının sağlık inanç modeli üzerindeki etkisine ilişkin regresyon analizi sonuçları

Bağımsız Değişken	Standart- laştırılmamış Değerler		Standart- laştırılmış Değerler	T	P	R	R <sup>2</sup>	F	P
	B	S.H.	Beta						
Sabit	3,379	0,125		26,990	0,000	0,247	0,061	24,735	0,000 <sup>a</sup>
Kendi kendine ilaç kullanımı	0,334	0,067	0,247	4,973	0,000				
Sabit	2,782	0,182		15,284	0,000	0,319	0,102	43,158	0,000 <sup>b</sup>
Kendi kendine ilaç kullanımı	0,642	0,098	0,319	6,569	0,000				
Sabit	2,712	0,197		13,746	0,000	0,252	0,063	25,819	0,000 <sup>c</sup>
Kendi kendine ilaç kullanımı	0,538	0,106	0,252	5,081	0,000				
Sabit	3,670	0,170		21,547	0,000	0,173	0,030	11,797	0,001 <sup>d</sup>
Kendi kendine ilaç kullanımı	0,314	0,091	0,173	3,435	0,001				
Sabit	3,782	0,162		23,299	0,000	0,158	0,025	9,737	0,002 <sup>e</sup>
Kendi kendine ilaç kullanımı	0,272	0,087	0,158	3,120	0,002				
Sabit	3,634	0,213		17,037	0,000	0,015	0,000	0,082	0,774 <sup>f</sup>
Kendi kendine ilaç kullanımı	0,033	0,115	0,015	0,287	0,774				
Sabit	3,764	0,163		23,131	0,000	0,120	0,014	5,614	0,018 <sup>g</sup>
Kendi kendine ilaç kullanımı	0,207	0,087	0,120	2,369	0,018				

Bağımlı Değişkenler: a) Sağlık İnanç Modeli, b) Duyarlılık, c) Önemseme, d) Sağlık Motivasyonu, e) Yarar, f) Engel, g) Öz-etkililik



## 4. Tartışma

Araştırmada yapılan analiz sonuçlarından hareketle birtakım bulgulara ulaşılmıştır. Yapılan çalışmada bireylerin kendi kendine ilaç kullanımları ile cinsiyet, medeni durum, kronik hastalık varlığı, gelir durumu, yaş, sosyal güvence durumu değişkenleri arasında anlamlı bir farklılık çıkmamıştır. Alan yazında yer alan araştırmaların sonuçları da bu sonucu destekler niteliktedir (27, 28).

Lisansüstü düzeyde eğitim alan bireylerin kendi kendilerine ilaç kullanım düzeylerinin daha fazla olduğu; bireylerin eğitim düzeyleri arttıkça ilaç kullanımlarının da arttığı bulunmuştur. Eğitim düzeyi yüksek olan bireyler internette veya diğer mevcut kaynaklardan (broşür, kitap vb.) yaşadıkları belirtiler hakkında bilgilere kolayca erişim sağlamaktadır. Böylece kendi kendilerine tanı koymakta ve kendi ilaçlarını belirleyerek sağlık uzmanlarına danışmadan ilaç almaktadırlar. Diğer bir neden ise bu bireylerin ilaçların prospektüsünü kolayca okuyabildiği ve anlayabildiği için bu yola başvurmaktadır (12).

Kamu sektöründe çalışanların diğer meslek gruplarına oranla kendi kendilerine ilaç kullanımlarının görece daha yüksek çıktığı gözlenmiştir. Bu bulgu yapılan diğer bir çalışmayla da örtüşmektedir (29). Kamuda çalışanlar zaman eksikliği, iş stresi ve sağlık kurumlarındaki uzun bekleme süreleri gibi çeşitli faktörler sebebiyle sorunu kendi başına çözmeyi seçebilmektedirler (30).

Diğer taraftan, hemşirelerin akılcı ilaç kullanımı konusunda bilgi, tutum ve davranışları üzerine yapılan bir araştırmada hemşirelerin ilaçlar konusunda bilgiye ulaşmada çoğunlukla hekim/eczacı, meslektaş ve ilaç kaynak kitaplarından faydalandıkları sonucuna ulaşılmıştır (31). Tıp fakültesi öğrencilerinin reçetesiz ilaç kullanımına yönelik bir araştırmada ise, katılımcıların yaklaşık %42'nin reçetesiz ilaç kullandığı, kullanılan reçetesiz ilaçlar arasında analjezikler, soğuk algınlığı ilaçları ve vitaminler ağırlıkta olduğu görülmüştür (32).

Kendi kendine ilaç kullanımı ve ilaç kullanmaya ilişkin sağlık inanç modeli arasında istatistiksel açıdan anlamlı, pozitif yönde ve düşük seviyede ilişki olduğu saptanmıştır. Yapılan birçok çalışma, bireylerin kendi kendine ilaç kullanımında sağlık inanç modeli değişkenlerinin sağlıkla ilgili davranışları açıklamak için öngörülebilirliğini saptamıştır. Bu bağlamda, kendi kendine ilaç kullanımı ile sağlık inanç modeli arasında bir ilişki olduğu görülmüştür (3, 33, 34, 35).

Katılımcıların kendi kendine ilaç kullanımlarının sağlık inanç modeli üzerinde pozitif yönde ve anlamlı bir etkisi bulunmaktadır. Etki düzeyi düşük seviyelerde olmakla birlikte kendi kendine ilaç kullanımı arttığında sağlık inanç düzeyi de çok düşük olsa bile artacaktır. Engel algısı dışındaki diğer alt boyutlarda anlamlı, düşük etkiye sahip olduğu görülmektedir. Literatürde, kendi kendine ilaç kullanımının sağlık inanç modeline etkisinin test edildiği herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

## 5. Sonuç

Sonuç olarak bireyin sağlık inancı; sağlığına ve hastalığına karşı tutumunu, tedavi yollarını seçme yöntemi ile tüketicinin aradığı çare türünü de etkilemektedir (33). Kişilerin kendi kendine ilaç kullanımına ilişkin riski ve hassasiyeti algılamaları bu davranışın hayatında yol açacağı ciddi sonuçları ve komplikasyonları anlamalarını sağlayacaktır. Ayrıca bilinçli ve doğru şekilde ilaç kullanımının yararlarını kavramak, olumsuz caydırıcı faktörlerin üstesinden gelebilmek, sağlıklı olabilmek için gerekli davranışları gerçekleştirebilmek için bilinçli ilaç kullanma konusunda bilgi ve yeterliliğe sahip olmak gerekmektedir.

Bu çalışmanın bulguları göz önüne alındığında; duyarlılık, önemseme, sağlık motivasyonu, yarar ve öz-etkililik boyutlarının kendi kendine ilaç kullanmaya yönelik uygulama yaygınlığının önemli bir belirleyicisi olduğu bulunmuştur. Sağlık inanç modeli bileşenlerinden duyarlılık, önemseme, sağlık motivasyonu, yarar ve öz-etkililik algılarının her birinin ortalama puanını arttırarak ilaçların doğru ve bilinçli şekilde kullanımının artacağı; sonuç olarak kendi kendine ilaç kullanma performansının düşeceği görülecektir.

Bireylerin kendi kendine ilaç kullanımının olumsuz etkilerini en aza indirmek ve bilinçli ilaç kullanımı ile ilgili bilgi ve farkındalık seviyelerinin yükseltmek amacıyla eğitim programlarının geliştirilmesi/yaygınlaştırılması tavsiye edilmektedir. Ayrıca çeşitli kitle iletişim araçları kullanılarak da halkı bu konu hakkında bilinçlendirmek çok önemlidir.

Resmi kesimlerin reçetesiz ilaç satışını önlemek, bu ilaçlara erişim kolaylığını azaltmak ve evde stoklanan ilaçların kullanımını sınırlayan sıkı düzenlemelerin yapılması önerilmektedir. Daha önce yapılan çalışmalar, kendi kendine ilaç kullanımı ile sağlık inanç modeli arasındaki ilişkiyi tespit etmiş; ancak bu iki değişkenin birbirine olan etkisini dikkate almamıştır. Gelecekteki araştırmacılar için iki değişken arasındaki etkiyi inceleyen çalışmaların yapılması önerilerek alana fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

## Kaynakça

- [1] Abacıoğlu N. Türkiye İlaç Sanayi. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Ticaret Odası Yayınları; 2010. 23 p.
- [2] Hakeri H. İlaç Hukuku. 1. Baskı. Ankara: Adalet Yayınevi; 2015. 8 p.
- [3] Eyob T, Weletew A, Retta T, Tarekegn M, Mulisa E. Understanding Towards Non-Prescription Medicines Among Jimma Town Drug Retail Outlet's Customers, Ethiopia. *International Journal of Research in Medical and Health Sciences*. 2015 March; 5(1): 1-9.
- [4] Dünya Sağlık Örgütü. The Role of the Pharmacist in Self-Care and Self-Medication. Geneva: Report of the 4th WHO Consultive Group on the Role of the Pharmacist. 1998.
- [5] Juyol MH, Quesada JRB. Dentistry And Self-Medication: A Current Challenge. *Medicine Oral*. 2002 Nov-Dec; 7(5): 344-347.
- [6] Filho AIL, Costa MFL, Uchoa E. Bambui Project: A Qualitative Approach to Self-Medication. *Rio de Janeiro*. 2004 Dec; 20(6): 1661-1669.
- [7] Ha TV, Nguyen AMT, Nguyen HST. Self-Medication Practices Among Vietnamese Residents in Highland Provinces. [Internet]. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2019. [cited 2019 Nov 2]. 494 p. Available from: doi: 10.2147/JMDH.S211420.
- [8] Sridhar SB, Shariff A, Dallah L, Anas D, Ayman M, Rao PGM. Assessment of Nature, Reasons and Consequences of Self-Medication Practice Among General Population of Ras Al-Khaimah, UAE. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*. 2018 Jan-Mar; 8(1): 3-8.
- [9] Sridevi K, Subbaiah MV, Surekha M, Harini J, Sujana D, Sankar AR. Assessment of Self Medication Practices Among Community People. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2017 May; 16(5): 75-82.
- [10] Tripković K, Nešković A, Janković J, Odalović M. Predictors of Self-Medication in Serbian Adult Population: Cross-Sectional Study. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2018 Jun; 40(3): 627-634.
- [11] Niclos G, Olivar T, Rodilla V. Factors Associated With Self-Medication in Spain: A Cross-Sectional Study in Different Age Groups. *International Journal of Pharmacy Practice*. 2018 Jun; 26(3): 258-266.
- [12] Kouhpayeh A, Jeihooni AK, Kashfi SH, Bahmandoust M. Effect of An Educational Intervention Based On The Model of Health Beliefs in Self Medication of Iranian Mothers. *Invest. Educ. Enferm*. 2017 Jan; 35(1): 59-68.
- [13] Irwin M. Theoretical Foundations of Adherence Behaviors: Synthesis and Application in Adherence to Oral Oncology Agents. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2015 Jun; 19(3): 31-35.
- [14] Becker MH, Maiman LA, Kirscht JP, Haefner DP, Drachman RH. The Health Belief Model and Prediction of Dietary Compliance: A Field Experiment. *Journal of Health and Social Behavior*. 1977 Dec; 18(4): 348-366.
- [15] Rosenstock IM, Strecher VJ, Becker MH. Social Learning Theory and the Health Belief Model. *Health Education Quarterly*. 1988 Jun; 15(2): 175-183.
- [16] Meriç M, Oflaz F. Anksiyolitik ve Antidepresan Kullanan Hastaların Sağlık İnanç Modeline Dayalı Tedaviyle İlgili Düşüncelerinin Tedaviyi Bırakma ile İlişkisi. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2010; 9(5): 441-452.
- [17] Liu Y, Yao J, Liu X, Luo B, Zihao XA. Randomized Interventional Study to Promote Milk Secretion During Mother- Baby Separation Based on the Health Belief Model A Consort Compliant. *Medicine*. 2018 Oct; 97(42): 1-6.
- [18] Yağcı S, Karabulutlu EY. Tip 2 Diyabetli Hastaların Sağlık İnanç, Hastalık Tutumları ve Metabolik Kontrolünün Değerlendirilmesi. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2017 Dec; 19(3): 149-157.
- [19] Çam O, Bilge A. Ruh Hastalığına Yönelik İnanç ve Tutumlar. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2007 Sep; 8(3): 215-223.
- [20] Gürsoy AA, Hindistan S, Nural N, Kahriman İ, Yılmaz F, Yigitbas Ç, et al. A Comparison of Three Educational Interventions on Breast Self-Examination Knowledge and Health Belief. *Asian Pasific Journal of Cancer Prevention*. 2009 May; 10(5): 765-772.
- [21] Champion VL, Skinner CS. Health Belief Model. In: Glanz K, Rimer BK, Viswanath K, editors. *Health Behavior and Health Education Theory, Research and Practice*. 4th Edition. New York: John Wiley and Sons, Inc; 2008. p. 45-65.

- [22] Johnson CE, Mues KE, Mayne SL, Kiblawi AN. Cervical Cancer Screening Among Immigrants and Ethnic Minorities: A Systematic Review Using the Health Belief Model. *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2008 Jul; 12(3): 232-241.
- [23] Karimy M, Heidarnia A, Ghofranipour F. Factors Influencing Self-Medication Among Elderly Urban Centers in Zarandieh Based On Health Belief Model. *Arak Medical University Journal*. 2011; 14(58): 70-78.
- [24] Bakhtiar K, Bastami F, Sharafkhani N, Almasian M. The Psychological Determinants of Self-Medication Among the Elderly: An Explanation Based on the Health Belief Model. *Elderly Health Journal*. 2017 Dec; 3(2): 59-66.
- [25] Koç E. Adölesanların Kendi Kendine İlaç Kullanım Özellikleri. (Yayınlanmış Yüksek Lisans Tezi). Selçuk Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya. 2017.
- [26] Çiçek Z. Sağlık İnanç Modeli Doğrultusunda Verilen Eğitimin Kadınların Bilinçsiz ve Reçetesiz İlaç Kullanımı Üzerine Etkisi (Yayınlanmış Doktora Tezi). Atatürk Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum. 2012.
- [27] Akyurt LEA, Önal AE, Bozbuğa N, Şeker N, Gül H. İki Kamu Kurumunda Çalışanların İlaç Kullanım Alışkanlıkları. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi*. 2019 Jul; 4(3): 363-370.
- [28] Varlı M, Bahşi R, Doğan Ş, Uysal H, Subaşı Ş, Toper M, Aras S. et al. Ayaktan Geriatrik Hastalarda Reçetesiz Ürün Kullanımı. *Ankara Medical Journal*. 2017; 17(4): 226-234.
- [29] Ouédraogo DD, Tiendrebeogo JWZ, Zongo E, Kakpovi KG, Kaboré F, Drabo JY, et al. Prevalence and Factors Associated With Self-Medication in Rheumatology in Sub-Saharan Africa. *European Journal of Rheumatology*. 2015 Jun; 2(2): 52-56.
- [30] Simon AK, Rao A, Rajesh G, Shenoy R, Pai MB. Trends in Self-Medication For Dental Conditions Among Patients Attending Oral Health Outreach Programs in Coastal Karnataka, India. *Indian Journal Pharmacology*. 2015 Sep-Oct; 47(5): 524-529.
- [31] Karakoç MD, Uyanık Ö. Bir Kamu Hastanesinde Görevli Hemşirelerin Akılcı İlaç Kullanımı Konusundaki Bilgi, Tutum ve Davranışlarının Değerlendirilmesi. *SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2018; 9(2): 112-118.
- [32] Yıldırım Baş F, Cankara FN, Yeşilot Ş. Tıp Fakültesi öğrencilerinde reçetesiz ilaç kullanımının değerlendirilmesi. *SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2013; 4(2): 46-53.
- [33] HauBinger C, Ruhl UE, Hach I. Health Beliefs and Over-the-Counter Product Use. *An Pharmacotherapy*. 2009 May; 43(6): 1122-1127.
- [34] Karimy M, Montazeri A, Khoshdel AR, Kuhpayehzadeh J, Baradaran H, Rohani M. R. et al. Assessment of Self-Medication of the Elderly in Urban Care Homes By Using Health Belief Model. *Journal of Research and Health*. 2014 Sep; 4(3): 803-810.
- [35] Zareipour M, Rezaei ZM, Jafari F, Ghaderzadh S, Moradali MR. Determinants of Self-Medication Prevention in Women Based on the Health Belief Model in Urmia City, Iran. *Pharmaceutical Research*. 2020 Apr-Jun; 12(1): 908-914.

## Pankreatik Duktal Adenokarsinom Evrelemesi: Bilgisayarlı Tomografide Segmentasyon Yöntemi ile Ölçülen Tümör Hacmi ve Dansitesinin Histopatolojik Bulgular ile İlişkisi

### Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Staging: The Relationship between Histopathological Findings and Computed Tomography Segmentation Method-Measured Tumor Volume and Density

Şehnaz EVRİMLER<sup>1</sup> , Gamze ERKİLİNÇ<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

<sup>2</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

## Ö Z E T

**Amaç:** Multidetektör Bilgisayarlı Tomografi (MDBT) Pankreatik duktal adenokarsinom (PDA) tanı ve evrelemesinde en yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemidir. Çalışmamızın amacı PDA'da radyolojik evreleme ile histopatolojik evrelemeyi karşılaştırmak, tümör BT dansitesi ve hacmi ile histopatolojik parametrelerin ilişkisini araştırmaktır. **Materyal ve Metod:** Çalışmamıza 2012- 2019 tarihleri arasında opere pankreas başı/unsinat proçes yerleşimli postoperatif histopatolojik tanısı PDA olan ve preoperatif intravenöz kontrastlı abdomen BT'si olan olgular dahil edildi (n=17). Radyolojik ve histopatolojik TNM evrelemesi, kitlenin duodenal ve peripankreatik yağ doku invazyon değerlendirilmesi karşılaştırıldı. Tümör hacim ve dansitesi segmentasyon yöntemi ile hesap edildi. **Bulgular:** Her iki cinsiyet arasında ( $n_{erkek}=12$ ,  $n_{kadın}=5$ ) yaş, tümör hacmi veya tümör dansitesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Histopatolojik ve radyolojik T, N evreleme arasında anlamlı korelasyon ve uyum bulundu (sırasıyla,  $r=0,90$ ,  $\kappa=0,86$ ;  $p<0,001$ ,  $r=0,67$ ,  $\kappa=0,53$ ;  $p:0,003$ ). Tümör dansitesi ortalama değeri  $68,49\pm 18,76$  (43-121) HU olup tümör dansitesi ile tümör hacmi ( $r=-0,58$ ,  $p:0,01$ ) ve N ( $r=-0,57$ ,  $p:0,02$ ) arasında anlamlı korelasyon bulundu. MDBT'nin duodenum invazyonunu saptama duyarlılığı %50, özgüllüğü %100, doğruluk oranı %71 bulundu. Yağ doku invazyonu için duyarlılık %83, özgüllük %60, doğruluk oranı %77 bulundu. **Sonuç:** Pankreas başı/unsinat proçes yerleşimli PDA tanılı hastalarda MDBT duodenum ve peripankreatik yağ doku invazyonu tespitinde doğruluk oranı yüksek, evrelemede başarılı bir görüntüleme yöntemidir. Tümör hacim ve evreleme parametreleri arasında anlamlı ilişki mevcuttur. Tümör dansitesi ise tümör hacmi ve N evrelemesi ile anlamlı korelasyon göstermektedir. Preoperatif değerlendirmede bu bilgilerin bilinmesi cerrahi yaklaşım ve tedavi yöntemi seçiminde rol oynayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Histopatoloji, Bilgisayarlı Tomografi, Pankreatik Duktal Adenokarsinom, Evreleme

Alınış / Received: 15.03.2021 Kabul / Accepted: 02.06.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 15.08.2021

## ABSTRACT

**Objective:** Multidetector Computed Tomography (MDCT) is the primarily preferred imaging method for the diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA). This study aims to compare the radiological and histopathological staging of PDA and evaluate the relationship between histopathological parameters and tumor CT density and volume. **Material and Method:** Patients with histopathologically diagnosed, pancreatic head/uncinate process localized PDA who underwent pancreaticoduodenectomy and preoperative contrast-enhanced abdomen CT between 2012-2019 were included. Radiological and histopathological evaluations of TNM staging, duodenal, and peripancreatic fat invasion were compared. Tumor volume and density were calculated by the segmentation method. **Results:** There was no significant difference in age, tumor volume, and density between the genders ( $n_{male}=12$ ,  $n_{female}=5$ ) ( $p>0.05$ ). A significant correlation and agreement was found between histopathological and radiological T, N staging ( $r=0.90$ ,  $\kappa=0.86$ ;  $p<0.001$ ,  $r=0.67$ ,  $\kappa=0.53$ ;  $p:0.003$ , respectively). The mean tumor density was  $68.49\pm 18.76$  (43-121) HU. A significant correlation was found between tumor density vs volume ( $r=-0.58$ ,  $p:0.01$ ) and N ( $r=-0.57$ ,  $p:0.02$ ). The sensitivity, specificity, and accuracy of MDCT to detect duodenum invasion was 50%, 100%, and 71%, respectively. The sensitivity, specificity, and accuracy of MDCT to detect peripancreatic fat invasion was 83%, 60%, and 77%, respectively. **Conclusion:** MDCT of pancreatic head/uncinate process localized PDA is a successful imaging method for staging with high accuracy for the detection of the duodenum and peripancreatic fat invasion. There is a significant relationship between tumor volume and staging. Tumor density shows a significant correlation with tumor volume and N. Preoperative evaluation of these findings may play a role in the decision-making of surgical approach or treatment method.

**Keywords:** Histopathology, Computed Tomography, Pancreatic Ductal Adenocarcinoma, Staging



## 1.Giriş

Pankreatik duktal adenokarsinom (PDA) gastrointestinal maligniteler içerisinde 2. en sık kanser olup kanser ilişkili ölümler arasında da 4. en sık mortalite nedenidir (1, 2). PDA'nın yüksek mortalite oranlarına sahip olması, agresif biyolojik yapısı ve anrezektabl düzeye geldiğinde konulan geç taniya bağlanmıştır. Erken tanı cerrahi rezeksiyon için imkan sağlar (3). Cerrahi işlem pankreas kanserinde kür sağlayan ana tedavi yöntemidir. Perioperatif mortalite ve morbidite oranları sırasıyla % 5 ve % 60 olarak bildirilmiştir (4). Komplet rezeksiyon (R0; rezidü yok), inkomplet rezeksiyona (R1; mikroskobik rezidü, R2; makroskopik rezidü) göre daha iyi survi oranlarına sahiptir. R2 hastalar ile rezeksiyon yapılmayan hastaların sağkalım oranları benzerdir (5).

Tümörün rezektabl, borderline ve anrezektabl ayrımının preoperatif radyolojik olarak belirlenmesi bu nedenle önemlidir. Multidetektör Bilgisayarlı Tomografi (MDBT) PDA tanı ve evrelemesinde en yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemidir (6). TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) evreleme sistemi PDA evrelemesi ile prognoz ve sağkalım değerlendirmesi için kullanılmaktadır (7). T tümör boyutu, pankreas dışına uzanım, komşu vasküler yapılar ile ilişkisini değerlendirmektedir. N bölgesel lenf nodu, M uzak metastaz varlığını değerlendirmektedir. Drenaj yolağı dışındaki ve cerrahi rezeksiyona dahil olmayan lenf nodu metastazları M1 olarak sınıflandırılmaktadır (3). Tümör boyutu ve lenf nodu tutulumunun PDA tanılı hastalarda sağ kalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (8, 9).

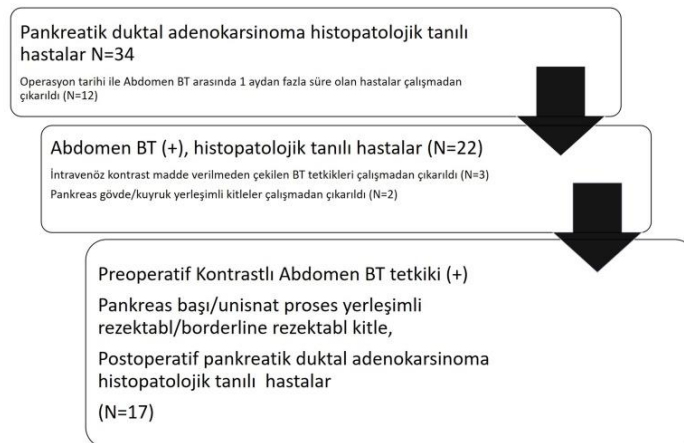
Çalışmamızın amacı rezektabl/bordeline rezektabl pankreas baş/unsinat proçes yerleşimli PDA'da radyolojik evreleme ile patolojik evrelemeyi karşılaştırmak, segmentasyon yöntemi ile ölçülen tümör hacmi ve dansitesi ile histopatolojik parametrelerin ilişkisini araştırmaktır.

## 2. Materyal ve Metod

### Çalışma popülasyonu

Etik kurul onaylı (2012-KAEK-38, 17.02.201 tarihli 5 /86 nolu karar) retrospektif çalışmamızda hastanemizde 2012-2019 yılları arasında preoperatif kontrastlı abdomen BT tetkiki bulunan pankreatikoduodenektomi operasyonu uygulanan pankreas baş/unsinat proçes yerleşimli rezektabl/bordeline rezektabl postoperatif PDA histopatolojik tanısı olan hastalar dahil edildi. Uzak metastazı olan, anrezektabl tümörü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastanemiz Patoloji Anabilim Dalı veri tabanında opere olan PDA tanılı 34 hasta tespit edildi. Bu hastalardan operasyon öncesi 1 ay içinde abdomen BT tetkiki çekilen 22 hasta tespit edildi. Hastalardan tetkiki intravenöz kontrast verilmeden çekilenler (n=3) ve pankreas gövde/kuyruk yerleşimli olanlar (n=2) çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak çalışmaya 17 hasta dahil edildi (**Şekil 1**).

**Şekil 1.** Çalışma popülasyonu seçimi akış şeması



## Histopatolojik inceleme

Hastanemiz Patoloji Anabilim Dalında 2012-2019 yılları arasında patolojide kayıtlı radyolojik olarak belirtilen kriterlere uyan olgulara ait formalin ile fikse parafine gömülmüş 4-5 mikron Hematoksilen&eosin ile boyalı kesitlerin (**Şekil 2**) tümü retrospektif olarak olarak; tümörün duodenuma, yağ dokuya, koledoğa ve ince bağırsak ampuller bölgeye invazyonu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, tümör boyutu, tümör lokalizasyonu, tümör grade ve metastatik lenf nodu sayısı açısından tekrar değerlendirildi. Tüm hastalar T ve N evresine göre (10) gruplandırıldı.

Patolojik evreleme: pT0: Primer tümör yok, pTis: Karsinoma In-situ (Yüksek dereceli pankreatik intraepitelyal neoplaziyi, Yüksek dereceli displazi içeren; İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazi, İntraduktal Tübülopapiller Neoplazi ve Müsinöz Kistik Neoplazi), pT1: Tümör ≤2 cm, pT1a: Tümör ≤0,5 cm, pT1b: Tümör >0.5 cm, pT2: Tümör >2 cm ve ≤4 cm, pT3: Tümör >4 cm, pT4: Tümör çölyak trunkus, süperior mezenterik arter ve/veya hepatik artere invaze pN0: Lenf nodu metastazı yok, pN1: 1-3 metastatik lenf nodu var, pN2: 4 ve daha fazla metastatik lenf nodu var, pM1: Uzak organ metastazı (**Tablo 1**).

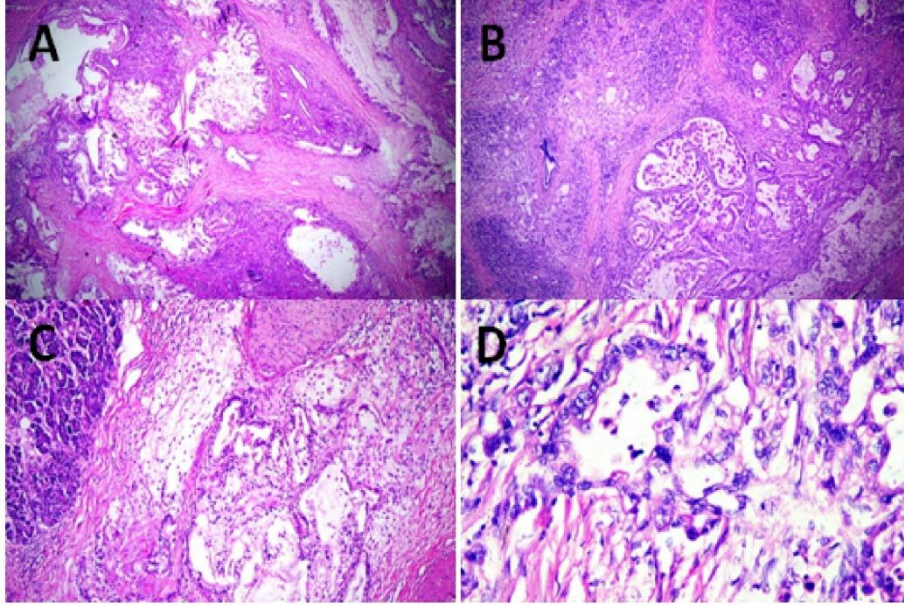
**Tablo 1.** Histopatolojik ve radyolojik evreleme kriterleri (10, 11)

	<b>Histopatolojik Evreleme</b>		<b>Radyolojik Evreleme</b>	
<b>Tümör (T)</b>	<b>T0</b>	Primer tümör yok	-	
	<b>Tis</b>	Karsinoma In-situ (Yüksek dereceli pankreatik intraepitelyal neoplazi) Yüksek dereceli displazi içeren; İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazi, İntraduktal Tübülopapiller Neoplazi ve Müsinöz Kistik Neoplazi	-	
	<b>T1</b>	Tümör ≤2 cm • T1a: Tümör ≤ 0,5 cm, • T1b: Tümör >0,5 cm	<b>T1</b>	≤ 2 cm
	<b>T2</b>	>2 cm, ≤ 4 cm	<b>T2</b>	>2 cm, ≤ 4 cm
	<b>T3</b>	Tümör >4 cm	<b>T3</b>	>4 cm
	<b>T4</b>	Tümör çölyak trunkus, süperior mezenterik arter ve/veya hepatik artere invaze		
<b>Lenf nodu (N)</b>	<b>N0</b>	Lenf nodu metastazı yok	<b>N0</b>	lenf nodu tutulumu yok
	<b>N1</b>	1-3 metastatik lenf nodu var	<b>N1</b>	1-3 lenf nodu metastazı
	<b>N2</b>	4 ve daha fazla metastatik lenf nodu var	<b>N2</b>	>4 lenf nodu metastazı
<b>Metastaz (M)</b>	<b>M1</b>	Uzak organ metastazı	<b>M1</b>	Uzak organ metastazı

## Görüntüleme Protoköğü

128-kesit BT (Siemens Somatom Definition) cihazında çekilen Abdomen BT görüntüleme protokolü şu şekildedir; tüp voltajı = 120 kV, efektif mAs = otomatik, kesit kalınlığı= 1mm, pitch = 1.6. Görüntüler intravenöz kontrast madde olarak 100 mL Iopromide (Ultravist, Schering, Almanya), 3 mL/sn hızda verilmesinin ardından alınan 45. sn geç arteriyel ve 70. sn portal venöz fazda alınmıştır. Görüntüler PACS (Picture Archiving and Communication System), OsiriX MA v12 (UCLA, Pixmeo), lisanslı, FDA onaylı Mac OS X radyoloji iş istasyonunda değerlendirildi.

**Şekil 2.** Hematoksilen-Eozin boyalı kesitte pankreas içerisinde çevresinde desmoplastik reaksiyon izlenen infiltratif paternde gland yapıları gözlenen tümör dokusu izlenmektedir (A). Hematoksilen-Eozin boyalı kesitte pankreas içerisinde çevresinde desmoplastik reaksiyon izlenen infiltratif paternde gland yapıları gözlenen tümör dokusu gözlenmektedir (B). Hematoksilen-Eozin boyalı kesitte normal pankreas dokusu komşuluğunda tümörde intrasitoplazmik müsin birikimi izlenen, stratifikasyonda artış, nükleol belirginliği gözlenen, perinöral invazyon yapan gland yapıları izlenmektedir (C). Hematoksilen-Eozin boyalı kesitte bazal tabaka bütünlüğü seçilemeyen nükleol belirginliği gözlenen gland yapıları izlenmektedir (D).



### Görüntü Analizi

Radyolojik evreleme TNM evreleme sistemine göre yapıldı. Kitle en uzun boyutuna göre evreleme şu şekildedir; T1:  $\leq 2$  cm, T2:  $>2$  cm  $\leq 4$  cm, T3:  $>4$  cm. Lenf nodu tutulumuna göre evreleme ise şu şekilde yapıldı N0: lenf nodu tutulumu yok, N1: 1-3 lenf nodu metastazı, N2:  $>4$  lenf nodu metastazı (11) (Tablo 1).

Görüntüler kitlenin duodenuma ve çevre yağ dokuya invazyonu açısından değerlendirildi. Vasküler invazyon açısından kitlenin arteriyel (çölyak trunkus, ortak hepatik arter, superior mezenterik arter) ve venöz yapılar (portal ven, superior mezenterik ven) ile ilişkisi National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kriterlerine göre değerlendirildi (12).

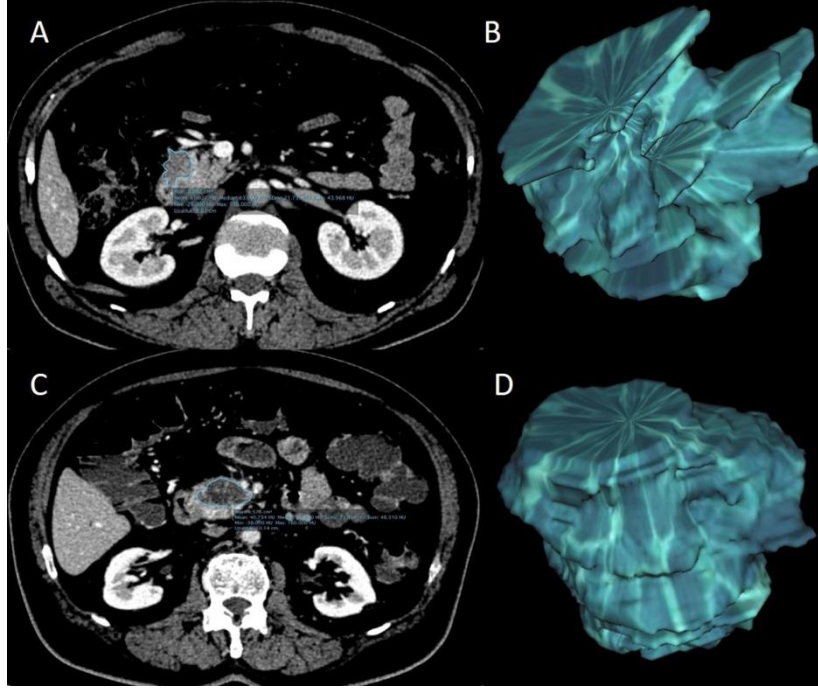
Kitlenin obstrüksiyonuna ikincil oluşan koledok dilatasyonu ve pankreatik kanal dilatasyonu varlığı açısından değerlendirme yapıldı. Koledok  $>6$  mm, 60 yaş sonrasında her dekad için +1 mm, ve kolesistektomi olan hastalarda  $>10$  mm koledok dilatasyonu olarak kabul edildi. Pankreatik kanalın  $>3,5$  mm olması dilatasyon olarak kabul edildi (13).

Her hastanın geç arteriyel faz görüntüsü elde olmadığı için ölçümler portal venöz faz görüntüleri üzerinden gerçekleştirildi. Pankreas kitleleri manuel segmentasyon yöntemi ile her kesitte dış konturları çizilerek segmente edildi. Segmente edilen kitlenin ortalama tümör volümü ( $\text{cm}^3$ ) ve tümör dansitesi (Hounsfield Unite (HU)) otomatik olarak hesaplandı (Şekil 3).

### 3. İstatiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS (IBM Inc., Chicago, IL, USA) versiyon 20.0 ile gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılım uygunluğu açısından Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma normal dağılım göstermeyenler ve kategorik veriler için sıklık (yüzde) ve ortanca değer verildi.

**Şekil 3.** Pankreas başı yerleşimli kitlenin segmentasyonu (A) sonucu elde edilen ortalama tümör dansitesi 63,15 HU ve tümör hacmi 4,76 cm<sup>3</sup> hesap edildi. Kitlenin oluşturulan 3 boyutlu görüntüsü (B) izlenmektedir. Pankreas unsinat proses yerleşimli kitlenin segmentasyonu (C) sonucu elde edilen ortalama tümör dansitesi 47,58 HU ve tümör hacmi 14,03 cm<sup>3</sup> hesap edildi. Kitlenin oluşturulan 3 boyutlu görüntüsü (D) izlenmektedir.



Gruplardaki hasta sayısı  $n < 30$  olduğu için numerik değişkenlerin karşılaştırması için Mann-Whitney U test, kategorik değişkenlerin karşılaştırması için Ki-kare testi kullanıldı. Korelasyon analizi için Spearman-korelasyon testi kullanıldı. Radyolojik- histopatolojik evreleme uyumu hesaplaması için Kappa testi kullanıldı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirildi.

#### 4. Bulgular

Çalışmada 12'si erkek, 5'i kadın olmak üzere toplam 17 hasta mevcut olup erkek hastaların yaş ortalaması  $62 \pm 10$ , kadın hastaların yaş ortalaması  $67 \pm 9$ 'dur. Her iki cinsiyet arasında yaş, tümör hacmi veya tümör dansitesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Çalışmada yer alan hastaların 9'unun eks (%52,9) olduğu gözlemlendi. Histopatolojik verilere göre; T1 evrede 2 hasta (%11,8), T2 evrede 12 hasta (%70,6) ve T3 evrede 3 hasta (%17,6) gözlemlendi. Hastaların 2'si (%11,8) N0, 9'u (%52,9) N1 ve 6'sı (%35,3) N2 evrede olduğu izlendi (**Tablo 2**). 12 hastada (%70,6) peripankreatik yağ doku invazyonu, 10 hastada (%58,8) duodenum invazyonu ve 2 hastada (%11,8) koledok invazyonu izlendi. Tümör derecelendirmesine göre; 11 hasta (%64,7) grade 1, 4 hasta (%23,5) grade 2, 2 hasta (%11,8) grade 3 olarak değerlendirildi. 10 hastada (%58,8) lenfovasküler invazyon (LVI), 14 hastada (%82,4) perinöral invazyon (PNI) izlendi.

**Tablo 2.** Histopatolojik ve radyolojik T, N evrelemesi, peripankreatik yağ doku ve duodenum invazyonu sıklıkları

	Histopatolojik			Radyolojik		
<b>T</b>	T1: 2	T2: 12	T3: 3	T1: 2	T2: 13	T3: 2
<b>N</b>	N0: 2	N1: 9	N2: 6	N0: 3	N1: 6	N2: 8
<b>Yağ doku invazyonu</b>	12 (+)	5 (-)		12 (+)	5 (-)	
<b>Duodenum invazyonu</b>	10 (+)	7 (-)		5 (+)	12 (-)	



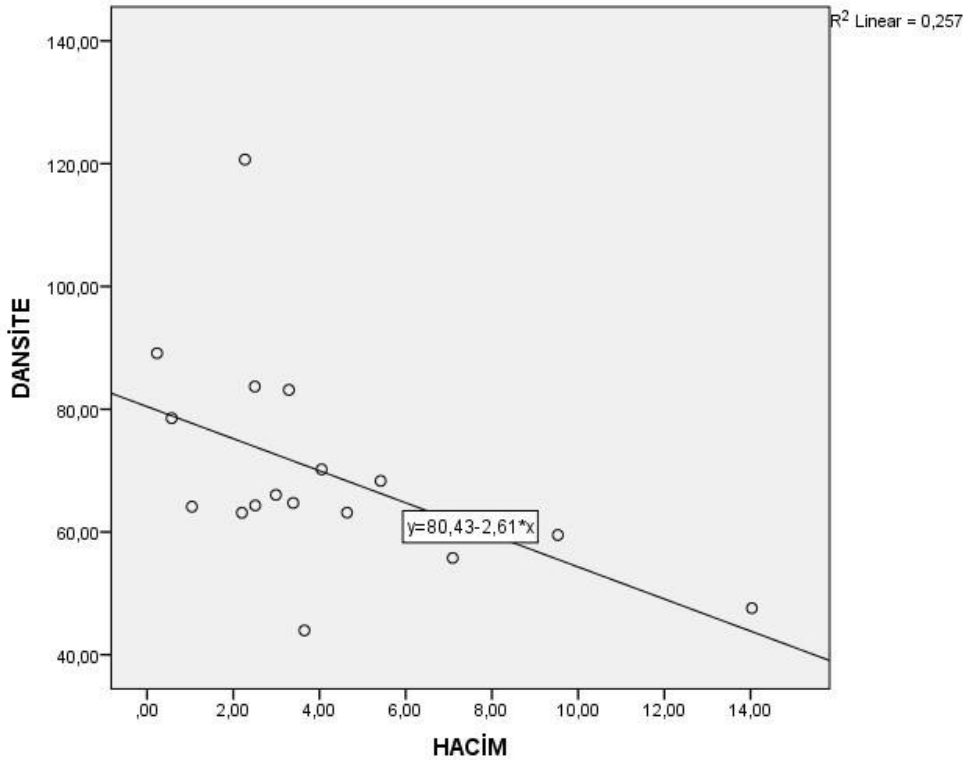
Radyolojik değerlendirmeye göre T1 evrede 2 hasta (%11,8), T2 evrede 13 hasta (%76,4) ve T3 evrede 2 hasta (%11,8) yer almaktadır. Hastaların 3 tanesi (%17,6) N0, 6 tanesi (%35,3) N1 ve 8 tanesi (%47,1) N2 evrede yer almaktadır (**Tablo 2**). Hastaların 10 tanesinde (%58,8) çift kanal işareti izlenirken, 2 hastada (%11,8) sadece pankreatik kanal, 2 hastada (%11,8) sadece koledok dilatasyonu mevcuttu. Hastaların 2 (%11,8) tanesinde ise koledok veya pankreatik kanal dilatasyonu saptanmadı. Hastaların 12'sinde (%70,6) peripankreatik yağ doku, 5 hastada (%29,4) duodenum invazyonu, 6 hastada (%35,3) vasküler invazyon izlendi. Vasküler invazyonu olan 5 hastada superior mezenterik ven, 1 hastada portal ven ve superior mezenterik ven invazyonu saptandı.

Histopatolojik ve radyolojik T evreleme arasında yapılan korelasyon ve kappa analizinde  $r=0,90$ ,  $\kappa=0,86$  ( $p<0,001$ ) bulundu. Histopatolojik ve radyolojik N evreleme arasında yapılan korelasyon ve kappa analizinde  $r=0,67$ ,  $\kappa=0,53$  ( $p:0,003$ ) bulundu.

MDBT ile duodenum invazyonunun histopatolojik değerlendirmeye göre saptama duyarlılığı %50, özgüllüğü %100, doğruluk oranı %71 bulundu. Yağ doku invazyonu için ise duyarlılık %83, özgüllük %60, doğruluk oranı %77 bulundu.

Tümör hacmi ortanca değeri  $3 \text{ cm}^3$  ölçüldü ( $0,23-14,03$ , IQR:1,91). Spearman korelasyon testi sonuçlarına göre; tümör hacmi ile tümör dansitesi ( $r=-0,58$ ,  $p:0,01$ ), T ( $r=0,69$ ,  $p:0,002$ ), N ( $r=0,54$ ,  $p:0,03$ ), duodenum invazyonu ( $r=0,55$ ,  $p:0,02$ ) ve vasküler invazyon ( $r=0,48$ ,  $p:0,05$ ) arasında anlamlı korelasyon saptandı. Yağ doku invazyonu, grade, LVI, PNI ile arasında ise anlamlı ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ). Tümör dansitesi ortalama değeri  $68,49 \pm 18,76$  ( $43-121$ ) HU lld. Spearman-korelasyon testine göre tümör dansitesi ile tümör hacmi ( $r=-0,58$ ,  $p:0,01$ ) (**şekil 4**) ve N ( $r=-0,57$ ,  $p:0,02$ ) arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu.

**şekil 4.** Tümör hacmine göre kitle dansite dağılım ve korelasyon grafiği



Tümör hacminde duodenum invazyonu olan ve olmayan grup arasında anlamlı farklılık gözlenmiş iken ( $p:0,008$ ), tümör dansitesi açısından ise anlamlı farklılık saptanmadı ( $p:0,12$ ). Tümör hacmi ve dansitesi ile peripankreatik yağ doku invazyonu olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (sırasıyla,  $p:0,83$ ,  $p:0,60$ ).

Lenfovasküler invazyon ile tümör hacmi veya tümör dansitesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla, p:0,24, p:0,70). PNİ ile tümör hacmi veya tümör dansitesi arasında anlamlı ilişki mevcut değildi (sırasıyla, p:0,53, p:0,38). Tümör grade ile tümör hacmi veya tümör dansitesi arasında da anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla, p:0,31, p:0,63).

## 5. Tartışma

Çalışmamızda yer alan opere pankreas başı/unsinat proçes yerleşimli PDA tümörlerinin radyolojik ve histopatolojik evrelemesi arasında yüksek derecede korelasyon ve uyum izlendi. Tümör hacmi ve evreleme parametreleri arasında anlamlı korelasyon mevcuttu. Tümör dansitesinin tümör hacmi ve N evrelemesi ile anlamlı korelasyonu gözlemlendi. Tümör hacim veya dansitesi ile tümör grade, LVİ ve PNİ arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

PDA hastalarında uygun tedavi yöntemini seçebilmek için preoperatif değerlendirme büyük önem taşımaktadır ve MDBT bu amaçla kullanılan birincil görüntüleme yöntemidir (14-16). BT vasküler yapıların tutulumunun değerlendirmesinde kullanışlı bir yöntemdir. BT bifazik görüntüleme; geç arteriyel (kontrast enjeksiyonundan sonraki 45-50. sn) ve venöz yapıların görüntülenmesi ve karaciğer metastazlarının saptanması için portal venöz faz (70. sn) görüntüleri alınmalıdır (17, 18). BT hızlı ve yüksek uzaysal rezolüsyona sahip bir görüntüleme yöntemidir. 64-detektör çok kesitli BT ve 3T MRG rezektabilite değerlendirmesi için karşılaştırılmış ve BT duyarlılığı %87, özgüllüğü %63-75, MRG duyarlılığı %93, özgüllüğü %50) bulunmuştur (19). Biz de çalışmamızda PDA'nın radyolojik evrelemesi için MDBT görüntüleme yöntemini kullandık.

Biz çalışmamızda tümör hacim ve dansite hesaplamaları için manuel segmentasyon yöntemini kullandık. Bu yöntem ile kitlenin yer aldığı tüm BT kesitlerinde tümörün konturları çizilmektedir ve böylece 3 boyutlu veriler elde edilebilmektedir. Literatürde yer alan bir çalışmada PDA kitlelerinde 2-boyutlu ve 3-boyutlu segmentasyon yöntemi karşılaştırılmış ve ortalama tümör dansitesi dışındaki tekstür analizi verileri açısından birbiri yerine kullanılamayacağı öne sürülmüştür (20).

Bu çalışmada yer alan PDA olgularının büyük çoğunluğunu T2, N1 evre ve grade 1 kitleler oluşturmaktaydı. Hastaların çoğunluğunda çevre yağ dokuya ve duodenuma invazyon mevcuttu. LVİ ve PNİ hastaların çoğunluğunda saptanmış olmakla birlikte PNİ görülme sıklığı LVİ sıklığından daha fazlaydı.

PDA olgularının çoğu BT'de pankreas parankimine göre geç arteriyel fazda hipodens olarak izlenir. Pankreatik kitle erken arteriyel fazda hipodens olarak izlenirken geç fazda dansitesi değişkendir. Özellikle küçük lezyonlarda olmak üzere, fibrozisin eşlik ettiği vakalarda yüksek dansiteli olarak izlenebilir (21). Bazı vakalarda izodens olup parankimden ayrımı zor olabilir. Bu durumda sekonder bulgulardan yararlanılır. Bunlar konturda taşma, koledok veya pankreatik kanalda ani kesinti ve obstrüksiyona bağlı gelişen kanal dilatasyonu ve eşlik eden parankimal atrofidir (22, 23). PDA'nın sekonder işaretlerinden biri olan çift kanal işareti çalışmadaki hastaların %58,8'inde izlenmemiştir. Literatürde yer alan çalışmalarda PDA olgularında çift kanal işareti %60-70 oranında bildirilmiştir. Çalışmamızdaki sadece koledok dilatasyonu veya pankreatik kanal dilatasyonu görülme sıklığı da literatür ile benzer şekilde bulundu (24, 25).

Çalışmamızda T evrelemesi açısından radyolojik ve histopatolojik değerlendirme arasında mükemmel uyum ve çok yüksek derecede korelasyon saptandı. Önceki bir çalışmada da tümör boyutu açısından BT ve histopatolojik değerlendirme arasında iyi korelasyon saptanmıştır (26). Biz de çalışmamızda N evrelemesi için yüksek derecede uyum ve korelasyon saptadık. Lenf nodu tutulumunun saptanmasında BT, endoskopik ultrasonografi, MRG yöntemlerinin duyarlılık, özgüllük değerleri düşük bulunmuştur (27). Önceki bir çalışmada rezektabl PDA vakalarında lenf nodu tutulumu tahmininde BT doğruluk oranının yüksek olmadığı tartışılmış ve preoperatif lenf nodu metastazı değerlendirmesinin hala bir problem olduğundan bahsedilmiştir (28). Lenf nodu metastazı PDA'da önemli bir prognostik faktördür. Tümör boyutu ve LN tutulumu sağ kalım ile koreledir (8, 9). Cerrahi yaklaşımı değiştirebilir ve ek tedavi gereksinimine yol açabilir (3). Bu nedenle preoperatif tahmin önemlidir.

Mevcut çalışma verilerine göre radyolojik değerlendirme duodenum ve çevre yağ dokuya invazyonu saptamada yüksek doğruluk oranları göstermektedir. Bir çalışmada retroperitoneal yağ doku invazyonu için BT duyarlılığı %80, özgüllüğü %82, doğruluk oranı %82 bulunmuş olup duyarlılık ve doğruluk oranları çalışmamız ile benzerdir (29).

Radyolojik olarak en sık görülen vasküler invazyon bulgusu SMV invazyonudur. Önceki bir çalışmada da portomezenterik venöz invazyon sıklığı benzer şekilde izlenmiştir (30).

Çalışmamızdaki kitle boyutuna göre yapılan T evrelemesi ve tümör hacmi literatürdeki örnekler ile benzerdir (30, 31). Önceki bir çalışmada tümör median boyutu 3 cm ölçülmüş olup tümör boyutu ile LN metastazı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (31). Çalışmamızda tümör hacmi T evrelemesi ile anlamlı, pozitif-iyi, N evrelemesi, duodenum ve vasküler invazyon ile anlamlı, pozitif-orta derecede korelasyon gösterdi. Tümör dansitesi ile tümör hacmi ve N evrelemesi arasında anlamlı negatif-orta derecede korelasyon izlendi. Bu negatif korelasyonun tümör hacmi arttıkça kitlenin ekstrapankreatik yağlı dokuya uzanımının da artmasına ve böylece tümör dansitesinde yol açtığı düşüşe bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda tümör hacmi duodenum invazyonu olan ve olmayan grup arasında anlamlı farklılık göstermekte iken, tümör dansitesi göstermedi. Hem tümör hacmi hem de tümör dansitesi ile yağ doku invazyonu açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. Tümör grade ile tümör hacmi veya tümör dansitesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. LVİ ve PNİ ile evreleme, grade, kitle dansite veya hacmi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Önceki bir çalışmada da tümör boyutu ile yağ doku, mikrovasküler ve perinöral invazyon arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (30).

Çalışmanın limitasyonları; 1) çalışmada yer alan hasta sayısının az olması, 2) tüm hastaların MDBT görüntülerinin bifazik olmaması.

## 6. Sonuç

PDA hastalarında uygun tedavi yöntemini seçebilmek için MDBT preoperatif değerlendirmede ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Opere pankreas başı/unsinat proçes yerleşimli PDA tümörlerin evrelemesinde BT başarılı bir görüntüleme yöntemidir. Ayrıca, duodenum ve peripankreatik yağ doku invazyonu tespitinde doğruluk oranı yüksektir. Tümör hacim ve evreleme parametreleri arasında anlamlı ilişki mevcuttur. Tümör dansitesi ise tümör hacmi ve N evrelemesi ile anlamlı korelasyon göstermektedir. Preoperatif değerlendirmede bu bilgilerin bilinmesi cerrahi yaklaşım ve tedavi yöntemi seçiminde rol oynayabilir.

## Kaynakça

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics for hispanics/latinos, 2012. CA: a cancer journal for clinicians. 2012;62(5):283-98.
- [2] Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. The lancet. 2011;378(9791):607-20.
- [3] Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. Radiology. 2014;270(1):248-60.
- [4] Khristenko E, Shraimer I, Setdikova G, Palkina O, Sinitsyn V, Lyadov V. Preoperative CT-based detection of extrapancreatic perineural invasion in pancreatic cancer. Scientific Reports.11(1):1-11.
- [5] Hernandez J, Mullinax J, Clark W, Toomey P, Villadolid D, Morton C, et al. Survival after pancreaticoduodenectomy is not improved by extending resections to achieve negative margins. Annals of surgery. 2009;250(1):76-80.
- [6] Al-Hawary MM, Francis IR. Pancreatic ductal adenocarcinoma staging. Cancer Imaging. 2013;13(3):360.
- [7] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Annals of surgical oncology. 2010;17(6):1471-4.
- [8] Ashfaq A, Pockaj BA, Gray RJ, Halfdanarson TR, Wasif N. Nodal counts and lymph node ratio impact survival after distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. Journal of Gastrointestinal Surgery. 2014;18(11):1929-35.
- [9] Morales-Oyarvide V, Rubinson DA, Dunne RF, Kozak MM, Bui JL, Yuan C, et al. Lymph node metastases in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: predictors of disease recurrence and survival. British journal of cancer. 2017;117(12):1874-82.
- [10] Washington K, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Compton CC, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Pancreas. 2016.

- [11] Chun YS, Pawlik TM, Vauthey J-N. of the AJCC cancer staging manual: pancreas and hepatobiliary cancers. *Annals of surgical oncology*. 2018;25(4):845-7.
- [12] National Comprehensive Cancer Network web-site. NCCN clinical practice guidelines in oncology: pancreatic adenocarcinoma, version 2.2015. [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pancreatic.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf).
- [13] Mortelé KJ, Rocha TC, Streeter JL, Taylor AJ. Multimodality imaging of pancreatic and biliary congenital anomalies. *Radiographics*. 2006;26(3):715-31.
- [14] Sahani DV, Shah ZK, Catalano OA, Boland GW, Brugge WR. Radiology of pancreatic adenocarcinoma: current status of imaging. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2008;23(1):23-33.
- [15] Tamm EP, Balachandran A, Bhosale PR, Katz MH, Fleming JB, Lee JH, et al. Imaging of pancreatic adenocarcinoma: update on staging/resectability. *Radiologic Clinics*. 2012;50(3):407-28.
- [16] Zamboni GA, Kruskal JB, Vollmer CM, Baptista J, Callery MP, Raptopoulos VD. Pancreatic adenocarcinoma: value of multidetector CT angiography in preoperative evaluation. *Radiology*. 2007;245(3):770-8.
- [17] Lu D, Vedantham S, Krasny RM, Kadell B, Berger WL, Reber HA. Two-phase helical CT for pancreatic tumors: pancreatic versus hepatic phase enhancement of tumor, pancreas, and vascular structures. *Radiology*. 1996;199(3):697-701.
- [18] Qayyum A, Tamm EP, Kamel IR, Allen PJ, Arif-Tiwari H, Chernyak V, et al. ACR Appropriateness criteria@ staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Journal of the American College of Radiology*. 2017;14(11):S560-S9.
- [19] Koelblinger C, Ba-Ssalamah A, Goetzinger P, Puchner S, Weber M, Sahara K, et al. Gadobenate dimeglumine-enhanced 3.0-T MR imaging versus multiphasic 64-detector row CT: prospective evaluation in patients suspected of having pancreatic cancer. *Radiology*. 2011;259(3):757-66.
- [20] Kulkarni A, Carrion-Martinez I, Dhindsa K, Alaref AA, Rozenberg R, van der Pol CB. Pancreas adenocarcinoma CT texture analysis: comparison of 3D and 2D tumor segmentation techniques. *Abdominal Radiology*. 2021;46(3):1027-33.
- [21] Furukawa H, Takayasu K, Mukai K, Kanai Y, Inoue K, Kosuge T, et al. Late contrast-enhanced CT for small pancreatic carcinoma: delayed enhanced area on CT with histopathological correlation. *Hepato-gastroenterology*. 1996;43(11):1230-7.
- [22] Kim JH, Park SH, Yu ES, Kim M-H, Kim J, Byun JH, et al. Visually isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at dynamic-enhanced CT: frequency, clinical and pathologic characteristics, and diagnosis at imaging examinations. *Radiology*. 2010;257(1):87-96.
- [23] Prokesch RW, Chow LC, Beaulieu CF, Bammer R, Jeffrey Jr RB. Isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at multi-detector row CT: secondary signs. *Radiology*. 2002;224(3):764-8.
- [24] Freeny PC, Marks WM, Ryan JA, Traverso LW. Pancreatic ductal adenocarcinoma: diagnosis and staging with dynamic CT. *Radiology*. 1988;166(1):125-33.
- [25] Yadav P, Lal H. Double duct sign. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42(4):1283-4.
- [26] Furukawa H, Takayasu K, Mukai K, Inoue K, Kosuge T, Ushio K. Computed tomography of pancreatic adenocarcinoma: comparison of tumor size measured by dynamic computed tomography and histopathologic examination. *Pancreas*. 1996;13(3):231-5.
- [27] Gilabert M, Boher J-M, Raoul J-L, Paye F, Bachellier P, Turrini O, et al. Comparison of preoperative imaging and pathological findings for pancreatic head adenocarcinoma: a retrospective analysis by the association Francaise de Chirurgie. *Medicine*. 2017;96(24).
- [28] Roche CJ, Hughes ML, Garvey CJ, Campbell F, White DA, Jones L, et al. CT and pathologic assessment of prospective nodal staging in patients with ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *American Journal of Roentgenology*. 2003;180(2):475-80.
- [29] Mazzeo S, Cappelli C, Battaglia V, Caramella D, Caproni G, Contillo BP, et al. Multidetector CT in the evaluation of retroperitoneal fat tissue infiltration in ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: correlation with histopathological findings. *Abdominal imaging*. 2010;35(4):465-70.
- [30] Bluemke DA, Cameron JL, Hruban RH, Pitt HA, Siegelman SS, Soyer P, et al. Potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: spiral CT assessment with surgical and pathologic correlation. *Radiology*. 1995;197(2):381-5.
- [31] Fang WH, Li XD, Zhu H, Miao F, Qian XH, Pan ZL, et al. Resectable pancreatic ductal adenocarcinoma: association between preoperative CT texture features and metastatic nodal involvement. *Cancer Imaging*. 2020;20(1):17.

## Türkiye'de Çalışan Fizyoterapistlerin ve Fizyoterapist Öğretim Elemanlarının Fizyoterapistlik Mesleğine Karşı Tutumlarının Değerlendirilmesi

Assessment of the Attitudes of the Physiotherapist and Physiotherapist  
Academicians towards Physiotherapist Profession Who Work in Turkey

Emel TAŞVURAN HORATA<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi,  
Afyonkarahisar, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Mesleki tutum, aynı mesleği icra eden bireylerin mesleklerine karşı zaman içinde geliştirdikleri ortak duyma ve düşüncedir. Bu çalışmanın amacı, Türkiye'de çalışan fizyoterapistlerin ve fizyoterapist öğretim elemanlarının fizyoterapistlik mesleğine yönelik tutumlarını değerlendirmektir. **Materyal-Metot:** Bu çalışmaya Türkiye'de çalışan 18-65 yaş arası fizyoterapistler ve fizyoterapist öğretim elemanları dahil edildi. Katılımcılara anket internet aracılığıyla gönderildi. Katılımcıların, demografik verileri ve çalışma koşulları kaydedildi ve mesleki eğitimlere katılma durumu sorgulandı. Fizyoterapistlik Mesleğine Yönelik Tutum Ölçeği ve Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalite Ölçeği-Kısa Formu uygulandı. Mesleki memnuniyet düzeyleri sayısal derecelendirme ölçeği ile değerlendirildi. **Bulgular:** Çalışmaya yaş ortalaması 30,5±6,70 yıl olan 200 birey katıldı. Katılımcıların çalışma süresi 7,74±6,73 yıl, haftalık çalışma süreleri 33,47±14,24 saattir. Katılımcıların Fizyoterapistlik Mesleğine Yönelik Tutum Ölçeği toplam puan ortalamaları 133,94±6,72'dir. Mesleki tutum ile mesleki memnuniyet arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki vardı ( $r=0,492$ ;  $p<0,001$ ). Mesleki tutum ve yaşam kalitesi ve aylık gelir düzeyi ile arasında zayıf düzeyde pozitif bir ilişki vardı ( $p<0,05$ ). Mesleki tutum ve toplam çalışma süresi ve haftalık çalışma saatleri arasındaki negatif yönlü ilişki düzeyi zayıftı ( $p<0,05$ ). Katılımcıların mesleki tutum düzeyleri, çalışma şekline göre incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). **Sonuç:** Sonuç olarak, fizyoterapistlerin ve fizyoterapist öğretim elemanlarının mesleklerine karşı olumlu bir tutum sergiledikleri kaydedilmiştir. Mesleki tutumun geliştirilebilmesi için ilişkili olduğu faktörler iyileştirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Fizyoterapistler, Tutumlar, Mesleki Memnuniyet, Yaşam kalitesi

Alınış / Received: 30.03.2021 Kabul / Accepted: 12.05.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 15.08.2021

### ABSTRACT

**Objective:** Professional attitude is common feelings and thoughts developed by individuals who practice the same profession over time. The aim of this study was to assess the attitudes of the physiotherapist and physiotherapist academicians towards physiotherapist profession who work in Turkey. **Material-Method:** The Physiotherapist and Physiotherapist Academicians aged 18-65 years who work in Turkey included in this study. The questionnaire was sent to the participants via internet. Demographic data and working conditions of the participants were recorded and their participation in professional training was questioned. Attitude Scale towards Physiotherapy Profession and World Health Organization Quality of Life Scale-Bref were applied. Job satisfaction levels were evaluated by numerical rating scale. **Results:** Two-hundred individuals with a mean age of 30.5±6.70 years participated in the study. Participants' total working time was 7.74±6.73 years, and weekly employment period was 33.47±14.24 hours. The total mean score of the participants' Attitude Scale towards Physiotherapist Profession was 133.94±6.72. There was a moderately positive relationship between professional attitude and jobsatisfaction ( $r=0.492$ ;  $p<0.001$ ). There was a weakly positive correlation with professional attitude and quality of life and monthly income ( $p<0.05$ ). The negative correlation between professional attitude and total working time and weekly employment period was weak ( $p<0.05$ ). No statistically significant difference was found when the participants' professional attitude levels were examined according to working style ( $p>0.05$ ). **Conclusion:** As a result, it was noted that physiotherapists and physiotherapist academicians have a positive attitude towards their profession. In order to develop professional attitude, the factors associated with it should be improved.

**Keywords:** Physiotherapists, Attitudes, Job Satisfaction, Quality of Life



## 1. Giriş

Fizyoterapi, fizyoterapistler tarafından hastalara yaşamları boyunca maksimum hareket ve fonksiyonel yeteneklerini geliştirmek, sürdürmek ve eski haline getirmek için sağlanan hizmetleri ifade eder. Bu hizmet, normal hareket ve işlevin yaşlanma, yaralanma, ağrı, hastalıklar, rahatsızlıklar, koşullar veya çevresel faktörler tarafından tehdit edildiği durumlarda sunulmaktadır. Fizyoterapi, birkaç terapi seansı sırasında fizyoterapistin hasta ile yakın ve uzun süreli temasını gerektirir (1). Fizyoterapistler, bu süre boyunca bireyleri mümkün olan en uygun yaşam kalitesine ulaştırmak için, sahip oldukları mesleki bilgi ve beceriyle bireylerin fonksiyonel limitasyonları ve engelliliğini ortadan kaldırmaya çalışırlar (2). Bu nedenle fizyoterapistler; mesleği icra etmek için yeterli klinik bilgi ve deneyime sahip olmalarının yanında, yaşam boyu öğrenmeyi benimseyen, etkili kişilerarası iletişim becerilerine sahip, empati duygusu gelişmiş, problem çözme, zaman ve kaynakların etkin kullanımı ve organizasyon yeteneği olan, sorumluluk sahibi, kritik düşünme ve analiz yapabilen, girişken ve stresle başa çıkabilen bireyler olmalıdır (3).

Tutum, bir bireyin; kişi, nesne ve olaylara yönelik öğrenilmiş bir düşünme, hissetme veya davranış şeklidir (4). Bireyin deneyimleri, düşündükleri, yaşam koşulları ve toplumda üstlendiği roller, mesleki tutumlarını etkilemektedir (5). Bireyler zamanla mesleklerine karşı bilişsel ve duygusal bir takım yönelimlerde bulunurlar; bu yönelimler zamanla davranışlarına yansır ve mesleki tutumun gelişimine katkı sağlar. Mesleki tutum, aynı mesleği icra eden bireylerin meslekleriyle ilgili geliştirdikleri ortak davranışlardır (6). Bu davranış düzeyi, bireyden bireye farklılık gösterebilmekle beraber, aynı mesleği yapan bireylerin mesleklerine karşı oluşturdukları tutumun ortak yönleri vardır (7). Bireylerin kendi mesleklerine ilişkin tutumları, mesleğin gereklerini yapmada önemli bir etkiye sahiptir. Bireyler; kendi mesleğini geliştirme, meslektaşları ile iletişim kurma, mesleğinin başkaları tarafından yapılmasını engelleme, mesleki alanın korunması, mesleğin tanıtılması ve saygınlık kazandırılması gibi durumlarda mesleki dayanışma göstermektedirler. Tutumlar, davranışların olumlu ya da olumsuz yönünü belirleyen önemli faktörlerden biri olduğu için (8), bir bireyin mesleğine yönelik tutumunun pozitif olması, mesleki performans, doyum ve başarıyı artırmaktadır (7).

Literatürde, fizyoterapistlerin, fizyoterapistlik mesleğine tutumunu değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanılmamaktadır. Turhan (9), yüksek lisans tez çalışmasında, fizyoterapistlik mesleğine yönelik tutum konusunda geçerliliği ve güvenilirliği olan bir tutum ölçeği geliştirdi. Bu nedenle, çalışmanın birincil amacı Türkiye’de çalışan fizyoterapistlerin ve fizyoterapi öğretim elemanlarının “fizyoterapistlik” mesleğine yönelik tutumlarının değerlendirilmesidir.

Mesleğe olan ilginin düzeyi, mesleki tutumun olumlu ya da olumsuz boyutunu ortaya koyar. Bir mesleği severek yapmak, mesleğe olan bağlılık, toplumsal alanda mesleğin önemini kavramak ve mesleki olarak sürekli kendini geliştirmek mesleki tutumu etkileyen faktörlerdendir (10). Çalışma ortamı ve koşulları bu faktörleri ve dolayısıyla da mesleki tutumu etkileyebilir. Bu nedenle çalışmanın ikincil amacı Türkiye’de özel kurumda, kamu kurum ve kuruluşlarında çalışan fizyoterapistlerin ve fizyoterapist öğretim elemanlarının arasındaki mesleki tutum farklılıklarını araştırmaktır.

## 2. Materyal-Metot

### Araştırma Tasarımı

Bu çalışma prospektif, tanımlayıcı bir anket çalışmasıdır. Çalışma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü tarafından yürütüldü. Araştırmanın etik kurul onayı Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 08.01.2021 tarih ve 2021/22 sayılı kararıyla verildi ve çalışma, Helsinki Deklarasyonu Prensipleri’ne uygun olarak yapıldı. Çalışmanın verileri etik kurul onayı alındıktan sonra, Ocak 2021-Mart 2021 tarihleri arasında Google Forms aracılığıyla elde edildi. Bilgilendirilmiş olur onayı, ilgili ankete giriş yapmadan önce yayınlandı ve katılımcı çalışmaya onay verdiği zaman anket sorularını görebildi. Anket formu fizyoterapistlerin ve fizyoterapist öğretim elemanlarının kullandığı sosyal platformlarda ve whatsapp gruplarında paylaşıldı.

## Katılımcılar

Araştırmaya 18-65 yaş aralığında Türkiye’de çalışan fizyoterapist ve fizyoterapist öğretim elemanları dahil edildi. Çalışma süresi olarak toplamda bir yılını tamamlamamış katılımcılar çalışmadan çıkarıldı.

Katılımcıların bu çalışma kapsamında demografik verileri (yaş, cinsiyet, medeni durumu, eğitim düzeyi) kaydedildi, çalışma koşulları (hasta alma durumu, idari görev, aylık gelir düzeyi, toplam çalışma süresi ve haftalık ortalama çalışma saatleri) ve fizyoterapiyle ilgili eğitimlere katılma durumu sorgulandı. Fizyoterapistlik Mesleğine Yönelik Tutum Ölçeği ve Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalite Ölçeği-Kısa Formu anketi uygulandı. Mesleki memnuniyet düzeyleri sayısal derecelendirme ölçeği ile değerlendirildi.

**Fizyoterapistlik Mesleğine Yönelik Tutum Ölçeği:** Turhan (9) tarafından geliştirilen ve fizyoterapistlerin mesleğe yönelik tutumlarını değerlendiren geçerli ve güvenilir bir ankettir. Fizyoterapistlik Mesleğine Yönelik Tutum Ölçeği 35 madde ve 3 alt boyuttan (mesleki tatmin, mesleğin gerektirdiği nitelikler, mesleğe yönelik genel kaygılar) oluşur. Her bir maddenin yanıtlayıcıya uygunluğu, beşli likert tipi bir ölçekle değerlendirilir. Ölçeğin iki maddesi dışında 33 maddesi olumlu puanlanırken, iki maddenin puanlaması tersine çevirme işlemi gerektirmektedir. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 35 ve en yüksek puan 175’dir. Puanın yüksek olması, fizyoterapistlerin mesleklerine yönelik tutumlarının olumlu yönde olduğuna işaret eder (9).

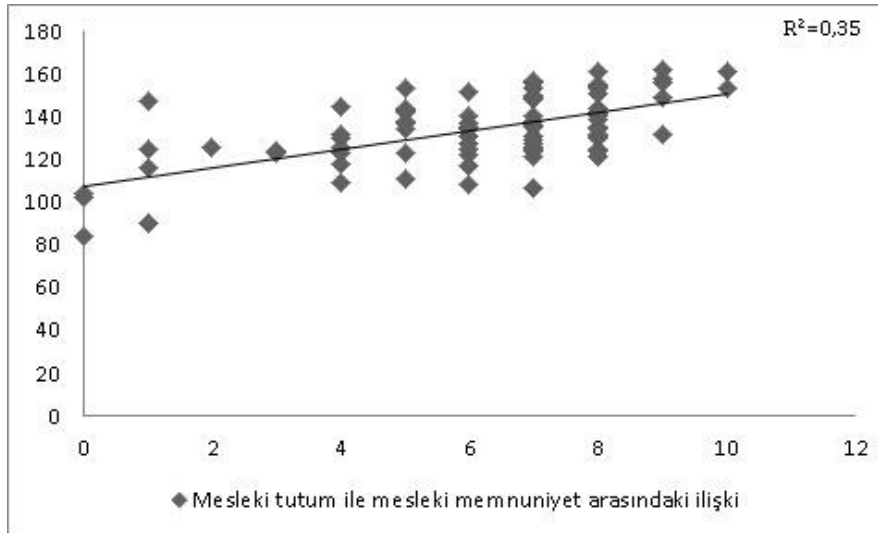
**Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalite Ölçeği-Kısa Formu (WHOQOL-BREF-TR):** Yaşam kalitesini genel amaçlı olarak değerlendiren ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilen, Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalite Ölçeği-100’ün kısaltılmış formudur. Fiziksel, psikolojik, sosyal ve çevresel olmak üzere 4 alt boyuttan ve 26 sorudan oluşmaktadır, anketin Türkçe versiyonunda 27 soru bulunmaktadır. Bu soru ulusal bir sorudur ve çevre alt boyutu kapsamında değerlendirilmektedir. Her bir alt boyut ayrı olarak hesaplanmaktadır. Elde edilen yüksek puan, yüksek yaşam kalitesiyle ilişkilendirilmiştir (11).

**Mesleki Memnuniyet Düzeyi:** Fizyoterapistlerin mesleki memnuniyet düzeyleri sayısal derecelendirme ölçeği ile değerlendirildi. Daha önce Yakut ve Yakut (12) tarafından kullanılan ölçekte “0” mesleğinden hiç memnun olmama durumunu, “10” ise mesleğinden çok memnun olma durumunu ifade etmektedir.

## 3. İstatistik

Bu çalışmaya ait veri analizi SPSS 21.0 programı aracılığı ile yapıldı. Sürekli değişkenler için aritmetik ortalama±standart sapma ( $X \pm SD$ ) ve kategorik değişkenler için n (%) değeri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi. Veriler normal dağılım özelliği göstermediği için bağımsız grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Yaşam kalitesi, çalışma koşulları (toplam çalışma süresi, haftalık ortalama çalışma saatleri ve aylık gelir düzeyi) ile Fizyoterapistlik Mesleğine Yönelik Tutum Ölçeği sonuçları arasındaki ilişki Spearman korelasyon analiziyle değerlendirildi. Örneklem büyüklüğü OpenEpi 3.1 programıyla hesaplandı. Çalışmaya en az 164 katılımcının dahil edilmesi halinde %95 güven düzeyinde %80 güç elde edilebileceği hesaplandı (13, 14).

Şekil 1. Mesleki tutum ile mesleki memnuniyet arasındaki ilişki



## 4. Bulgular

Çalışmaya yaş ortalaması  $30,5\pm 6,70$  yıl olan 200 birey katıldı. Katılımcıların toplam çalışma süresi ortalaması  $7,74\pm 6,73$  yıl, haftalık çalışma süreleri  $33,47\pm 14,24$  saattir. Katılımcıların diğer demografik ve çalışma koşullarına ait veriler Tablo 1’de gösterilmektedir.

Tablo 1. Katılımcıların demografik ve çalışma koşullarına ait veriler

Değişkenler	Gruplar	n	%
Cinsiyet	Kadın	132	66,0
	Erkek	68	34,0
Medeni durum	Bekar	86	43,0
	Evli	114	57,0
Eğitim durumu	Lisans	108	54,0
	Yüksek lisans	51	25,5
	Doktora	41	20,5
Çalışma şekli	Özel kurumda fizyoterapist	86	43,0
	Kamu kurumunda fizyoterapist	60	30,0
	Üniversitede akademisyen	54	27,0
Hasta alma durumu	Evet	135	67,5
	Hayır	65	32,5
İdari görev	Evet	44	22,0
	Hayır	156	78,0
Aylık gelir düzeyi	Asgari ücret-5000	84	42,0
	5001-10000	108	54,0
	10001-15000	5	2,5
	15000 ve üzeri	3	1,5
Eğitime katılma durumu	Evet	162	81,0
	Hayır	38	19,0

Tüm katılımcıların Fizyoterapistlik Mesleğine Yönelik Tutum Ölçeği toplam puan ortalamaları  $133,94\pm 6,72$ ; yaşam kalitesine ait alt boyut toplam puanı ortalamaları fiziksel  $26,10\pm 3,93$ ; psikolojik  $20,50\pm 3,48$ ; sosyal  $10,40\pm 2,15$  ve çevre  $30,01\pm 3,98$  olarak bulundu. Mesleki memnuniyet düzeyleri  $6,14\pm 2,25$ ’di. Katılımcıların; mesleki tutumları ile mesleki memnuniyetleri arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki olduğu gözlemlendi ( $r=0,492$ ;  $p<0,001$ ) (Şekil 1).

Mesleki tutum ile fiziksel ( $r=0,217$ ;  $p=0,002$ ), psikolojik ( $r=0,179$ ;  $p=0,011$ ), sosyal ( $r=0,237$ ;  $p=0,001$ ) ve çevreyle ( $r=0,210$ ;  $p=0,003$ ) ilgili yaşam kalitesi alt boyutları arasında zayıf düzeyde pozitif bir ilişki olduğu belirlendi. Katılımcıların aylık gelir düzeyleri ile mesleki tutumları arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki vardı ( $r=0,140$ ;  $p=0,048$ ). Toplam çalışma süresi ( $r=-0,209$ ;  $p=0,003$ ) ve haftalık çalışma saatleri ( $r=-0,194$ ;  $p=0,006$ ) arasında negatif yönde zayıf bir ilişki olduğu tespit edildi (Tablo 2). Katılımcıların mesleki tutum düzeyleri, çalışma şekillerine göre incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 3).

## 5. Tartışma

Fizyoterapistlik mesleğinin amacı, bireylerde doğuştan veya sonradan oluşan herhangi bir hastalık sonucunda ortaya çıkan bozukluğu, aktivite ve katılım limitasyonunu, bireyin fonksiyonel kapasitesini geliştirerek azaltmak ve bireyi günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlaştırmaktır. Bu nedenle fizyoterapistlik mesleği, bireye özgü fizyoterapi ve rehabilitasyon programını oluşturmak ve uygulamak için zihinsel ve fiziksel iş gücü gerektirir.

Günün büyük bir kısmını iş yerinde yoğun bir şekilde çalışarak geçiren fizyoterapistlerin, mesleklerini severek icra etmeleri için, mesleklerine karşı olumlu tutum geliştirmeleri önemlidir.



Bu çalışmada Türkiye’de çalışan fizyoterapist ve fizyoterapist öğretim elemanlarının fizyoterapistlik mesleğine karşı tutumları değerlendirildi ve mesleki tutumla ilişkili faktörler (mesleki memnuniyet düzeyi, yaşam kalitesi ve çalışma koşulları) açıklandı.

Çalışma şeklinin mesleki tutum düzeylerine etkisi sorgulandı. Araştırmadan elde edilen veriler ışığında katılımcıların yaklaşık yarısının lisansüstü eğitimlerini tamamladığı ve çoğunun fizyoterapistlere yönelik eğitimlere katıldığı sonucuna ulaşıldı. Yasacı ve ark. (15) çalışmalarında; fizyoterapistlerin %23,9’nun yüksek lisans, %11,5’nin ise doktora eğitimi düzeyinde olduklarını ve %78’inin mezuniyet sonrası mesleki eğitimlere katıldığını göstermiştir. İki çalışmanın verileri karşılaştırıldığında son 4 yılda fizyoterapistlerin lisansüstü ve mesleki eğitimlere katılım oranının arttığı görülmektedir. Üniversiteler kapsamında lisansüstü programların (16) ve mesleki eğitimlere ulaşma olanaklarının artması, uzaktan eğitim sisteminin Covid-19 pandemisi nedeniyle bir yıl içinde yaygınlaşması (17) bu durumu açıklayabilir.

Türkiye’de fizyoterapistlerin genel çalışma alanları özel kurumlar, kamu kurum ve kuruluşları ve üniversitelerdir. Bu çalışmaya göre, katılımcıların çoğu özel kurumlarda fizyoterapist olarak çalışmakta ve aktif bir şekilde hasta almakta ancak pek azı idari görevlerde yer almaktadır. 2014 yılı “Türkiye’de Sağlık Eğitimi ve Sağlık İnsangücü durum Raporu” kapsamında sunulan verilere göre Türkiye’de fizyoterapistlerin %23,62’si (1375) kamu kurum ve kuruluşlarında, %69,45’i (4043) özel kurumlarda ve %6,92’si (403) üniversitelerde çalışmaktadır (18). 2014 yılındaki verilerle bu araştırmanın verileri karşılaştırıldığında, fizyoterapistlerin çalışma alanı tercih sıralaması halen değişmemekle birlikte, kamu kurumlarına ve üniversitelere olan ilgilerinin giderek arttığı söylenebilir. Lisansüstü düzeyde mezun olan fizyoterapist sayısının artması, üniversitelerde fizyoterapist öğretim elemanı istihdamının artmasına neden gösterilebilir. Ayrıca, Türkiye’de fizyoterapi eğitimi veren üniversite sayısının ve bu üniversitelere yerleşen öğrenci kontenjanlarının artması ve buna bağlı olarak mezun fizyoterapist sayısının artması, 2015 yılından itibaren fizyoterapistlerin iş bulma oranlarını önemli derecede düşürmüştür (19). Böylece özel kurumlarda çalışan fizyoterapistlerin işten çıkarılma kaygısı artmış ve kamu kurum ve kuruluşlarına yönelmiş olabilirler.

**Tablo 2.** Katılımcıların mesleki tutumu ile yaşam kalitesi, mesleki memnuniyet ve çalışma koşulları arasındaki ilişki

Değişkenler	Mesleki tutum (r)	p
Mesleki memnuniyet	0,492**	0,001
Yaşam Kalitesi		
-Fiziksel	0,217*	0,002
-Psikolojik	0,179*	0,011
-Sosyal	0,237*	0,001
-Çevre	0,210*	0,003
Aylık gelir düzeyi	0,140*	0,048
Çalışma süresi	-0,209*	0,003
Haftalık çalışma saatleri	-0,194*	0,006

\*zayıf düzey ilişki; \*\*orta düzey ilişki

Tutum, bir bireyin duygu, düşünce ve davranışlarını kişi, nesne ve olaylar çerçevesinde oluşturan tutarlı yargı eğilimleridir. Bireyler, mesleklerine karşı bir takım duygusal ve düşünsel açıdan psikolojik yüklemelerde bulunmakta ve bu yüklemeleri davranışlarına yansıtarak zamanla mesleklerine karşı belirgin bir tutum geliştirmektedirler. Geliştirilen bu davranışlar, aynı mesleğe mensup tüm bireylerde bir paydaş sağlayabilir (20). Mesleki tutum, aynı mesleği icra eden bireylerin mesleklerine karşı geliştirdikleri ortak davranış biçimi olmakla birlikte bireysel özellikler göstermektedir (21). Bu çalışmada fizyoterapistlerin, ölçeğin en düşük puanının 35 ve en yüksek puanının 175 olması nedeniyle, mesleklerine karşı tutumlarının pozitif yönde olduğu düşünüldü.

Daha önce fizyoterapistlerin mesleki tutumunu değerlendiren hiçbir çalışmaya rastlanılmadığı için mesleki tutum düzeyi ile ilgili herhangi bir karşılaştırma yapılamadı. Ancak mesleki tutumun, mesleki memnuniyet düzeyiyle olan ilişkisi nedeniyle mesleki memnuniyete katkıda bulunan değişkenlerin mesleki tutuma da katkı sağlayacağı düşünüldü. Fizyoterapi ve Rehabilitasyon alanında mesleki memnuniyet; aylık gelir düzeyi, toplam çalışma süresi, çalışma ortamının koşulları, yönetici ve çalışanlarla iletişim gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Ayrıca, lisansüstü ve mesleki eğitimlere katılımın giderek artması ve katılımcıların çoğunun özel kurumlarda çalışıyor olması da mesleki tutumu olumlu yönde etkilemiş olabilir. Akbaba ve ark. (22), Türkiye’de özel kurumlarda çalışan fizyoterapistlerin mesleki memnuniyet düzeylerinin daha yüksek olduğunu belirtmiştir.

**Tablo 3.** Katılımcıların çalışma şekline göre mesleki tutum düzeyleri

Gruplar	Fizyoterapistlik Mesleğine Yönelik Tutum Ölçeği (Ortalama±SS)	n	p
Özel bir kurumda fizyoterapist	135,74±14,22	86	0,213
Kamu kurumunda fizyoterapist	128,97±21,69	60	
Üniversitelerde fizyoterapist öğretim elemanı	136,59±10,88	54	

SS: Standart sapma

Mesleki tutumla ilişkili diğer faktörler arasında; yaşam kalitesi, aylık gelir düzeyi, toplam çalışma süresi ve haftalık çalışma saatleri yer aldı. Dünya Sağlık Örgütü (23) yaşam kalitesini; bireyin içinde yaşadığı kültür ve değerler sistemi ve kendi amaçları, beklentileri, standartları ve endişeleri bakımından yaşamındaki durumu ile ilgili kişisel algısı olarak ifade etmiştir. Yaşam kalitesinin temel göstergeleri arasında cinsiyet, yaş, medeni durum, yaşanılan konut ve özellikleri, sosyal destek, sağlık, eğitim, iş yaşamı, gelir ve boş zaman aktiviteleri yer almaktadır (24). Yaşam kalitesinin pozitif gelişimi, yaşam doyumu olarak tanımlanmaktadır. Receptoğlu (25), öğretmenleri ele aldığı çalışmasında, bu çalışmaya benzer şekilde, yaşam doyumu ile mesleki tutum arasında orta düzeyde pozitif yönde bir ilişki olduğunu göstermiştir. Gelir düzeyi ile mesleki tutum arasındaki ilişki, gelir düzeyinin, yaşam kalitesinin göstergesi olması nedeniyle, yaşam kalitesiyle birlikte açıklanabilir. Toplam çalışma süresi ve çalışma saatleriyle mesleki tutum arasında negatif bir ilişkinin çıkması beklenen bir durumdur. Çünkü mesleğe adım atılan ilk yıllarda bireylerin iş ile ilgili motivasyonunun daha yüksek ve kariyerleriyle ilgili gelecekte beklentilerinin daha olumlu olduğu gösterilmiştir (26). Ayrıca uzun yıllar çalışmanın verdiği mesleki maruziyetler, bireyde hem fiziksel hem de zihinsel yorgunluğa neden olur. Benzer şekilde çalışma saatlerinin artması bireyin meslekle ilgili motivasyonunu düşürür ve yorgunluk düzeyini artırarak özellikle de fizyoterapistlerde mesleki kas iskelet sistemi yaralanmalarıyla sonuçlanır (12, 26).

Çalışmada, fizyoterapistlerin farklı çalışma şekillerine göre mesleki tutum düzeyi farklılıkları karşılaştırıldığında; özel kurumlarda ve kamu kurum ve kuruluşlarında fizyoterapist olarak ve üniversitelerde fizyoterapist öğretim elemanı şeklinde çalışan bireyler arasında herhangi bir fark bulunmadığı gösterilmektedir. Literatürde çalışma şekline göre, mesleki tutum farklılıklarını değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Akbaba ve ark. (22), mesleki memnuniyetin çalışma alanlarına göre değişiklik gösterdiğini ve özel kurumlarda çalışan fizyoterapistlerin mesleki memnuniyet düzeyinin daha fazla olduğuna işaret etmektedir. Mesleki tutumla mesleki memnuniyet arasındaki ilişki dikkate alındığında bu sonuç şaşırtıcı olmakla birlikte, kabul edilebilirdir. Çünkü bu çalışmaya göre mesleki memnuniyet, mesleki tutumun ancak %35’ini ( $R^2=0,35$ ) açıklayabilmektedir. Oysa mesleki tutumla ilişkisi olan daha pek çok faktör bulunmaktadır.

Bu çalışmanın zayıf yönlerinden biri, Fizyoterapistlik Mesleğine Yönelik Tutum Ölçeği’nin kesme puanının olmaması nedeniyle fizyoterapistlerin mesleki tutum düzeyi hakkında net bir bilgi verilememesidir.

Diğeri ise, Covid-19 pandemisi nedeniyle çalışmanın sosyal medya aracılığıyla ve internet üzerinden yapılmış olmasıdır. Çalışmanın güçlü yanı literatürde, şu ana kadar, fizyoterapistlerin mesleğine yönelik tutumunu değerlendiren başka bir çalışmaya rastlanılmamış olmasıdır.

## 6. Sonuç

Bu çalışmada Türkiye’de çalışan fizyoterapistlerin ve fizyoterapist öğretim elemanlarının mesleğine karşı sergiledikleri tutum düzeyleri, ilişkili olduğu faktörler ve çalışma şekline göre mesleki tutum farklılıkları değerlendirildi. Fizyoterapistlerin mesleklerine karşı olumlu yönde tutum gösterdikleri, mesleki tutumla; mesleki memnuniyet, yaşam kalitesi, aylık gelir düzeyi, toplam çalışma süresi ve haftalık çalışma saatleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu sonucuna ulaşıldı.

Sonuç olarak fizyoterapistlerin mesleki tutumlarını geliştirmek onların işyeri verim ve performansını arttırabilir, işlerini severek yapmalarına yardımcı olabilir. Mesleki tutumu geliştirmek için mesleki tutumla ilişkili faktörler iyileştirilmeli ve mesleki tutumu etkileyebilecek diğer faktörlerin ileriki çalışmalarda tanımlanması öngörülmektedir. Ayrıca, araştırmacılara daha büyük bir örnekleme fizyoterapistlerin mesleğine karşı tutumlarını değerlendirmeleri tavsiye edilmektedir.

## Kaynakça

- [1] Shojaei A, Ghofrani M. Professional ethics in physiotherapy: Existing challenges and flaws. J. Mod. Rehabil. 2018;12:39-44.
- [2] Tedla JS, Nayak S, Jindal P, P B. Physiotherapy student’s attitude towards their education and profession. POTJ. 2009;2(3):127-36.
- [3] May W, Morgan B, Lemke JC, Karst G, Stone H. Model for ability based assessment in physical therapy education. J Phys Ther Educ. 1995;9:427-38.
- [4] Tedla JS. Construction of a new questionnaire for assessing physical therapy student attitudes towards their education and profession and testing its validity and reliability. J Phys Ther Sci. 2017;6(1):20-5.
- [5] Eraslan L, Çakıcı D. Pedagojik formasyon programı öğrencilerinin öğretmenlik mesleğine yönelik tutumları. Kastamonu Eğitim Dergisi. 2011;19(2):427-38.
- [6] Yavuz Y. Üniversite çalışanlarının mesleki tutumları ile Kamu Emekçileri Sendikalarına ilişkin görüşler. Eğitim Bilim Toplum. 2003;1(2-3):80-107.
- [7] Çakır Ö, Erkuş A, Kılıç F. Mersin Üniversitesi Eğitim Fakültesi 1999-2000 yılı öğretmenlik meslek bilgisi programının (ÖMBP) çeşitli değişkenler açısından değerlendirilmesi. Mersin: Mersin Üniversitesi Yayınları. 2004.
- [8] Ajzen I, Fishbein M. Attitude-behavior relations: A theoretical analysis and review of empirical research. Psychol. Bull. 1977;84(5):888.
- [9] Turhan B. Fizyoterapistlik Mesleğine Yönelik Tutum Ölçeğinin Geliştirilmesi: Hasan Kalyoncu Üniversitesi; 2018.
- [10] Eraslan L, Çakıcı D. Pedagojik formasyon programı öğrencilerinin öğretmenlik mesleğine yönelik tutumları. Kastamonu Eğitim Dergisi. 2011;19(2):427-38.
- [11] World Health Organization Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. Psychol. Med. 1998;28(3):551-8.
- [12] Yakut H, Yakut Y. Türkiye’deki fizyoterapistlerde kas iskelet sistemi yaralanmaları, yorgunluk ve mesleki memnuniyetin değerlendirilmesi. Turk J Physiother Rehabil. 2011;22(2):74-80.
- [13] Sullivan K, Dean A, Soe M. OpenEpi: a web-based epidemiologic and statistical calculator for public health Public. Health Rep. 2009;124(3):471-4.
- [14] Choi J, Peters M, Mueller RO. Correlational analysis of ordinal data: from Pearson’s to Bayesian polychoric correlation. Asia Pac. Educ. Rev. 2010;11(4):459-66.
- [15] Yasacı Z, Mustafaoğlu R, Zirek E, Çelik D. Fizyoterapistlerin Mezuniyet Sonrası Aldığı Eğitim, İş Doyumu Ve Mesleki Tükenmişlik Düzeylerinin Araştırılması. Mesleki Bilimler Dergisi. 2017;6(3):719-29.
- [16] Alcan V. Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Eğitiminde Kanıta Dayalı Uygulama Yaklaşımının Sistematik Olarak Gözden Geçirilmesi. Sağlık Bilimlerinde Eğitim Dergisi. 2020;3(1):13-23.
- [17] Tellı SG, Altun D. Coronavirüs ve çevrimiçi (online) eğitimin önlenemeyen yükselişi. Üniversite Araştırmaları Dergisi. 2020;3(1):25-34.

- [18] T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye’de Sağlık Eğitimi ve Sağlık İnsangücü Durum Raporu. 2014.
- [19] Coşkunsu DK, Toprak M, Duman Ç, İnal HS. Türkiye’de fizyoterapistlerin iş bulma sürelerinin ve istihdam durumlarının değerlendirilmesi. Turk J Physiother Rehabil. 2018;29(2):44-52.
- [20] Korkmaz G, Sadık F. İlköğretim okullarında görev yapan öğretmenlerin mesleki tutumlarının sosyo demografik özellikler açısından incelenmesi. Çukurova Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi. 2011;20(1):121-38.
- [21] Yıldız M, Efek E, Özbar N. Beden eğitimi öğretmeni adaylarının öğretmenlik mesleğine ilişkin tutumlarının incelenmesi. IJRDO. 2020;7(49):49-58.
- [22] Akbaba YA, Türkmen E, Birinci T. Fizyoterapistlerin çalışma ortamı ve koşulları ile mesleki memnuniyetlerinin incelenmesi. Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi. 2018;5(1):1-5.
- [23] World Health Organization Group. The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument (the WHOQOL). Quality of life assessment: International perspectives: Springer; 1994. p. 41-57.
- [24] Boylu AA, Paçacıoğlu B. Yaşam kalitesi ve göstergeleri. AKAD. 2016;8(15):137-50.
- [25] Receptoğlu E. Öğretmen adaylarının yaşam doyumları ile öğretmenlik mesleğine ilişkin tutumları arasındaki ilişkinin incelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi, Özel. 2013(1):311-26.
- [26] Çelik A, Karaca A. Hemşirelerde Ekip Çalışması ve Motivasyon Arasındaki İlişkinin ve Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi. Koç Üniversitesi Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi. 2017;14(4):254-63.

## Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tedavisinde Kullanılan 177LuPSMA-I&T'nin İn vitro Stabilitesinin İncelenmesi

### Investigation of The Stability of 177LuPSMA-I&T Prostate-specific Membrane Antigen Inhibitor Used in The Treatment of Castration Resistant Prostate Cancer

Aziz GÜLTEKİN<sup>1</sup> , Ayşe UĞUR<sup>2\*</sup> 

<sup>1</sup>Pamukkale University, Medical Faculty, Department of Nuclear Medicine, 20100 Denizli- Turkey.  
<sup>2</sup>Pamukkale University, Education and Research Hospital, Department of Nuclear Medicine, Denizli, Turkey.



## ÖZET

**Amaç:** Prostat spesifik membran antijeni (PSMA), klattrin kaplı veziküller yoluyla hücreye bağlanır ve ardından endositoz yoluyla hücre içine girer. Bu özelliği nedeniyle, PSMA prostat kanseri görüntülemeye Galyum-68 (68Ga) ve tedavide Lutesyum-177 (177Lu) ile işaretlenebilen mükemmel bir moleküldür. Çalışmanın amacı, PSMA-I&T'nin 177Lu ile işaretlenmiş radyofarmasötığının (177LuPSMA-I&T) serum fizyolojik içerisinde in vitro stabilitesini incelemektir.

**Materyal-Metod:** PSMA-I&T'nin 177Lu ile işaretlemesi otomatik sentez modulünde gerçekleştirildi. İşaretlenmiş 200mCi (7,4 GBq) 177LuPSMA-I&T 37oC'de 72 saat inkübasyona bırakıldı. 72. saate kadar belirli aralıklarla alınan örnekler radyo-yüksek performanslı sıvı kromatografisi (RP-HPLC) ile analiz edildi. **Bulgular:** 177LuPSMA-I&T'nin radyokimyasal verimi >% 99 bulundu. PSMA-I&T ile hazırlanan 177LuPSMA-I&T'nin ilk 6 saate kadar stabil kaldığı, 24. saatte ise stabilitesinde %3,3 oranında bozunumun başladığı, 48. saatten sonra ise kullanıma uygun olmadığı belirlendi.

**Sonuç:** 177LuPSMA-I&T radyofarmasötığının ilk 6.saatteki stabilitesi nedeniyle tedavide kullanımının güvenli olduğu, gerektiğinde etiketlemeden sonraki 48 saate kadar kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Prostata spesifik membran antijeni, PSMA, 177LuPSMA-I&T, kastrasyona dirençli prostat kanseri, radyonüklid tedavisi.

Alınış / Received: 12.02.2021 Kabul / Accepted: 06.08.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 15.08.2021



## ABSTRACT

**Objective:** Internalization of the prostate-specific membrane antigen (PSMA) by ligand binding through clathrin-coated vesicle followed by endocytosis provides it an excellent target in prostate cancer imaging Gallium-68 (68Ga) and treatment Lutetium-177 (177Lu). The purpose of this research is to examine the in vitro stability of the radiopharmaceutical (177LuPSMA-I&T) labeled with 177Lu of PSMA-I&T in saline.

**Material-Method:** Labeling of PSMA-I&T with 177Lu was carried out in the automated synthesis module. The labeled 200mCi (7.4 GBq) 177LuPSMA-I&T was incubated at 37oC for 72 hours. Samples taken at regular intervals up to 72 hours were analyzed by radio-high performance liquid chromatography (RP-HPLC). **Results:** The radiochemical efficiency of 177LuPSMA-I&T was > 99%. We determined that 177LuPSMA-I&T prepared with PSMA-I&T remained stable up to 6 hours, and deteriorated by 3.1% at the 24th hour. **Conclusions:** With the easy and fast labeled 177LuPSMA-I&T radiopharmaceutical is safe to use in treatment due to its stability in the first 6 hours.

**Keywords:** Prostate-specific membrane antigen, PSMA, 177LuPSMA-I&T, castration-resistant prostate cancer, radionuclide therapy.



## 1. INTRODUCTION

In prostate cancer, approximately 15% of the cases are malignancies that progress to metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and approximately 90% of them occur with bone metastasis (1, 2). Survival times in mCRPC with the effect of newly developed drugs (e.g. Enzalutamide, abiraterone) it increases with each passing year. Lutetium-177 ( $^{177}_{71}\text{Lu}$ ) is approval in labelled form by the Food and Drug Administration (FDA, 2018) in 2018.

PSMA labeled with  $^{177}\text{Lu}$  is used in the diagnosis of PC recurrence and metastases and in the treatment of advanced stage mCRPC. The physical half-life of  $^{177}\text{Lu}$  is 6.647 days.  $^{177}\text{Lu}$  emits short range  $\beta$  rays in soft tissue (average 0.23mm, max.1.7mm) and  $\gamma$  rays. The only study in the literature that theoretically deals with the production of a  $^{177}\text{Lu}$  radioisotope by sending charged particles onto a target was conducted by Kambali (3). In addition, the  $^{177}\text{Lu}$  radioisotope is generally produced by the  $^{176}\text{Yb} (n, \gamma) ^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$  reaction in nuclear reactors and the  $^{176}\text{Yb} (d, n)$  reaction to produce a  $^{177}\text{Lu}$  radioisotope in a cyclotron (4,5). Lutetium is a rare earth element with atomic number 71 (6). The possibilities of using  $^{177}\text{Lu}$  in radiopharmaceutical grades used in radionuclide therapy are still under investigation. Among the studies that are in the R&D stage, only  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE radiopharmaceuticals have been approved for clinical use (7). Suitable chelates for use in the  $^{177}\text{Lu}$  radiolabeling process are linked with synthesized peptides. In chelate selection; it should be noted that the radiometal-chelate complex has a high stability in the biological environment that cannot be separated from each other and during the formation of the chelate-peptide complex, the chelating property should not be forgotten that it should not be lost. Chelates to be preferred should be able to form complex with various elements with appropriate physical properties and be commercially available in reactive form (7,8). Common pollution available in the reagents (Fe, Al, Mn, Ni, Cu, etc.) compete with  $^{177}\text{Lu}$  for the chelating agent (9,10).

Recently, in this group of radiopharmaceuticals, the use of  $^{177}\text{Lu}$ PSMA treatments was started (11,12). PSMA is a transmembrane protein consisting of 750 amino acid chains encoded on chromosome 11 and having both intracellular and extracellular domains (13,14). There are several different PSMA peptides labeled with  $^{177}\text{Lu}$  in clinical use as therapeutic agents in men with mCRPC. PSMA-617, PSMA-11 and EuK-Sub-kf-(3-iodo-y-) DOTAGA (PSMA-I&T) are the most preferred PSMA ligands in PSMA-targeted radionuclide therapy (15). In a series of studies with the PSMA-I & T peptide, this agent has been reported to be effective. The use of PSMA-I&T, which has become widespread with the use of different derivatives of PSMA, has drawn attention to this peptide.

The basic principle of treatment with radionuclides is the treatment with the maximum dose that does not cause toxicity to the patient. The binding ratio and stability of the prepared radionuclide must be examined through quality control before starting the treatment. In this study, examined the in vitro stability of  $^{177}\text{Lu}$  PSMA-I&T in saline.

Table 1. RAD dedector analysis result of the  $^{177}\text{Lu}$ PSMA-I&T RP-HPLC chromatogram at the fig.1

Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Area [%]	Height [mV]	Height [%]
5.251	3166.786	100.0	359.019	100.0

## 2. MATERIAL-METHOD

### Reagents

Non-radioactive PSMA-I&T, used for the present study, and cassette equipment for the synthesis of  $^{177}\text{Lu}$  were obtained from ABX D-01454 Radeberg (Germany). The cassette components are; sodium ascorbate ( $13.0 \pm 0.6\text{mg}$ ), sodium acetate-trihydrat ( $31.0 \pm 1.5\text{mg}$ ), 0.04 M acetic acid solution, sodium chloride / DTPA solution ( $10.0 \pm 0.2\text{mg}$ ). PSMA-I&T peptide was stored at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ . Dilutions of PSMA-I&T were prepared with farmako brand sterile water (1:1). The cassette exhibits a disposable cassette and is therefore made for single use. [ $^{177}\text{Lu}$ ]LuCl<sub>3</sub> used in the present work was obtained LuMark®  $^{177}\text{Lu}$  (IDB Holland, Netherlands).

Table 2. RAD dedector analysis result of the <sup>177</sup>LuPSMA-I&T RP-HPLC chromatogram at the fig.2

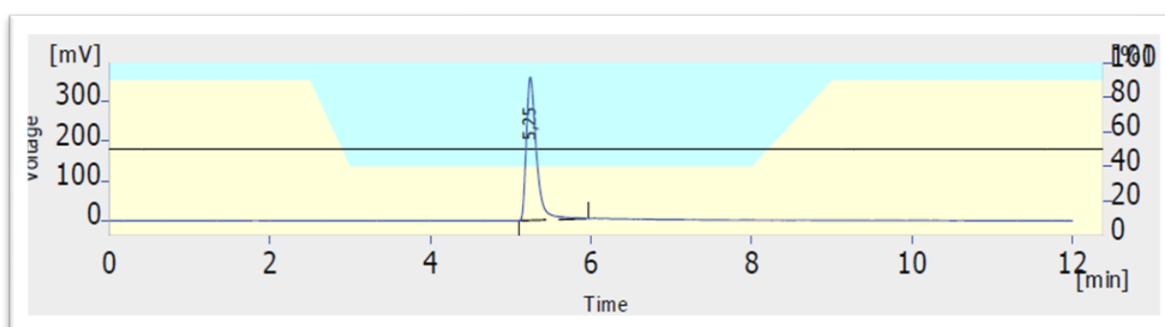
Components	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Area [%]	Height [mV]	Height [%]
A	5.245	3164.986	100.0	358.019	100.0
B	1.453	69.579	3.1	7.399	3.0
	5.255	2167.822	96.9	239.063	97.0
C	1.452	89.112	3.3	10.186	3.2
	5.233	2648.778	96.7	305.536	96.8
D	1.481	627.109	26.7	48.442	27.4
	5.240	1723.081	73.3	28.153	72.6

The radio-high performance liquid chromatography (RP-HPLC) system consists of an Agilent1100 quaternary pump with a degasser (Germany), Welch Ultisil XB-C18 column (3.0xmm, 3 μm) column; SCI8120 UV/Vis detector (Germany). DataApex Clarity programme (Raytest, Germany).

#### System Description and Synthesis of <sup>177</sup>LuPSMA-I&T and quality control

PSMA-I&T radioactive labeling was performed in the automatic synthesis module. Calculated amount of peptide, sodium ascorbate buffer, pH 4.5 with 0.04M acedic acid solution was labeled at 90°C for 15 minutes. After cooling the reaction flask to room temperature, 7±0.2 mL (2μg) of sterile DTPA solution was added. The final product is passed through the 0.22 μm filter syringe and collected in the final vial. Radiochemical purity was determined by radio-high performance liquid chromatography (RP-HPLC). Under working conditions maintained with a flow rate at 0.6 mL/min an isocratic separation was performed using a mobile phase, including acetonitrile (30%) and trifluoroacetic acid (TFA, 0.1%) in water at pH 4.5. The samples were monitored at 220 nm with a UV detector and radio detector to determine the binding rate and determine the impurities.

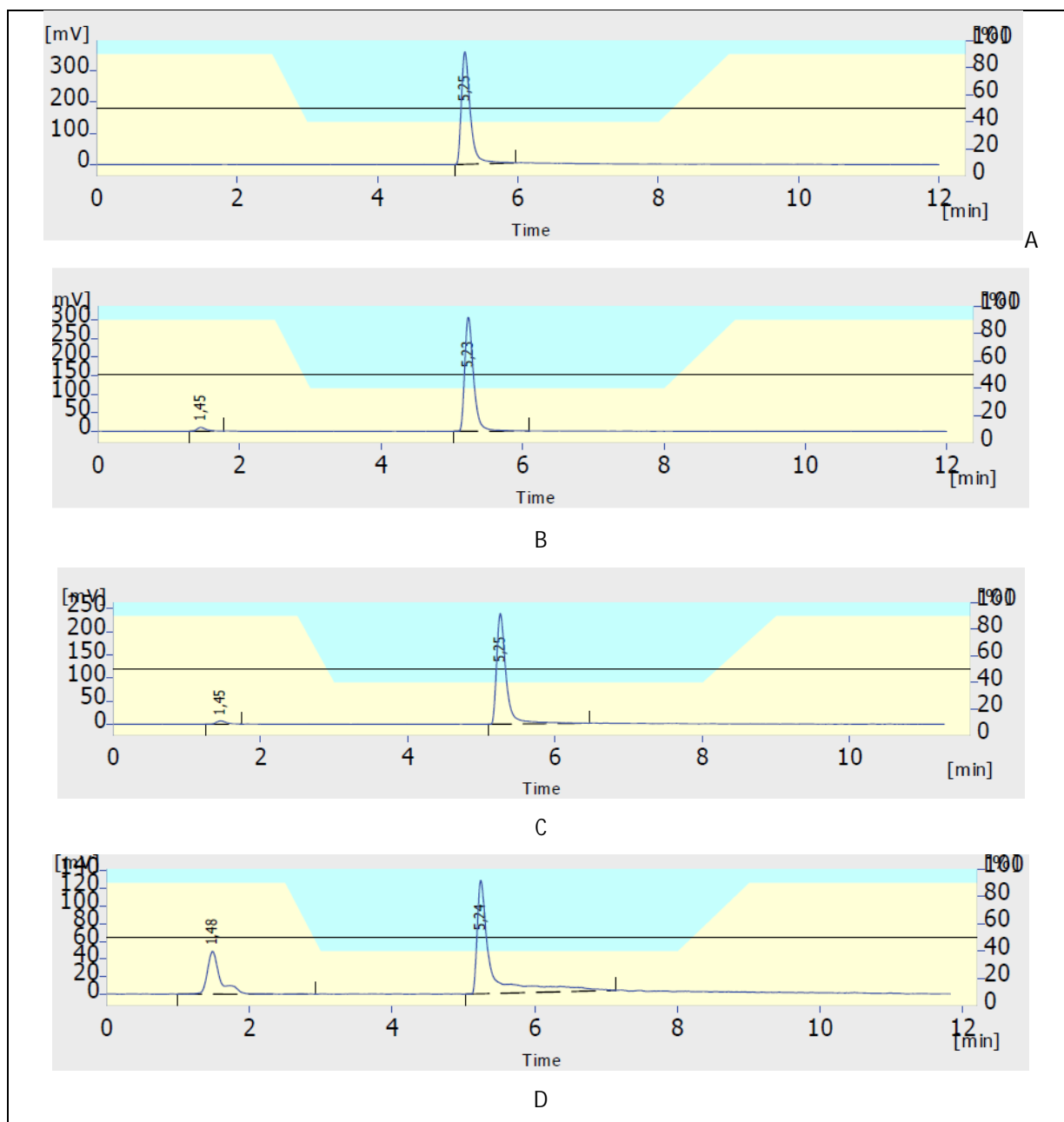
Figure 1. RP-HPLC chromatogram of <sup>177</sup>LuPSMA-I&T labeled



#### Stability of <sup>177</sup>Lu-PSMA I&T

Stability studies were performed in DTPA solution in duplicate. Time intervals were adjusted according to the physical half-life of the radionuclide (6, 24, 48, 72 hours).

Figure 2. RP-HPLC chromatograms of  $^{177}\text{LuPSMA-I\&T}$  (the RP-HPLC elution time of radioligand is in between 4.3-5.3 min) in 200 mCi patient dose incubated in saline at 37 °C A) at 6 h B) at 24h C) at 48h D) at 72h



The prepared patient dose of  $^{177}\text{LuPSMA-I\&T}$  (200 mCi, 7.4 GBq) was incubated in saline for up to 72 hours at 37 °C. At the specified time intervals incubation solution sample was injected to reverse phase (RP)-HPLC for assess the in vitro stability of the patient dose for up to 72 hours.

### 3. RESULTS

Synthesis and quality control studies were conducted in a radiopharmaceutical laboratory at Department of Nuclear Medicine, in University Hospital. All reagents used are to analytical purity and the synthesis process is carried out under GMP conditions. Therefore, no additional quality control is required for method validation. The automated synthesis was performed within 32 min. The pH of the final product was determined to be in between 6 and 7. The radiochemical yield of  $^{177}\text{LuPSMA-I\&T}$  was > 99% by RP-HPLC (fig1, table 1). Samples taken at the 6th, 24th, 48th and 72th hours after the preparation of the



radiopharmaceutical were analyzed by RP-HPLC (fig.2, table2). All experiments were performed in triplicate.

The radio-labeling procedure of  $^{177}\text{LuPSMA-I\&T}$  is easy and provides consistent high radio-labeling efficiency. Radiochemical purity was over 99%. The radiopharmaceutical, which remained stable in saline up to the 6th hour after radiolabeling, appears to begin to separate PSMA I&T after the 6th hour.

#### 4. DISCUSSION

Similar studies were conducted with  $^{177}\text{LuPSMA-617}$ , and they reported that the radiopharmaceutical prepared up to 48 hours remained stable (16). Stability results reported refer to the degradation of the radionuclide-labeled peptide into "free" protein (17). For the analysis of radiolabeled peptides, RP-HPLC is seen as a suitable method to identify all potential degradation products and metabolites (18).

In general, since the labeling of radiopeptides is quantitative, it must be done with great care considering the high assay variability in in vitro stability assays. Different incubation times may be indicative of instability and should be interpreted with caution as binding of different amounts of peptide derivatives may also be responsible for in vitro degradation.

#### 5. CONCLUSION

$^{177}\text{LuPSMA-617}$  radiopharmaceutical is expensive and difficult to obtain, labeling  $^{177}\text{LuPSMA-I\&T}$  more attractive for treatment. There are studies that  $^{177}\text{LuPSMA-I\&T}$  treatment is a safe method in the treatment of mCRPC patients (8,9,12,13).  $^{177}\text{LuPSMA-I\&T}$  is easy to radiolabel and is a stable compound in vitro up to the first six hours post-production. It is considered in necessary cases that  $^{177}\text{LuPSMA-I\&T}$  can be used for up to 48 hours with a 3.3% decay. As a result, while providing the necessary time for the transport of  $^{177}\text{LuPSMA-I\&T}$  radiopharmaceutical prepared with PSMA-I&T from the laboratory to the service, it is recommended to use the labeled radiopharmaceutical for up to 6 hours.

#### REFERENCE

- [1] Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2011; 65:1180-92
- [2] Hotte SJ, Saad F. Current management of castration resistant prostate cancer. *Curr Oncol* 2010; 17(2):72-79
- [3] Kambali I. Production of Lu-177 Radionuclide using Deuteron Beams: Comparison between (d,n) and (d,p) Nuclear Reactions, in: *Journal of Physics: Conference Series.* 2018; 1120: 1-7.
- [4] Hermanne A, Takacs S, Goldberg MB, Lavie E, Shubin YN, Kovalev S. Deuteron-induced reactions on Yb: Measured cross sections and rationale for production pathways of carrier-free, medically relevant radionuclides. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms,* 2006; 247: 223–231.
- [5] Manenti, S., Groppi, F., Gandini, A., Gini, L., Abbas, K., Holzwarth, U., Simonelli, F., Bonardi M. Excitation function for deuteron induced nuclear reactions on natural ytterbium for production of high specific activity  $^{177}\text{Lu}$  in no-carrier-added form for metabolic radiotherapy. *Appl. Radiat. Isot.,* 2011; 69: 37–45.
- [6] *Handbook of chemistry: pure chemistry.* 5th ed. Chemical Society of Japan; 2004
- [7] Kuznetsov RA, Bobrovskayaa KS, Svetukhina VV, Fomina AN, Zhukova AV. Production of Lutetium-177: Process Aspects. *Radiochem.* 2019; 61 (4): 381-95.
- [8] Breeman WAP, de Jong M, Visser TJ, Erion JL, Krenning EP. Optimising conditions for radiolabelling of DOTA-peptides with  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{111}\text{In}$  and  $^{177}\text{Lu}$  at high specific activities. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.,* 2003; 30 (6): 917-20.
- [9] Dash A, Chakraborty S, Pillai MRA, Knapp FF. Peptide receptor radionuclide therapy: an overview. *Cancer Biother Radiopharm,* 2015; 30 (2): 47–71.
- [10] Parus JL, Pawlak D, Mikolajczak R, Duatti A. Chemistry and bifunctional chelating agents for binding ( $^{177}\text{Lu}$ ). *Curr Radiopharm.* 2015; 8(2): 86-94.
- [11] Zang J, Fan X, Wang H, Qingxing L, Jingnan W, Hui L et al. First-in-human study of  $^{177}\text{LuEB-PSMA-617}$  in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46(1):148-58.

- [12] von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T, Uprimny C, Virgolini I, Kairemo K et al. Third-line treatment and <sup>177</sup>Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45:496-508.
- [13] Rinker-Schaeffer CW, Hawkins AL, Su SL, Israeli RS, Griffin CA, Isaacs JT, Heston WD. Localization and physical mapping of the prostate-specific membrane antigen (PSM) gene to human chromosome 11+ Genomics. 1995; 30(1):105-08.
- [14] Israeli RS, Powell CT, Fair WR, Heston WDW. Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate-specific membrane antigen, *Cancer Res.* 1993; 15;53(2):227-30.
- [15] Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium <sup>177</sup> PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci* 2017;64:52-60.
- [16] Kabasakal L, Toklu T, Yeyin N, Demirci E, Abuqbeitah M, Ocak M et.al. Lu-177-PSMA-617 Prostate-Specific Membrane Antigen Inhibitor Therapy in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer: Stability, Bio-distribution and Dosimetry, *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2017; 26(2): 62–68.
- [17] Ocak M, Helbok A, von Guggenberg E, Ozsoy Y, Kabasakal L, Kremser L, Decristoforo C, Influence of biological assay conditions on stability assessment of radiometal-labelled peptides exemplified using a <sup>177</sup>Lu-DOTA-minigastrin derivative, *Nuclear Medicine and Biology*, 2011; 38(2), 171-179.
- [18] Mather S. Preclinical development of therapeutic radiopharmaceuticals, IAEA Technical Reports Series No.458, Comparative evaluation of therapeutic radiopharmaceuticals 2007; 257-265

## Bipolar Bozukluk ve Parkinson Hastalığı Birlikteliğinde Farmakoterapi İkilemi: Bir Olgu Sunumu

### Pharmacotherapy Dilemma in Bipolar Disorder and Parkinson's Disease Combination: A Case Report

Bilal TANRITANIR<sup>1\*</sup> 

<sup>1</sup>Uzman Doktor, Psikiyatri Kliniği, Bucak Devlet Hastanesi, Bucak, Burdur, Türkiye

#### Ö Z E T

**Amaç:** Bipolar bozukluk ile Parkinson hastalığının birlikteliğinde tedavilerinin birbirlerini olumsuz etkileyeceği bu nedenle kullanılan ajanların farmakodinamik etkilerine iyi düzeyde hakim olmanın tedavinin seyrini dolayısıyla hastanın iyilik halini ne ölçüde etkilediğini bir olgu üzerinden paylaşmak hedeflenmiştir. **Olgu:** 66 yaşındaki Bipolar bozukluğu olan erkek bir hastanın komorbid Parkinson hastalığı ile birlikte depresyon, mani ve parkinsonizm üçgeninde her üç durumu da dengede tutacak tedavi düzenlenmesi sunulmuştur. **Sonuç:** Dopamin agonisti ve antagonisti ajanların birlikte kullanılması etki ve yan etkiler açısından hassas bir denge gerektirmekte olup farmakodinamik etkilerin önemi tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Bipolar, Parkinson, Pramipeksol

Alınış / Received: 02.10.2020 Kabul / Accepted: 27.11.2020 Online Yayınlanma / Published Online: 15.08.2021

#### ABSTRACT

**Objective:** It was aimed to share with a case study to what extent the pharmacodynamic effects of the agents used in the coexistence of bipolar disorder and Parkinson's disease affect each other negatively, therefore, to what extent the pharmacodynamic effects of the agents used affect the course of the treatment and thus the patient's well-being. **Case:** A 66-year-old male patient with bipolar disorder presented a treatment arrangement to balance all three conditions in the triangle of depression, mania and parkinsonism along with comorbid Parkinson's disease. **Conclusion:** Combining dopamine agonist and antagonist agents requires a delicate balance in terms of effects and side effects, and the importance of pharmacodynamic effects has been discussed.

**Keywords:** Bipolar, Parkinson, Pramipexole



## 1. Giriş

Bipolar Bozukluk manik, depresif veya mikst epizotlardan oluşan işlevselliği önemli ölçüde etkileyen bir duygudurum bozukluğudur. Yaşam boyu yaygınlığı ortalama %1 olarak bulunmuştur (1). Parkinson hastalığı ise istemli hareketlerin koordinasyonundan sorumlu nigrostriatal yolda dopaminerjik aktivitenin azalması sonucu gelişen kronik progresif seyirle giden nörodejeneratif bir hastalık olup tremor, bradikinezi, rijidite ve postural instabilite semptomları ile karakterizedir. Görülme sıklığı her 100.000 kişide 160'tır (2). Bipolar bozukluğun özellikle manik dönem tedavisinde duygudurum stabilizatörlerinin yanında antipsikotikler de kullanılmaktadır. Antipsikotik kullanımı esnasında dopamin antagonizması nedeniyle ekstrapirimidial sistem (EPS) yan etkilerinden olan parkinsonizm ortaya çıkabilmektedir (3). Parkinson hastalığının tedavisinde ise dopamin replasmanı esastır ve replasman esnasında dopamin artışına bağlı yan etki olarak manik/hipomanik belirtiler görülebilmektedir. Bu durum bize bipolar bozukluk tedavisinde de kullanılan antipsikotikler ile Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan dopamin agonistlerinin birbirlerine zıt mekanizmalar ile semptomları tedavi ettiklerini göstermektedir. Bu olgunun psikiyatrik geçmişinde 2'si manik 3'ü depresif olmak üzere toplam 5 atak olup bu atakların üçü yatarak tedavi gerektirmiştir. En son atağının ise 1 yıl önce manik epizot olduğu saptandı. Daha sonrasında Parkinson hastalığı belirtilerinin şiddetlenmesi ve depresif şikayetlerin ortaya çıkması sonucunda polikliniğe başvuran hastanın tedavisi sırasında dopamin agonisti ajanın tedavi dozunun artırılması ile depresif semptomların ortadan kalkarak manik semptomların görülmesi ve bu ikilemin tedaviyle seyri sunulmaktadır.

## 2. Olgu

66 yaşında, evli, erkek hasta yaklaşık 40 yıl boyunca depresyon tanısıyla takipli olup toplamda 3 kez yatarak tedavi görmüştür. Hastanın yaz ve sonbahar başlarında yemek yememe, içe kapanıklık, konuşmama, uykusuzluk şikayetleri oluyormuş. 5 yıl önce manik epizot yaşayan hastanın en son 1 yıl önce taşkın duygudurum, hızlı ve tutarsız konuşmalar, clang çağrışımlar içeren şiirler yazıp okuma şeklinde belirtileri yaşadığı manik dönemi olmuş. Bu dönemde hastanın kullanmakta olduğu sitalopram 40 mg/gün dozu 20 mg/güne azaltılarak olanzapin 10 mg/gün eklenmiş. Yaklaşık 10 yıldır sol elde lokalize olan tremorunun artışı, bilateral hale gelmesi, bradimimi ve diskinezi gelişmesi sonucu 7 ay önce Parkinson hastalığı tanısı konularak rasagilin 1 mg/gün ve pramipeksol 1 mg/gün başlanmış. Hasta 6 aydır mevcut olan anhedoni, kimseyle konuşmak istememe, iştahsızlık, uykusuzluk şikayetleriyle psikiyatri polikliniğine başvurdu. Hastada nörolojik belirti olarak bradimimi, asosiye hareketlerde azalma, yaygın diskinezi ve tremor saptandı. Ruhsal durum muayenesinde bilinç açık, oryantasyon ve kooperasyon tamdı. Bellek muayenesinde anlık ve uzak bellek olağan, yakın bellek bozulmuş olarak saptandı. Algısal patoloji saptanmadı. Duygudurumu depresif olan hastanın affektif uygundu. Uyku miktarı, iştahı ve konuşma miktarı azalmıştı. Düşünce yapısında çevresellik saptanan hastanın kendi yazdığı clang çağrışımlar içeren şiirleri okuması mevcuttu. Düşünce içeriğindeki kirlenme obsesyonları ve temizlik kompulsyonları yakını tarafından belirtildi. Bipolar Bozukluk depresif epizot ve Parkinson tanılarıyla hastanın yatışı yapıldı. Nörolojik muayenesinde kolların asosiye hareketlere katılmadığı, yürüyüşlerin yarım ve hafif antefleksiyon postürde olduğu, sol el bileği ve dirsekte dışı çark ve rijiditenin, solda belirgin bradikinezi, sol elde ve sağ el başparmağında istirahat tremoru saptandı. Hastanın olanzapin tedavisi sonlandırılarak rasagilin 1 mg/gün, pramipeksol 2 mg/gün, sitalopram 20 mg/gün, ketiapin 100 mg/gün olarak tedavi düzenlemesi yapıldı. Yatışının 5.gününde affektif elevasyonunun olması nedeniyle sitalopram tedavisi sonlandırıldı, ketiapin kademeli olarak 600 mg/güne artırıldı, affektif elevasyonun devamı üzerine valproik asit 750 mg/gün olarak başlandı. Hastanın takipleri sırasında aripiprazol 10 mg/gün, propranolol 40 mg/gün başlandı, valproik asit 1500 mg/güne artırıldı. Tedavi düzenlenmesi sonrası deliryum gelişen hastada organik etyolojiye yönelik değerlendirmelerin akabinde aripiprazol tedavisi sonlandırılarak, ketiapin 400 mg/gün ve pramipeksol 1 mg/gün olarak düzenlendi. Hastanın takiplerinde manik epizodun ve Parkinson hastalığı belirtilerinin ortadan kalkması üzerine rasagilin 1 mg/gün, pramipeksol 1 mg/gün, ketiapin 400 mg/gün, valproik asit 1500 mg/gün ve propranolol 40 mg/gün tedavisiyle ayaktan takip edilmek üzere taburcu edildi.

### 3. Tartışma

Bipolar bozukluk tedavisinde duygudurum düzenleyicilerine ekleme tedavisi olarak antipsikotik ilaçlar kullanılmaktadır. Fakat yaşlı hastalarda klasik antipsikotiklerin kullanımının distoni, parkinsonizm, akatizi ve tardif diskinezi gibi kısa ve uzun vadeli yan etkileri artırdığı birçok çalışmada bildirilmiştir (4). Bu nedenlerle yaşlı popülasyonda atipik antipsikotiklerin kullanılması daha fazla tercih edilir hale gelmiştir (5). Fakat hiçbiri ideal değildir. Yapılan bazı çalışmalarda demans bulguları olan ve ajite yaşlılardaki psikotik semptomlarda 2 mg/gün risperidonun plaseboya göre daha fazla EPS yan etkisi geliştirdiği bildirilmiştir (6). Klozapin ile ilgili ise bu yaş grubunda EPS yan etkisi hakkında yeterli çalışmalar bulunmamaktadır (7-10). Bir başka çalışmada ise psikotik yaşlı hastalarda 2-15 mg/gün dozlarında olanzapinin faydalı olduğu ancak bu çalışmanın aksi sonuçlarını ortaya koyan farklı çalışmalarda ise Parkinson hastalıklı olgularda motor belirtilerin kötüleştiği bildirilmiştir (11-13). Ketiapinin klasik antipsikotikler kadar etkin olduğu ve önerilen dozlarda EPS yan etkilerinin sınırlı olduğu bildirilmiştir (14-17). Ketiapinin EPS yan etkilerine neden olmamasının dopamin2 reseptörlerinden çok hızlı ayrılmasıyla ilişkili olması öne sürülmektedir (18). Bu olguda olanzapin kullanım sonrası parkinsonizm belirtilerinde artış olmuştur. Olanzapinin ketiapinle değiştirilip, pramipeksol dozunun 1 mg/gün den 2 mg/güne artırılmasıyla Parkinson semptomlarında gerileme görülmüştür. Ancak Pramipeksol dozunun 2 mg/güne artırılmasıyla hastada manik kayma meydana gelmiştir. Valproik asitin 750 mg/gün olarak başlanıp 1500 mg/güne artırılması ve ketiapin dozunun 100 mg/gün ile başlanıp 400 mg/gün idame dozu ile manik kayma kontrol altına alınmıştır. Hastanın tedavisinde duygudurum düzenleyici olarak valproik asit seçilmesinin nedeni valproik asitin dopaminerjik nöronlar üzerinde nörotrofik ve nöroprotektif etkilerinin olması ve Parkinson hastalığını da içeren nörodejeneratif hastalıklarda kullanılabileceğidir (19). Literatürde depresif bozukluğu olan veya hiçbir ruhsal bozukluğu olmayan hastalarda 1 mg/gün üzerinde kullanılan pramipeksolün manik kaymaya neden olduğu bildirilmiştir (20-23). Manik epizotlar dopaminerjik aktivitenin artışıyla ilgili olup substantia nigranın deneysel irritasyonun manik davranışları indüklediği gösterilmiştir (24).

### 4. Sonuç

Pramipeksol ergo türevi olmayan ve dopamin reseptörleri üzerine tam agonist etki gösteren sentetik bir farmakolojik ajan olup idiyopatik Parkinson hastalığının tedavisinde 1,5 ile 4,5 mg/gün dozlarında güvenilir ve etkin olduğu bilinmektedir. Bipolar depresyonunun tedavisi sırasında 1 mg/gün üzerinde pramipeksolün maniyi indüklediği bu olguda gözlenmiştir. Pramipeksolün hiçbir ruhsal bozukluğu olmayan kişilerde bile manik kaymalara neden olduğu göz önüne alındığında komorbid Bipolar hastalığı olan Parkinson hastaların tedavisinin hassas bir terazinin iki kefesinin dengede tutulması kadar zor olduğu ve bu dengenin ancak klinik gözlemin günlük olarak sıkı takip edilmesi ve bu gözlemlere dayanarak en uygun farmakoterapinin belirlenmesi ile olabileceği sonucuna varılmaktadır.

### Kaynakça

- [1] Clemente AS, Diniz BS, Nicolato R, Kapczinski FP, Soares JC, Firmo JO, Castro-Costa É. Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Braz J Psychiatry*. 2015 Apr-Jun;37(2):155-61.
- [2] Schneider F, Althaus A, Backes V, Dodel R. Psychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008; 258 Suppl 5:55-9.
- [3] Marras C, Austin PC, Bronskill SE, Diong C, Rochon PA. Antipsychotic Drug Dispensing in Older Adults With Parkinsonism. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2018 Dec;26(12):1244-1257.
- [4] Sajatovic M. Treatment of bipolar disorder in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17:865-873
- [5] Sweet RA, Pollock BG. New atypical antipsychotics. Experience and utility in the elderly. *Drugs Aging*. 1998 Feb;12(2):115-27.
- [6] Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1999 Feb;60(2):107-15.
- [7] Gregory C, McKenna P. Pharmacological management of schizophrenia in older patients. *Drugs Aging*. 1994 Oct;5(4):254-62.
- [8] Lieberman JA, Safferman AZ. Clinical profile of clozapine: adverse reactions and agranulocytosis. *Psychiatr Q*. 1992 Spring;63(1):51-70.

- [9] Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med*. 1993 Jul 15;329(3):162-7.
- [10] Schuster P, Gabriel E, Küfferle B, Strobl G, Karobath M. Reversal by physostigmine of clozapine-induced delirium. *Clin Toxicol*. 1977;10(4):437-41.
- [11] Wolters EC, Jansen EN, Tuynman-Qua HG, Bergmans PL. Olanzapine in the treatment of dopaminomimetic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology*. 1996 Oct;47(4):1085-7.
- [12] Stover NP, Juncos JL. Olanzapine treatment of parkinsonian patients with psychosis. *Neurology* 1999; 52 (Suppl 2):A215
- [13] Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ. Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology*. 2000 Sep 26;55(6):789-94.
- [14] Arvanitis LA, Miller BG. Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol Psychiatry*. 1997 Aug 15;42(4):233-46.
- [15] Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, Miller BG, Link CG. Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. Seroquel Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Jun;54(6):549-57.
- [16] Borison RL, Arvanitis LA, Miller BG. ICI 204,636, an atypical antipsychotic: efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. U.S. SEROQUEL Study Group. *J Clin Psychopharmacol*. 1996 Apr;16(2):158-69.
- [17] Peuskens J, Link CG. A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1997 Oct;96(4):265-73.
- [18] Stahl S.M. Stahl'in Temel Psikofarmakolojisi. Uzbay T. Çeviri Editörü. İstanbul Tıp Kitabevi; 2012. s. 415
- [19] Chen PS, Peng GS, Li G, Yang S, Wu X, Wang CC, Wilson B, Lu RB, Gean PW, Chuang DM, Hong JS. Valproate protects dopaminergic neurons in midbrain neuron/glia cultures by stimulating the release of neurotrophic factors from astrocytes. *Mol Psychiatry*. 2006 Dec;11(12):1116-25.
- [20] Sporn J, Ghaemi SN, Sambur MR, Rankin MA, Recht J, Sachs GS, Rosenbaum JF, Fava M. Pramipexole augmentation in the treatment of unipolar and bipolar depression: a retrospective chart review. *Ann Clin Psychiatry*. 2000 Sep;12(3):137-40.
- [21] Perugi G, Toni C, Ruffolo G, Frare F, Akiskal H. Adjunctive dopamine agonists in treatment-resistant bipolar II depression: an open case series. *Pharmacopsychiatry*. 2001 Jul;34(4):137-41.
- [22] Singh A, Althoff R, Martineau RJ, Jacobson J. Pramipexole, ropinirole, and mania in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry*. 2005 Apr;162(4):814-5.
- [23] Sharma V, Smith A. A case of mania following the use of pramipexole. *Am J Psychiatry*. 2007 Feb;164(2):351.
- [24] Ulla M, Thobois S, Lemaire JJ, Schmitt A, Derost P, Broussolle E, Llorca PM, Durif F. Manic behaviour induced by deep-brain stimulation in Parkinson's disease: evidence of substantia nigra implication? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Dec;77(12):1363-6

## Moebius Sendromlu Hastada Dental Tedavi: Olgu Sunumu

### Dental Treatment in Patient with Moebius Syndrome: Case Report

Merve CANDAN<sup>1\*</sup>, Arife KAPTAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Uzman Diş Hekimi, Özel Dental Klinik, Sivas, Türkiye

<sup>2</sup>Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

### Ö Z E T

**Amaç:** Kraniofasial anomalilerin sık görüldüğü Moebius sendromunun(MS) insidansı tam olarak bilinmemektedir ve çevresel&genetik faktörlerin kombinasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. MS'nin belirti ve semptomlarının çoğu, 6. ve 7. kranial sinirlerin yokluğundan veya az gelişmesinden kaynaklanır. Kraniofasial anomaliler de MS'nin öne çıkan semptomları arasındadır. MS'de mikrognati, kısa veya alışılmadık şekilli dil ve mikrostomi görülebilir. MS'li çocukların dental tedavilerinin genel anestezi altında yapılması gerekebilir. Ancak genel anestezi sırasında dikkat edilmesi gereken bazı durumlar vardır. Bu sendromdan etkilenen bireylerin yaşam kalitesi olumsuz etkilenir ve genellikle özel bakıma ihtiyaç duyarlar. **Olgu:** Bu olgu sunumu, MS'li bir çocuğun klinik ve dental bulgularını, diş tedavisi sırasında karşılaşılan klinik durumları ve zorlukları ele almaktadır. **Sonuç:** Moebius sendromlu hastaların değişken oral belirtileri göz önüne alındığında, bu hastaların klinik takibinin diş hekimlerinin de yer aldığı multidisipliner bir yaklaşım gerektirdiği açıktır.

**Anahtar Kelimeler:** Moebius Sendromu, Dental Tedavi, Diş Hekimliği

Alınış / Received: 01.01.2021 Kabul / Accepted: 22.03.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 15.08.2021

### ABSTRACT

**Objective:** The incidence of Moebius syndrome (MS), in which craniofacial anomalies are common, is not fully known and is thought to result from a combination of environmental&genetic factors. Most of the signs and symptoms of MS, are due to the absence or underdevelopment of the 6th and 7th cranial nerves. Craniofacial anomalies are also among the prominent symptoms of MS. Micrognathia, short or unusually shaped tongue and microstomia may seen in MS. Dental treatments of children with MS may need to be done under general anesthesia. However, there are some situations that need to be considered during general anesthesia. The quality of life of individuals affected by this syndrome is negatively affected and they usually need special care. **Case:** This case report addresses the clinical and dental features of a child with MS and the clinical situations and difficulties encountered during dental treatment. **Conclusion:** Considering the variable oral symptoms of patients with Moebius syndrome, it is clear that the clinical follow-up of these patients requires a multidisciplinary approach involving dental professionals.

**Keywords:** Moebius Syndrome, Dental Treatment, Dentistry



## 1. Giriş

Konjenital yüz diplesi ya da Moebius sekansı olarak da bilinen Moebius sendromunun (MS) insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte, 1/50.000-500.000 yenidoğanı etkilediği tahmin edilmektedir. MS'nin olası nedenleri muhtemelen çevresel ve genetik faktörlerin kombinasyonundan kaynaklanmaktadır(1,2). Genetik etiyolojisi, 13q12.2-q13 kromozomunda *MBS1*, 3q21-q22 kromozomunda *MBS2*, 10q21 kromozomunda *MBS3* ve 1p22.5 kromozomunda *MBS4* olmak üzere dört genetik lokus ile heterojendir(3). Bununla birlikte, subklavyen arter bölgesinde vasküler kesinti, enfeksiyonlar, hipertermi, travma ve benzodiazepinler, talidomid, alkol, kokain ve ergotamin gibi teratojenler de dahil olmak üzere diğer çeşitli etiyolojik faktörler MS için risk faktörleri olabilir(4).

Uni-bilateral konjenital oküler abduksiyonla birlikte konjenital fasial zayıflık olarak tanımlanan MS'de psikomotor ve konuşma gelişimindeki bozukluklar oldukça yaygın olup, hastaların yaklaşık %10'unda mental retardasyon görülmektedir(1,5,6). Ayrıca, kraniofasial anomaliler de MS'nin belirgin semptomlarından. Çeşitli maloklüzyon tipleri, düz alın, düz yanaklar, hipotonik dudak kasları, diş minesinde hipoplazi, dil atrofi veya hipertrofi görülebilir. Süt dişlerinin sürme zamanları değişkendir(3). Dental ve oklüzal bozukluklara bağlı olarak, açık kapanış veya derin overbite, maksiller hipoplazi, maksiller darlık, dar ve derin damak kubbesi, mandibular hipoplaziyi içeren çeşitli durumlar gözlenebilir(7). MS'li çocuklarda hem süt hem de kalıcı dişlerde oligodonti, dil felci, mine hipoplazisi, şiddetli biberon çürüğü ve orta-şiddetli diş eti iltihabı görülebilir(8). MS'li bireylerde sağlıklı bireylere nazaran daha fazla çürük görülmekle birlikte, tükürük akış hızı ve tamponlama kapasitesi düşüktür(9). Ayrıca bu bireylerde çürük lezyonları, sendromu olmayan kontrollerden daha erken dönemlerde gözlenmeye başlanır(10). Çeşitli kranial sinirler etkilendiğinden, görüntüleme veya cerrahi işlemler sırasında hastaya anestezi uygulanması gerekebilir(11).

Bu olgu sunumunda, diş merkezde MS tanısı almış 5 yaşındaki erkek hastanın çocuk diş hekimliği kliniğine dental ağrı şikayetiyle başvurduğu andaki klinik ve dental bulguları sunulmaktadır.

## 2. Olgu Sunumu

Hastanın velisinden alınan anamnezinden, çocuğun doğumdan itibaren sol göz kapağını tam olarak kapatamama, emme ve işitme fonksiyonunda yetersizlik şikayetleriyle bebeklik döneminde pediatriye başvurdukları ve çocuğun MS tanısı aldığı öğrenilmiştir. Ailenin tek çocuğu olan hastanın ebeveynlerinde herhangi bir sistemik ya da genetik hastalık bulunmamakta olup, ebeveynler arasında akraba evliliği öyküsü yoktur. Hastanın velisinden alınan dental ve medikal anamnezinde hastanın daha önce hiç dental tedavi deneyimi olmadığı, strabismus sebebiyle operasyon geçirdiği, sol kulakta %90-sağ kulakta %50 işitme kaybı olduğu ve ağız solunumu yaptığı öğrenildi. Hasta ilk kez 5 yaşında dental ağrı sebebiyle, çocuk diş hekimine başvurmuştur. MS için tipik olan sol taraf yüz kaslarının ifade eksikliği (mimik yetersizliği), sol göz kapağını kapatamama, mikrostomia ve mikrognati hastada mevcuttu. Hasta ayrıca sol kulakta deformasyon, bölgesel saç eksikliği - azlığı, zayıf perioral kaslar ve konuşma bozukluğuna sahipti. Hastanın 2 yaşında yürüdüğü, 5 yaşında ilk kelimelerini söylediği öğrenilmiştir (Şekil 1).

Hastanın zeka geriliği bulunmamaktadır. İntraoral muayenesinde açık kapanış, hipoplastik dil, derin damak, yetersiz oral hijyen ve yaygın-şiddetli diş çürükleri görülmüştür. Fakat klinikte hastayla dental anksiyete ve korkusu sebebiyle kooperasyon kurulamamış, dental radyografi ve intraoral fotoğraf alınamamıştır. Bu sebeple, hastanın dental tedavileri genel anestezi altında gerçekleştirilmiştir.

Hastanın genel anestezi altında ara yüzlerinde çürük bulunan ve mobilitesi olan 51 ve 61 numaralı dişlerin ekstraksiyonu yapıldı. Ayrıca 53,63,73 ve 83 numaralı dişlerin kole&ara yüzlerindeki çürükler ve 54,64,65,74,75,84 numaralı dişlerin oklüzal&ara yüzlerindeki dentin çürükleri restore edildi. Derin dentin çürüklü 85 numaralı dişe amputasyon tedavisi uygulandı. Operasyon sonrası hastaya/velisine oral hijyen eğitimi ve diyet tavsiyesi verilerek, hastanın takibi önerilmiş olup; maalesef hastanın iki yıllık takibi sonucunda 54,64,65,74,84 numaralı dişlerinin arayüzlerinde yeniden çürük oluşumları ve 55 nolu dişte derin dentin çürüğü gözlemlenmiştir.

## 3. Tartışma

MS'de belirti ve semptomlar, doğumdan itibaren mevcuttur. Semptomlarının çoğu, 6. ve 7. kranial sinirlerin yokluğundan veya az gelişmesinden kaynaklanır.

En yaygın bulgularından biri, yüz kaslarının zayıflığı veya felcidir. Etkilenen bireylerin mimikleri yoktur; gülümseyemez, kaşlarını çatamaz veya kaldıramazlar(6). Bozukluk ayrıca konuşma, çiğneme ve yutma



fonksiyonları için önemli olan diğer kraniyal sinirleri de etkileyebilir(12). MS'li bebeklerde 9. ve 10. kranial sinir tutulumu sebebiyle, zayıf emme ve yutma koordinasyonuna bağlı beslenme güçlükleri görülebilir. Ayrıca yumuşak damaktaki fonksiyon yetersizliği, dizartri ile sonuçlanabilir(11).

MS'li hastalarda gözlemlenen mikrostomi, mikrognati ve damak yarığı(6), MS'li birçok çocukta var olan konuşma sorunlarını açıklayabilir. Dolayısıyla, hastalarda ağız sağlığının idamesini ve orofasiyal fonksiyonu sağlamak çok önemlidir. MS semptomlarını iyileştirmek için, konuşma terapisti ve pediatrik diş hekimi tarafından erken müdahaleler ve hasta takibi yapılmalıdır(7).

MS göz hareketlerini sağlayan kasları etkilediğinden; göz hareketleri yetersizdir. Bu sebeple, hastalar nesnelere takip edebilmek için başlarını çevirmek zorunda kalırlar ve göz teması kurmakta zorlanırlar(6). Bu durum, dental tedavisi sırasında hastanın kooperasyonunu azaltabilir.

MS'nin diğer özellikleri, el ve ayaklardaki kemik anormallikleri, zayıf kas tonusu (hipotoni) ve işitme kaybıdır. Sendromdan etkilenen çocuklar, çoğu zaman motor becerilerini (örneğin; yürüme) edinebilse de, bu uzun bir zaman alabilir(6). Bu hastaların diş fırçalama kabiliyetleri, motor fonksiyon becerilerinin yetersizliklerinden dolayı zayıf olabilir. Dolayısıyla hastanın velisinden hastanın diş fırçalamasına yardımcı olması talep edilebilir.

**Şekil 1:** Hastanın genel anestezi sırasında alınan sol ve ön cephe fotoğrafları



MS bulgularından olan mikrostomia, dental diagnostik muayene ve dental tedavi sırasında kullanılan aletlerin hareket alanını sınırlandırdığından; MS'li hastalarda dental tedavi son derece zor ve zaman alıcı olabilmektedir. Yeterli ağız açıklığının sağlanamadığı durumlarda, mandibular posterior dişlere rejonel anestezi uygulaması yapılamayabilir(13). MS'li hastaların dil hareketlerindeki anormallikler sebebiyle, dilin temizleme etkinliği yetersiz kalabilir. Ayrıca hastalar dişlerinin lingual veya palatal yüzeylerini fırçalamada yetersiz kalabilir ve rutin diş bakımını gerçekleştiremeyebilirler. Böylelikle dişlerde dental plak birikimi görülebilir. Bu durum, diş çürüklerine ve gingivitise sebep olabilir. Hastalarda yetersiz beslenme, kronik periodontal hastalık ve diş çürükleri yaygındır. Sık diş fırçalama ve diş ipi kullanımı ile yapılan etkili oral hijyen, yiyeceklerin birikmesini önlerken, diş ve diş etlerini korumaya yardımcı olacaktır(12). Ayrıca MS'li hastalarda görülen mikrognati, ortodontik tedavi ihtiyacı doğurmaktadır.

Palatofaringeal disfonksiyon, oral salguların birikme eğilimi ile kusurlu yutma ve glotisin kötü spazmodik kapanması sebebiyle, hava yolu açıklığının korunamaması gibi durumlar oluşabilir ve hastalar tekrarlayan aspirasyon problemleri yaşayabilirler(11). Dental tedavi sırasında ağızda biriken su ve tükürük sebebiyle, aspirasyon riski artabilir. Bu sebeple, MS'li hastaların dental tedavileri sırasında yüksek emiş gücüne sahip tükürük emiciler kullanılmalıdır. Tüm bu durumlar göz önüne alındığında, MS'li çocukların dental tedavilerinin genel anestezi altında yapılması gerekebilir. Ancak genel anestezi uygulaması sırasında dikkat edilmesi gereken bazı durumlar mevcuttur. MS ile ilişkili hipoplastik dil, mikrognati, mikrostomi, yarı damak, bifid uvula gibi anatomik yapılar veya ağız açıklığı kısıtlılığı genel anestezi sırasında hem

maske ventilasyonunu, hem de doğrudan laringoskopi yoluyla endotrakeal entübasyon açısından rutin hava yolu yönetimini sorunlu hale getirebilir(11). MS'li hastaların genel anestezi uygulaması öncesi bu hastalarda karşılaşılabilecek entübasyon zorluğu öncelikle göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca miyopatik bozuklukları olan hastalarda olduğu gibi, MS'li hastalarda da süksinilkolin kullanımından kaçınılması gereklidir. Hipotoni ayrıca hem üst hava yolu, hem de torasik kas ve diyafram düzeyinde postoperatif solunum fonksiyonunu etkileyebilir. Bu nedenle, MS'li hastalarda genel anestezi uygulaması sonrası postoperatif solunum fonksiyonunun sürekli izlenmesi ve kısa klinik etkiye sahip anestetik ajanlar tercih edilmesi önerilmektedir(11).

#### 4. Sonuç

Sonuç olarak MS, klinik olarak bir grup kranial sinirin felci ile karakterize nadir görülen konjenital bir durumdur. Sendrom etkilenen bireylerin yaşam kalitesi üzerinde olumsuz sonuçlar oluşturabilir ve etkilenen çocuklar genellikle özel bakıma ihtiyaç duyarlar. Bu makale MS sendromlu bir çocuğun dental&linik durumunu sunmaktadır ve diş tedavisi sırasında karşılaşılabilecek klinik durumları ve zorlukları ele almaktadır. MS'nin etyopatolojik yönleri ve klinik belirtileri hakkında bilgi sunmak, bu bireylerin ve ailelerinin yaşam kalitesini iyileştirmeyi amaçlayan tedavileri mükemmelleştirmek için gereklidir. Sendromun değişken oral belirtileri göz önüne alındığında, diş hekimliğinin MS'li bireylerin bakımında temel bir rol oynadığı açıktır. Klinik bulguların geniş ve değişken spektrumu nedeniyle, bu hastalar için standart bir tedavi ve anestezi planı önerilemez. Dolayısıyla, MS'li hastalarda koruyucu&önleyici diş hekimliği uygulamaları ve oral hijyen alışkanlıklarını oluşturabilmek çok önemlidir. Böylelikle, ilerleyen dönemde daha zorlu tedavileri gerektiren durumların önüne geçilmiş olur. MS'li hastanın bulgularına spesifik bir tedavi planı oluşturmak, bu hastaların tedavilerinde yer alan hekimlerin sorumlulukları arasında yer alır. Bu sebeple, MS'li hastaların değişken oral belirtileri göz önüne alındığında, bu hastaların klinik takibinin diş hekimlerinin de yer aldığı multidisipliner bir yaklaşım gerektirdiği açıktır.

#### Kaynakça

- [1] Briegel W, Schimek M, Kamp-Becker I. Moebius sequence and autism spectrum disorders--less frequently associated than formerly thought. *Res Dev Disabil.* 2010;31(6):1462-6.
- [2] Albayrak HM, Tarakçı N, Altunhan H, Örs R, Çaksen H. A congenital cranial dysinnervation disorder: Möbius' syndrome. *Turk Pediatri Ars.* 2017;52(3):165-8.
- [3] Bartzela TN, Carels C, Maltha JC. Update on 13 Syndromes Affecting Craniofacial and Dental Structures. *Front Physiol.* 2017; 8: 1038. Doi: 10.3389/fphys.2017.01038
- [4] Ghosh R, Shetty V, Hegde S, Babu GS, Ajila V, Kishore P N, vd. Rare features associated with Mobius syndrome: Report of two cases. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2017;11(1):60-5.
- [5] Briegel W, Schimek M, Knapp D, Holderbach R, Wenzel P, Knapp E-M. Cognitive evaluation in children and adolescents with Möbius sequence. *Child Care Health Dev.* 2009;35(5):650-5.
- [6] Moebius syndrome. Genetics Home Reference. Erişim tarihi: 27 Şubat 2020. Erişim adresi: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/moebius-syndrome>
- [7] Sjögren L, Andersson-Norinder J, Jacobsson C. Development of speech, feeding, eating, and facial expression in Möbius sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001;60(3):197-204.
- [8] De Serpa Pinto MV, De Magalhães MH, Nunes FD. Moebius syndrome with oral involvement. *International Journal of Paediatric Dentistry.* 2002;12(6):446-9.
- [9] Martins Mussi MC, Moffa E, Castro T, Lira Ortega A, Freitas G, Braga M, vd. Salivary parameters and oral health in the Moebius syndrome. *Spec Care Dentist.* 2016;36(5):265-70.
- [10] Castro T, Ortega AOL, Mussi MC, Braga MM, Gallottini M. Caries Experience in Individuals with Moebius Syndrome. *Pediatr Dent.* 2016;38(1):68-71.
- [11] Gondipalli P, Tobias JD. Anesthetic implications of Möbius syndrome. *J Clin Anesth.* 2006;18(1):55-9.
- [12] Moebius syndrome. Children's Craniofacial Association. Erişim tarihi: 27 Şubat 2020. Erişim adresi: <https://ccakids.org/moebius-syndrome.html>
- [13] Nussbaum BL. Dental care for patients who are unable to open their mouths. *Dent Clin North Am.* 2009;53(2):323-8, x.

## Polikistik Over Sendromu ve Ağırılık Yönetimi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

### Investigation of the Relationship between Polycystic Ovary Syndrome and Weight Management

Burcu Merve AKSU<sup>1</sup> , Esra Tansu SARIYER<sup>2\*</sup> 

<sup>1</sup>Demiroğlu Bilim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul

<sup>2</sup>Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul

#### Ö Z E T

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin metabolik bozukluklardan biri olup tanımlanması zor heterojen bir hastalıktır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Semptomları hiperandrojenizm, hirsutizm, akne, amenore, oligomenore'dir. Prevalansı %6,5-8 arasında değişmektedir. Polikistik over sendromu obezite, insülin direnci, diyabet ve dislipidemi gibi metabolik bozukluklarla ilişkilidir. Polikistik over sendromunda insülin direnci prevalansı %50-75 aralığında değişmekle beraber, bu bireylerde diyabet başlangıç yaşı sağlıklı bireylere göre 10 yaş daha erkendir. Obezite genellikle abdominal obezite olarak görülür ve PKOS'lu kadınların yaklaşık %50'sini etkilemektedir. İnsülin direnci ve abdominal obezite PKOS'ta metabolik bozukluk gelişme riskini arttırmaktadır. Polikistik over sendromlu bireylerde birincil tedavi yaklaşımı tıbbi beslenme tedavisi ve egzersizi içeren yaşam tarzı müdahalesidir. Polikistik over sendromu tanılı kadınların izokalorik beslenme planı uygulamalarına rağmen PKOS tanılı olmayan kadınlara göre yüksek beden kütle indeksi (BKİ) değerine sahip olmaları ile birlikte sağlıklı BKİ aralığındaki kadınlarda da vücut yağ yüzdesi değerlendirilmesine göre obezite görülebilmektedir. Bu nedenle, tıbbi beslenme tedavisi yaklaşımlarının vücut ağırlığı kaybını hedefleyici olması gerekmektedir. Tıbbi beslenme tedavisi olarak; şeker ve rafine karbonhidratların tüketiminin sınırlandırılması, düşük glisemik indeksli besinlerin tüketilmesi, doymuş ve trans yağ alımının azaltılması ile birlikte D vitamini, krom, inositol ve omega-3 yağ asitlerinden zengin yeterli ve dengeli bir beslenme önerilmektedir. Günlük alınan enerjinin %55'inin karbonhidratlardan, %15'inin proteinlerden sağlanması ile birlikte yağ alımının %30 ile sınırlandırılması önerilmektedir. Polikistik over sendromunda vücut ağırlığı kaybı ve kaybedilen ağırlığın korunması zorlaşmaktadır. Bu nedenle tıbbi beslenme tedavisinde diyet uyumunun değerlendirilmesi önemlidir. Bu çalışmada PKOS tanılı kadınlarda yaygın olarak görülen obezite ve komorbid hastalıklar ile vücut ağırlığı yönetimi ilişkisi incelenmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Ağırılık yönetimi, İnsülin direnci, Polikistik over sendromu, Obezite.

Alınış / Received: 05.01.2021 Kabul / Accepted: 06.04.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 15.08.2021

#### ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine metabolic disorders in women of reproductive age and is a heterogeneous disease that is difficult to define. Its etiology is unknown. Its symptoms are hyperandrogenism, hirsutism, acne, amenorrhea, oligomenorrhea. Its prevalence varies between 6.5-8%. Polycystic ovary syndrome is associated with metabolic disorders such as obesity, insulin resistance, diabetes, and dyslipidemia. Although the prevalence of insulin resistance in PCOS varies between 50-75%, the age of onset of diabetes in these individuals is 10 years earlier than in healthy individuals. Obesity is generally seen as abdominal obesity and affects approximately 50% of women with PCOS. Insulin resistance and abdominal obesity increase the risk of metabolic disorders in PCOS. The primary treatment approach for individuals with PCOS is lifestyle intervention, including medical nutrition therapy and exercise. Although women diagnosed with PCOS have an isocaloric diet plan, they have a higher body mass index (BMI) than women without PCOS, and obesity can be seen in women with a healthy BMI according to body fat percentage assessment. Therefore, medical nutrition therapy approaches should be targeting body weight loss. As a medical nutrition therapy; An adequate and balanced diet rich in vitamin D, chromium, inositol and omega-3 fatty acids is recommended, along with limiting the consumption of sugar and refined carbohydrates, consuming low glycemic index foods, reducing saturated and trans fat intake. It is recommended to limit fat intake to 30%, with 55% of the daily energy taken from carbohydrates and 15% from proteins. In PCOS, body weight loss and maintaining the lost weight become difficult. Therefore, it is important to evaluate compliance with diet in medical nutrition treatment. In this study, it was aimed to examine the relationship between obesity and comorbid diseases, which are common in women with PCOS, and body weight management.

**Keywords:** Weight management, Insulin resistance, Polycystic ovary syndrome, Obesity.



## 1. Giriş

Doğurganlık çağındaki kadınlarda sık görülen endokrin bir bozukluk olan PKOS, hormonal ve metabolik anomalilere bağlı olarak oluşmaktadır. Bu sendromda androjen hormon yüksekliği, düzensiz menstruasyon ve insülin direnci genellikle görülmektedir. (1,2). Androjen hormon yüksekliğine bağlı olarak hirsutizm, akne, amenore, oligoamenore gibi semptomları vardır (3-5). Dünyada her 16 kadından birinde görülen PKOS, kadınlarda obezite ve hafif şişmanlık görülme oranını artırmaktadır (6,7). Obezite, bu sendromdaki kadınların %50'sini etkilemektedir (8). PKOS hastalarında ağırlık kontrolü sağlanması hastalığın semptomlarının hafiflemesi ve komorbid hastalıkların riskini azaltmada büyük önem taşımaktadır. Bununla ilişkili olarak makalenin amacı; PKOS hastalarında obezite ve komorbid hastalıkların sıklıkla görülmesi ile ilişkili olarak ağırlık yönetimi ilişkisini incelemektedir.

### Polikistik Over Sendromu

Polikistik over sendromu overlerde disfonksiyon, hiperandrojenizm, hirsutizm, akne, infertilite, alopesi ve gebelik kayıpları gibi klinik durumlardan oluşan bir sendromdur (9,10). Obezite, insülin direnci ve dislipidemi gibi metabolik bozukluklarla ilişkili olan PKOS; uzun dönemde psikososyal sorunlar, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve endometrium kanseri açısından risk oluşturmaktadır (4, 11, 12). Kapsamlı bir klinik değerlendirme, PKOS'lu tüm kadınlarda BKİ, bel çevresi, kan basıncı, serum lipit ve glukoz seviyelerinin ölçülmesini içermelidir (12). Polikistik over sendromunun etiyojisi tam olarak bilinmemektedir (13). Adiponektin gen polimorfizmi, düşük doğum ağırlığı, insülin direnci, hiperandrojenizm ve artmış adipozite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (13-16). Polikistik over sendromu tanısının konulmasında sendromu tanımlayan tek bir anomali veya tanı testi olmadığı için tanımlanması zor heterojen bir hastalıktır (7). Tanıda farklı kriterler kullanılmaktadır. 2012 National Institutes of Health (NIH) konsensusunda, 2003 Rotterdam kriterlerinin kullanımı (Tablo 1) ve fenotiplerin (Tablo 2) tanımlanması kararı verilmiştir (17).

**Tablo 1.** Polikistik over sendromu tanı kriterleri (17)

	1990 NIH	2003 Rotterdam (ESHRE*/ASRM**)	2006 AE-PCOS Society***
<b>Kriterler</b>	-Hiperandrojenizm -Oligoamonere *2 kriterin ikisinin de olması istenmektedir.	- Hiperandrojenizm - Oligoamonere - Polikistik over morfolojisi * 3 kriterinin ikisinin olması istenmektedir.	- Hiperandrojenizm - Over disfonksiyonu (Oligoamonere veya polikistik over morfolojisi veya her ikisinin olması) *2 kriterinin ikisinin de olması istenmektedir.

\*ESHRE: European Society for Human Reproduction & Embryology.

\*\*ASRM: American Society of Reproductive Medicine.

\*\*\*AE-PCOS: Androgen Excess & PCOS

Üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinopati olan PKOS, kadınları %6,5-8 oranında etkilemektedir (9). Hastalığın prevalansı ile ilgili literatürde farklı değerlendirmeler mevcuttur. Bozdağ ve ark. farklı ülkelerde PKOS prevalansının incelendiği meta-analizinde %8-13 (1), Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada %6,6 (18) ve Kite ve ark. PKOS'ta egzersiz ve tıbbi beslenme tedavisi yönetimi ile ilgili sistematik derleme ve metanalizinde ise %6-21 (16) olarak bildirilmektedir. Bir meta-analizde %6-10 arasında belirlenen PKOS prevalansının ekonomik kalkınma ile artma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (14). Polikistik over sendromu görülme oranı etnik kökenlere bağlı olarak da değişmektedir. Asyalılarda, Amerika'da yaşayan siyahi bireylerde ve İngiltere'de yaşayan bireylere göre daha az görülmektedir. Amerika'da yaşayan bireyler ile yapılan bir çalışmada, siyahi kadınlarda görülme oranı %8; beyaz ırktaki kadınlarda %4,8 olarak bildirilmiştir (7).

Polikistik over sendromunun, ailesel/genetik geçişli olduğunu düşündüren bulgular gittikçe artmaktadır (19). Androjen reseptörü, seks hormonu bağlayıcı globulin sentezi (SHBG), insülin reseptörüne ait polimorfizmler hastalığı etkilemektedir (9). Polikistik over sendromlu bir bireyin overlerinden alınan androjen üretimi yapan theca hücrelerinde CYP17A1 ekspresyonu ve artmış androjen üretimi görülmektedir (20). Pehlivanoglu ve ark. tarafından 29 PKOS'lu bireyin anne ve kız kardeşleri üzerinde yapılan çalışmada, annelerin %40'ında, kız kardeşlerin %21'inde insülin direnci, artmış BKİ, bel çevresi, trigliserit ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri gözlemlenmiştir (21).

Hipotalamik-hipofiz-over (HPO) eksenini, türlerin üreme yeterliliğinden ve hayatta kalmasından sorumlu olan senkronize ve sıkı bir şekilde düzenlenmiş bir ağıdır. Androjen yüksekliği ve yumurtlama disfonksiyonu HPO eksen işlevini bozmaktadır (20). Hipotalamik-hipofiz-over eksenini tam olgunlaşmamış olan adölesan bireyler anovulatuvar döngülere sahip olma eğilimindedir. Bu nedenle adölesan bireylerde PKOS tanısının menarştan en az 2 yıl sonrasına ertelenmesi ve tanı konulurken insülin direnci olup olmadığına dikkat edilmesi önerilmektedir (22,23). Tedavi planlamasında PKOS'lu bireylerde luteinleştirici hormon (LH), foliküler stimulan hormon (FSH), prolaktin, tiroid stimulan hormon (TSH), serbest ve bağılı testosteron seviyeleri gibi kan bulguları dikkate alınmaktadır (24).

### Polikistik Over Sendromu ve Obezite

PKOS ile obezite ve insülin direnci arasında güçlü bir ilişki vardır (7). PKOS'lu bireylerde obezite görülme oranı %30-75 arasında değişmekle birlikte ortalama %50 olarak kabul edilmektedir (8,18). İspanya, Çin, İtalya ve Amerika'da yapılan bir çalışmada, PKOS olgularının sırasıyla %20, %43, %38 ve %69 oranında obez olduğu gösterilmiştir (25).

Avusturyalı kadınlar arasında PKOS prevalansı ise %17,8 olarak bulunmuştur (26). Amerika'da yapılan başka bir çalışma PKOS'lu kadınların %40'ının obez olmadığını ancak sağlıklı BKİ aralığındaki PKOS'lu kadınların vücut yağ yüzdesi kriterlerine göre obez olduğunu bildirmiştir (9). 12-22 yaş arası 173 bireyin dahil edildiği bir çalışmada PKOS'lu bireylerin %73'ünün hafif şişman veya obez olduğu bildirilmiştir (3). Vücut ağırlığı kazanımı sıklıkla oligomenore başlangıcı ve obezitenin patogenetik bir rolünü gösteren hiperandrojenizm ile görülmektedir (23). Obezite ile ilişkili metabolik anormallikleri açıklamak için ileri sürülen teoriler, obezitenin PKOS gelişimindeki rolünü açıklamak için de kullanılabilir. İlk teori adipokin teorisi. Adipoz doku, adipokinler gibi pek çok hormonu salgılayan endokrin bir organ gibi fonksiyon göstermektedir. (18). Adipokinler santral olarak iştah ve enerji tüketimini düzenlerken, periferde insülin duyarlılığı, oksidatif kapasite ve lipid alımını etkilemektedir (27). İnsülin direnci ile ters ilişkili olan adipokin türevi adiponektin seviyelerinin PKOS'lu bireylerde sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu görülmüştür. Diğer bir adipokin türevi olan leptin, adipoz doku miktarı ile ilişkili olup obez bireylerde daha yüksektir. Hiperleptinemi, insülin direnci ile ilişkilendirilmiş ve PKOS tanılı kadınlarda doğurganlık ile ters ilişkili bulunmuştur. Başka bir adipokin olan rezistin artışı insülin direncinin gelişimi ile bağlantılı olarak kardiyovasküler hastalık gelişiminde rol oynayabilmektedir (18). İkinci bir teori ise yağ dokusu genişletilebilirlik teorisi. Bu teori, lipotoksosite ve adipoz doku artışı ile sonuçlanmakta olup yağlar karaciğer, kaslar ve pankreas gibi diğer dokularda birikmeye başlamaktadır. Lipotoksosite ise insülin direncini ve daha sonra PKOS'lu kadınlarda yaygın olarak görülen hiperandrojenizmi tetiklemektedir (18). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, kronik hiperandrojenizmin besin alımını artırdığı gözlemlenmiştir. Enerji dengesini ve vücut ağırlığını korumak için iştah ve enerji alımının modülasyonu gereklidir. Gastrointestinal sistem, enerji homeostazında önemli rol oynamaktadır. Midede grelin, ince barsakta kolesistokinin, glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) ve peptit-YY (PYY) salınımı iştah durumunu etkilemektedir. Bu hormonlar, iştah düzenleyici hormonlar olarak bilinmekte ve enerji dengesinde önemli rol oynamaktadır (13).

Polikistik over sendromu; inflamasyon, tromboz, oksidatif stres, uyku apnesi, endotel disfonksiyonu ve arteriyel sertlik gibi kardiyovasküler risk belirteçleriyle de ilişkili bulunmuştur. İnsülin direnci ve abdominal obezite PKOS'ta metabolik bozukluk gelişme riskini arttırmaktadır (28). Polikistik over sendromu hastalarının yaklaşık yarısında insülin direnci, hiperlipidemi, hipertansiyon ve artmış inflamasyonla karakterize metabolik sendrom görülmektedir (5). Polikistik over sendromunda insülin direnci prevalansı %50-75 aralığında değişmekle beraber bu bireylerde diyabet başlangıç yaşı sağlıklı bireylere göre 10 yaş daha erkendir (29). Polikistik over sendromlu bireylerde sağlıklı bireylere göre tip 2 diyabet görülme oranı 2 kat yüksek iken; BKİ değeri 30 kg/m<sup>2</sup> üzerine çıktığında bu oran 10 kat daha yüksek olmaktadır (9). Obezite, PKOS'lu kadınların insülin direncini, hiperinsülinizmi, adipokin disfonksiyonunu ve subklinik inflamasyona yatkınlığı artırmanın yanı sıra gonadotropin sekresyonunun günlük ritmini değiştirmekte ve böylece androjen fazlalığına neden olmaktadır (30).

Polikistik over sendromu tedavisinde oral kontraseptif ve metformin kullanımı yaygındır. Oral kontraseptiflerin kullanımı menstrual döngüyü düzenlemekte ve androjen fazlalığı belirtilerini azaltmaktadır. Bununla birlikte oral kontraseptiflerin kullanımının obezite, insülin direnci, dislipidemi gibi metabolik anomalileri artırıcı etki gösterebileceği bildirilmektedir (8). Metforminin ise birincil etki olarak hepatik glukoneogenezi baskıladığı, glukoz emilimini azalttığı, insülin duyarlılığını artırdığı ve periferik glukoz alımını artırdığı düşünülmektedir. Hiperinsülinemi, PKOS patogeneziinde önemli bir rol oynadığı için metformin müdahalesi PKOS'ta endokrin fonksiyonunu düzeltmek için kullanılmaktadır (13). Farklı çalışmalar ağırlık kaybı ve metformin tedavisinin, androjen seviyelerini azalttığını, hiperandrojenik belirti ve semptomları iyileştirdiğini göstermiştir. Hiperandrojenik PKOS hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada; ağırlık kaybı ve metformin tedavisinin insülin seviyelerini düşürerek

androjen konsantrasyonlarını azaltabileceğini göstermiştir (28). Yaşam tarzı müdahalelerine ek olarak metformin kullanımının etkisinin araştırıldığı çalışmalarda, metformin kullanılan grupta adipoz doku ve vücut ağırlığının daha düşük ve menstrual döngülerin daha düzenli olduğu bildirilmiştir (15,31).

### **Polikistik Over Sendromu ve Ağırlık Yönetimi**

Polikistik over sendromunda obezite veya hafif şişman prevalansı %40-60 arasında değişmektedir. Görülen obezite türü ise genellikle abdominal obezitedir (2,7). Amerikan Üreme Tıbbi Derneği (American Society for Reproductive Medicine-ASRM) 2018 kılavuzlarına göre, PKOS'un ilk basamak tedavisi; diyet tedavisi ve egzersiz dahil olmak üzere yaşam tarzı müdahalesidir (14,32). Obezitede; yağ dokusundan salınan serbest yağ asitleri ve tümör nekroz faktör (TNF)- $\alpha$  insülin direncinin patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Obezitede; interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-18 (IL-18) dahil olmak üzere diğer pro-inflamatuvar sitokinler de artış göstermektedir. Metabolik sendrom ve tip 2 diyabette olduğu gibi, plazma adiponektin seviyeleri azalırken, leptin ve rezistin artmaktadır (7). Bu nedenle, PKOS'ta tıbbi beslenme tedavisi ile ağırlık kaybı, kan glukozunun dengelenmesi, insülin direncinin düşürülmesi ve androjen düzeylerinin ayarlanması hedeflenmelidir (33).

Epidemiyolojik çalışmalar ve klinik deneyler, düşük dereceli kronik inflamasyonla ilişkili karbonhidrat tüketimi olmak üzere, PKOS patogeneğinde rol oynayan bir dizi potansiyel diyet kaynaklı anti-inflamatuvar ve pro-inflamatuvar bileşen tanımlamıştır. Hiperinsülinemi, hiperandrojenizm ve düşük dereceli inflamasyon ile birlikte sağlıklı bir beslenme planı, PKOS patofizyolojisi ile ilişkili metabolik risk faktörlerinin anahtar bileşeni olarak görülmelidir. Abdominal yağlanmanın yanı sıra PKOS ilişkili metabolik ve over disfonksiyonunun besin kaynaklı oksidatif stres ve inflamasyon ile artabileceği düşünülmektedir. Karbonhidratların inflamatuvar etkileri besinlerin glikemik indeks(Gİ), glikemik yük ve farklı gıdalardaki karbonhidrata postprandiyal kan glukoz yanıtını ölçen bir indeks ile ilişkilendirilmektedir (34). Douglas ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 16 gün düşük karbonhidratlı bir diyetin (toplam enerjinin%43'ü) açlık insülin konsantrasyonlarında önemli azalmalara neden olabileceğini ve bu durumun zamanla PKOS'lu kadınların üreme ve endokrin sonuçlar üzerine yararlı olabileceği gösterilmiştir (35). Bu nedenle tıbbi beslenme tedavisinin temelini, Gİ yüksek karbonhidratların azaltılarak, Gİ düşük karbonhidratların artırılması oluşturmaktadır. Hastalığın düzeyine bağlı olarak özellikle obez PKOS'lu bireylerde enerjinin %40'ını karşılayacak şekilde Gİ düşük karbonhidratlara yer verilmelidir. Besinlerin Gİ düşük olması, insülin direncinin azaltılmasında, dolayısıyla tokluk hissinin oluşmasında önemli rol oynamaktadır (36).

Omega-3 yağ asitleri, PKOS ile ilişkili komplikasyonları gidermede umut verici bir ajandır. Glisemik ve hormonal homeostaz, anti-obezite ve anti-inflamatuvar etkiler, adipokin üretiminin düzenlenmesi ve endotel fonksiyonunun iyileştirilmesi dahil olmak üzere, omega-3 yağ asitlerinin PKOS'lu kadınlar üzerinde faydalı etkilerini gösterebileceği birçok mekanizma mevcuttur. PKOS'lu hastalarda omega-3 takviyelerinin etkisini araştıran çalışmalar, insülin direnci, dislipidemi, hiperandrojenizm ve metabolik göstergelerin düzenlenmesi dahil olmak üzere çok sayıda komplikasyon ve komorbiditede bir iyileşme bildirilmektedir (37). Sadeghi ve ark. tarafından yapılan üç randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde PKOS'lu kadınlarda 6-8 hafta süre ile 1,2-3,6 g omega-3 takviyesinin, kontrol gruplarına göre insülin direncinde azalmayı sağladığı gözlemlenmiştir (38). Polikistik over sendromlu kadınlarda omega-3 yağ asidinin etkinliğinin değerlendirmesi amacıyla 9 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği meta-analiz çalışmasında, omega-3 takviyesinin insülin direncini iyileştirdiği, trigliserit ve total kolesterol seviyelerini azalttığını göstermiştir. Bununla birlikte, mevcut randomize kontrollü çalışmaların küçük örneklem sayısı ve kısa süre olmaları nedeniyle sınırlılıkları bildirilmektedir. Omega-3 yağ asidinin 6 aydan uzun süreli tedavisinin faydalarının açıklanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (39).

Bu bilgiler ışığında tıbbi diyet tedavisi yaklaşımı olarak; düşük kalorili, şeker ve rafine karbonhidrat alımı sınırlandırılmış, düşük Gİ besinlerden oluşan, doymuş yağ ve trans yağ içeriği azaltılmış, D vitamini, krom ve omega-3 yağ asitlerinden zengin bir beslenme modeli önerilmektedir (2). Bununla beraber, PKOS'ta ağırlık kaybı ve kaybedilen ağırlığın korunması zorlaşmaktadır (1). Polikistik over sendromlu bireylerin yeme alışkanlıkları ve yaşam kalitesinin incelendiği bir çalışmada, bireylerin ideal vücut ağırlığına ulaşmak için yeme davranışları benimsediği; ancak lezzetli yiyecekler karşısında aşırı yeme eğiliminde oldukları, stres gibi durumlara ve açlığa duyarlı oldukları saptanmıştır. İnfertilite ve vücut ağırlığı kaybı sorunu yaşayanların ise sağlıkla ilgili yaşam kalitesi puanlarının düşük olduğu gözlemlenmiştir (40). Başka bir çalışmada ise PKOS'lu kadınlarda magnezyum, demir, fosfor, retinol ve E vitamini alımlarının yüksek olduğu bildirilmiştir (33). Cutler ve ark. tarafından 87 PKOS tanılı ve 50 sağlıklı kadın ile yapılan çalışmada izokalorik ve karbonhidrat, yağ, protein alımları açısından benzer beslenmelerine rağmen PKOS'lu bireylerde daha yüksek BKİ bildirilmiştir (41). Yapılan bazı çalışmalarda ise 6 ay süre ile vücut

ağırlığında %5 azalma ile hafif vücut ağırlığı kaybının insülin direnci ve kan lipit düzeylerinde iyileşme, yumurta oluşumunun yeniden başlamasında önemli bir etkisi olduğu gösterilmiştir (7, 13, 42).

Brown ve ark. tarafından 7767 bireyin incelendiği bir çalışmada, 556 kadında PKOS tespit edilmiş ve bu bireylerin yağ ve şeker alımını azaltma, düşük GI diyeti, laksatif ilaçlar, açlık veya diüretik uygulamaları gibi yöntemler ile vücut ağırlığı yönetimi sağlamaya çalışmaya eğilimli oldukları gösterilmiştir. Bu diyet uygulamaları ile fiziksel aktivite, diyet kalitesi, protein alım yüzdesi, GI azalmalar ve yağ, doymuş yağ, lif alımında artışlar ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Buna ek olarak, alternatif vücut ağırlığı yönetimi uygulamaları diyet kalitesindeki düşüşlerle ilişkilendirilmiştir (43). Kısa süreli bir çalışmada, düşük karbonhidratlı (% 43) ve doymamış yağ asitleri bakımından zengin (% 17) diyetin etkileri, standart bir diyetle (düşük yağlı ve yüksek karbonhidrat) karşılaştırılmış ve düşük insülin seviyelerini ortaya çıkarmıştır. Fakat insülin duyarlılığında veya cinsiyet hormonlarında önemli bir değişiklik bildirilmemiştir (2). 16 hafta süre ile uygulanan düşük GI, yüksek GI, yüksek protein, düşük protein gibi farklı diyet uygulamalarının PKOS'a etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, diyet protein içeriğindeki ılımlı artış (günlük enerji alımının %17-19'u) ve GI'teki hafif azalmaların vücut ağırlığı kaybının sürdürülmesinde iyileşme sağladığı gözlemlenmiştir (44). Son yıllarda düşük (200 g/gün altı, 50-150 g/gün karbonhidrat) ve çok düşük (20-50 g/gün karbonhidrat) karbonhidratlı diyetlerin popülerliğinde artış görülmektedir (8, 45). Düşük karbonhidrat diyeti uygulamalarının vücut ağırlığı azaltıcı etkisi olduğu ve obez PKOS hastalarında infertilite tedavisini destekleyici olduğunu gösteren çalışmalar olsa da PKOS'un klinik semptomlarının iyileştirilmesi üzerindeki etkisi henüz kanıtlanamamıştır (8,14). 26 PKOS tanılı obez hasta ile enerji kısıtlı yüksek protein (%30 protein, %40 karbonhidrat, %30 yağ) ve yüksek karbonhidrat (%15 protein, %55 karbonhidrat, %30 yağ) içerikli diyet uygulanması sonucunda yüksek protein diyeti grubunda 3,7±1,9 kg, yüksek karbonhidrat grubunda 4,4±1,5 kg vücut ağırlığı kaybı gözlenmiş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (46). Benzer şekilde, yüksek protein (%30 protein ve %40 karbonhidrat) ile düşük protein (%15 protein ve %55 karbonhidrat) diyeti uygulanan hafif şişman 28 PKOS tanılı bireyde vücut ağırlığında düşük protein grubunda 6,9±0,8 kg ve yüksek protein grubunda 8,5±1,1 kg kayıp görülmüş olup; iki grup arasında vücut ağırlığı kaybında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Diyet kompozisyonundan bağımsız olarak %7,5 ağırlık kaybı, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinde %10 artış ve insülin direncinde iyileşmeler görülmüştür (33). Mehrabani ve ark. tarafından yapılan tek kör randomize bir çalışmada, 60 PKOS'lu hafif şişman ve obez kadına geleneksel hipokalorik diyet (günlük enerji alımının %15'i proteinlerden gelen bir zayıflama diyeti) ile modifiye hipokalorik diyet (günlük enerji alımının %30'u proteinlerden gelen düşük GI'li bir zayıflama diyeti) 12 hafta süre ile uygulanmıştır. Vücut ağırlığı kaybı iki grupta benzer bulunurken, testosteron düzeyleri müdahale grubunda 1,78±0,32 ng/mL'den 1,31±0,26 ng/mL'ye ve kontrol grubunda ise 1,51±0,12 ng/mL'den 1,15±0,11 ng/mL'ye düşmüştür (p<0,001). FSH, LH ve kan lipit düzeylerinde değişiklik olmaz iken, müdahale grubunda insülin ve insülin direnci düzeyi düşüş göstermiştir (6). Panagiotakos ve ark. yaptığı çalışmada kırmızı et tüketiminin hiperglisemi, hiperinsülinemi düzeyleri ile pozitif ilişkili olduğunu saptanmıştır (47). Yüksek protein diyeti uygulamaları göz önüne alındığında dikkate alınması gereken diğer önemli nokta ise artan meyve, sebze ve diyet posası alımının kardiyovasküler hastalık, diyabet ve kansere karşı koruyucu etkileri olurken; hayvansal kaynaklı yüksek protein tüketiminin genel popülasyonda malignite riskini arttırmakta olduğudur (2).

Bir meta-analizde 327 hastayı kapsayan 8 randomize kontrollü çalışma incelenmiş ve yağ oranı %35'in altında olan düşük karbonhidratlı diyetlerin (%45'ten az karbonhidrat oranı) daha olumlu etkileri olduğu; BKİ, insülin direnci, FSH ve SHGB düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşürdüğü gözlemlenmiştir (14). NIH kriterlerine göre PKOS tanılı, BKİ değeri 25-45 kg/m<sup>2</sup> arasında olan 20-45 yaş arası bireyler ile yapılan bir çalışmada 46 g badem veya 36 g ceviz içeren 1800 kalorilik bir diyet programı 6 hafta süre ile uygulanmış ve ağırlıkta istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olmamıştır. Ceviz tüketimi insülin duyarlılığını artırırken, glukoz intolerans testlerinde farklılık görülmemiştir. Hem ceviz hem badem tüketimi ile adiponektin ve leptin düzeylerinde artış sağlandığı gözlemlenirken, SHGB oranı ceviz tüketimi ile %12,5 ve badem tüketimi ile %16 oranında artmıştır. Buna ek olarak, LDL kolesterol düzeyi ceviz tüketimi ile %6, badem tüketimi ile %10 azalmıştır (5).

Yeterli ve dengeli besin öğeleri alımı PKOS hastalarında vücut ağırlığı yönetiminde oldukça önemlidir. D vitamininin biyolojik olarak aktif formu olan 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D, insülin direncine aracılık edebilen pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılayarak insülin sentezini artırabilmektedir. Polikistik over sendromunda insülin direnci ve hiperinsülinemi overde androjen sentezini arttırmakta ve SHBG düzeyini azaltmaktadır. Obezite ise D vitamininin biyoyararlanımını azaltmakta ve hiperandrojenizm, hirsutizm, infertilite gibi bazı PKOS bulgularının görülme riskini arttırmaktadır (48).

**Tablo 2.** PKOS Fenotipleri (17)

Fenotip	Semptomlar	Genel İsimlendirme
Fenotip A	<ul style="list-style-type: none"><li>• Oligoamonere</li><li>• Polikistik over morfolojisi</li><li>• Hiperandrojenizm</li></ul>	Klasik PKOS
Fenotip B	<ul style="list-style-type: none"><li>• Oligoamonere</li><li>• Hiperandrojenizm</li></ul>	Klasik PKOS
Fenotip C	<ul style="list-style-type: none"><li>• Polikistik over morfolojisi</li><li>• Hiperandrojenizm</li></ul>	Ovulatuvar PKOS
Fenotip D	<ul style="list-style-type: none"><li>• Oligoamonere</li><li>• Polikistik over morfolojisi</li></ul>	Non-hiperandrojenik PKOS

Polikistik over sendromlu infertilite sorunu yaşayan kadınlarda D vitamini düzeylerini ve D vitamini takviyesinin infertilite üzerine etkisini saptamak amacıyla yapılan bir çalışmada, PKOS hastalarının %83'ünde D vitamini eksikliği görülürken, %35'inde ciddi derecede eksiklik saptanmış olup serum 25-OH-vitamin D düzeyleri ortalama  $13,38 \pm 6,48$  ng/mL olarak bildirilmiştir. 50 kişilik bir gruba yalnızca metformin tedavisi ve 50 kişilik bir gruba ise metformin tedavisine ek olarak 6 ay boyunca 100 mg/gün kalsiyum ve 100000 IU/ay D vitamini takviye edilmiştir. Kalsiyum ve D vitamini takviyesi alan PKOS hastalarının %74'ünde D vitamini eksikliğinin düzeltildiği ve BKİ'nin yaklaşık 1 birim kadar anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, PKOS'lu infertil kadınlarda kalsiyum ve D vitamini takviyesinin vücut ağırlığı kaybı, folikül olgunlaşması, menstrüasyon döngüsü düzenliliği ve hiperandrojenizmin gelişmesi üzerine olumlu etkileri olduğu gözlemlenmiştir (28).

İnositol, insülin sinyal iletiminde rolü olan bir besin takviyesi olarak kullanılabilir. İnositolün PKOS'un metabolik ve biyokimyasal bileşenlerini değiştirmedeki rolü hakkında sınırlı kanıtlar mevcut olmasına rağmen menstrual döngü ve yumurtlamayı iyileştirilebileceği düşünülmektedir (22). Le Donne ve ark. tarafından yapılan çalışmada 43 hafif şişman veya obez PKOS tanılı kadın randomize olarak 3 gruba ayrılmış ve 6 ay boyunca takip edilmiştir. 1. gruba yalnızca 1200 kalorilik diyet, 2. gruba diyet ile birlikte 400 mcg/gün folik asit ve 4 g miyo-inositol, 3. gruba ise diyet ve 400 mcg/gün folik asit takviyesine ek olarak 1,1 g miyo-inositol ve 27,6 mg D-kiroinositol verilmiştir. Diyet ve folik asit takviyesine ek olarak 1,1 g miyo-inositol ve 27,6 mg D-kiroinositol verilen grupta ağırlık kaybı ve yağsız kütle artmış, adipoz doku ise azalmıştır (49).

Glikoz ve lipid metabolizması üzerindeki etki mekanizmaları tam olarak belirlenmemiş olan kromun eksikliğinin insülin direnci ve diyabet ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Kromun, insülin reseptörlerinin sayısını ve insülin bağlanmasını arttırdığı öne sürülmüştür. Krom, insülin reseptörü- $\beta$  kinaz aktivitesini, insülin sinyali veren p13-kinaz ve Akt'nin aşağı akış efektörlerinin aktivitesini ve hücre yüzeyine Glut-4 translokasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Krom takviyesinin insülin duyarlılığını artırarak yumurtalık hormonları ve androjen seviyelerini etkileyebileceği görülmektedir (50). Randomize kontrollü çift kör bir çalışmada 8 hafta boyunca krom pikolinat desteği verilmesinin PKOS'lu kadınlarda serum insülin ve insülin direnci düzeyini düşürdüğü, insülin duyarlılığını arttırdığı görülmüştür. Buna ek olarak, krom pikolinat desteği ile kan lipid profillerinde iyileşme olduğu gözlemlenmiştir (51). Ashoush ve ark. tarafından gerçekleştirilen çift-kör randomize kontrollü çalışmada 6 ay süre ile müdahale grubuna (n=50) 1000  $\mu$ g krom pikolinat ve kontrol grubuna (n=50) plasebo kapsül desteği uygulanmıştır. Krom pikolinat desteği, insülin direncini azaltmak ve yumurtlamayı uyarmak için PKOS'ta faydalı bulunmuştur(52).



Yaşlanma, sigara ve alkol tüketimi, yüksek kafein alımı, stres ve çevresel kirlenimler gibi pek çok faktör doğurganlığı etkilemektedir(53). Genel popülasyonda kafein tüketimi ile infertilite arasındaki ilişki net değildir (54). Kafein, hormon düzeylerine değiştirerek korpus luteum fonksiyonunu ve ovülasyonu etkilemektedir. Kafein alımı doğurganlığın azalması için bir risk faktörü olarak görülmektedir. Bu nedenle, PKOS'lu bireylerde günde 500 mg'dan fazla kafein alımı infertilite riskini arttırdığı bildirilmektedir (2). Ancak kafein alımı ve infertilite ilişkisinin incelendiği kontrollü klinik çalışmaların sistematik derlemesi düşük ( $\leq 100$  mg/gün), orta ( $\geq 200$  mg/gün) ve yüksek ( $\geq 400$  mg/gün) dozda kafein alımının infertilite riskini artırmadığını gösteren düşük kaliteli kanıtlar sunmaktadır (54). 20-29 yaş arası 11088 kadından oluşan popülasyon tabanlı bir kohort çalışmasında gebelik öncesi günlük farklı oranlarda (günde 75 mg altı, 75-300 mg, 301-500 mg, 501-900 mg, 900 mg üstü) kafein alımı ile spontan düşük arasındaki ilişki incelenmiş olup; hamilelikten önce yüksek miktarda kafein alımı, spontan düşük riskinde artışla ilişkili bulunmuştur (55). Adenosin, adrenerjik, kolinerjik, GABA veya serotonin reseptörü ile etkileşime girerek merkezi sinir sistemine etki eden kafeinin diyetle maruziyetinin teratojenik olmadığı ancak artmış spontan düşük ve fetal büyüme geriliği riskinden sorumlu olduğu bildirilmektedir (56).

## 2. Sonuç

Yaygın endokrin bir bozukluk olan PKOS görülme oranı gün geçtikçe artmaktadır. Polikistik over sendromunun kardiyovasküler hastalıklar, insülin direnci, diyabet, obezite gibi hastalıklar ile ilişkili olduğu da düşünüldüğünde, hastalığın tedavisi oldukça önem taşımaktadır. Doğurganlık çağındaki kadınlara medikal tedavinin yanı sıra vücut ağırlığı kaybı ve verilen vücut ağırlığının korunması önerilmektedir. Polikistik over sendromlu kadınlarda 6 ay süre ile ılımlı vücut ağırlığı kaybı (%5) sağlandığında bile kronik hastalık risklerinde azalmalar görülmektedir. Polikistik over sendromu tıbbi beslenme tedavisinde düşük kalorili, şeker ve rafine karbonhidrat alımı sınırlandırılmış, düşük GI'li besinlerden oluşan, doymuş yağ ve trans yağ içeriği azaltılmış, D vitamini, krom ve omega-3 yağ asitlerinden zengin bir beslenme modeli önerilmektedir. PKOS'lu bireylerde günlük alınan enerjinin %55'inin karbonhidrat, %15'inin proteinden sağlanması, yağdan gelen enerjinin ise %30 ile sınırlandırılması ve düzenli fiziksel aktivite (150 dk/hafta) yapılması önerilmektedir. Tüm bu veriler ele alındığında, PKOS tedavisinde vücut ağırlığı yönetiminin sağlanması ve korunması için önemli bir basamak olan tıbbi beslenme tedavisinin iyi planlanması gerekmektedir.

## Kaynakça

- [1] Lim S, Smith CA, Costello MF, MacMillan F, Moran L, EE C. Barriers and facilitators to weight management in overweight and obese women living in Australia with PCOS: a qualitative study. *BMC Endocr Disord.* 2019; 19: 106.
- [2] Faghfoori Z, Fazelian S, Shadnoush M, Goodarzi R. Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. *Diabetes Metab Syndr.* 2017; 11: 429-32.
- [3] Baer TE, Milliren AC, Walls C, DiVasta AD. Clinical variability in cardiovascular disease risk factor screening and management in adolescent and young adult women with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015; 28(5);317-23.
- [4] Ecklund LC, Usadi RS. Endocrine and Reproductive Effects of Polycystic ovarian syndrome. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2015; 42(1): 55-65.
- [5] Kalgaonkar S, Almario RU, Gurusinghe D, Garamendi EM, Buchan W, Kim K et al. Differential effects of walnuts vs almonds on improving metabolic and endocrine parameters in PCOS. *Euro J Clin Nutrition.* 2011; 65: 386-93.
- [6] Mehrabani HH, Salehpour S, Amiri Z, Farahani SJ, Meyer BJ, Tahbaz F. Beneficial effects of a high-protein, low glycemic load hypocaloric diet in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled intervention study. *J Am Coll Nutr.* 2012; 31(2):117-25.
- [7] Farshchi H, Rane A, Love A, Kennedy RL. Diet and nutrition in polycystic ovary syndrome(PCOS):Pointers for nutritional management. *J Obstet Gynaecol.* 2007; 27(8): 762-73.
- [8] Rollyn M, Ornstein MD, Nancy M, Copperman MS, Marc S, Jacobson MD. Effect of weight Loss on menstrual function in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011; 24: 161-65.
- [9] Pedersen SD. Metabolic complications of obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013; 27: 179-93.
- [10] Kadioğlu M, Kızılkaya N. Polikistik Over Sendromu ve Hemşirelik Yaklaşımı. *F.N. Hem. Derg.* 2013; 21(3): 187-97.

- [11] Keskin H, Timur Ö, Kaya Y, Utlu M, Yıldız F, Ademoğlu E ve ark. Polikistik over sendromlu hastalarda artmış ürik asit düzeyleri ve klinik ile ilişkisi. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*. 2016; 7(2): 34-8.
- [12] Bozdag G, Yıldız BO. Interventions for the metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Steroids*. 2013; 78: 777-81.
- [13] Ma J, Lin TC, Liu W. Gastrointestinal hormones and polycystic ovary syndrome. *Endocrine*. 2014; 47: 668-78.
- [14] Zhang X, Zheng Y, Guo Y, Lai Z. The effect of low carbohydrate diet on polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol* 2019.
- [15] Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2016; 22(3): 408-9.
- [16] Kite C, Lahart IM, Afzai I, Brown JE, Broom DR, Randeva H et al. Exercise, or exercise and diet for the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2019; 8: 51.
- [17] Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol*. 2018;132(2): 321-35.
- [18] Kahal H, Atkin SL, Sathyapalan T. Pharmacological Treatment of Obesity in patients with polycystic ovary syndrome. *J Obes*. 2011.
- [19] Arusoğlu G, Sökülmez Kaya P. Polikistik Over Sendromu: Uzun Dönem Sağlık Riskleri ve Yaşam Tarzı Değişikliğinin Etkileri. *Türkiye Klinikleri J Health Sci* 2016;1(1): 55-67.
- [20] Witchel SF, Oberfiel SE, Peria AS. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation and Treatment with Emphasis on Adolescent Girls. *J Endocr Soc*. 2019; 3(8): 1545-73.
- [21] Pehlivanoglu V, Koç Bebek A, Akalın A, Süer N. Polikistik Over Sendromlu Hastaların Reprodüktif Çağdaki Anne ve Kız Kardeşlerinde Metabolik Parametrelerin Değerlendirilmesi. *J Clin Obstet Gynecol*. 2011;21(3): 148-54.
- [22] Jacob S, Balen AH. How Will the New Global Polycystic Ovary Syndrome Guideline Change Our Clinical Practice?. *Clin Med Insights Reprod Health* . 2019; 13: 1-7.
- [23] Eleftheriadou M, Stefanidis K, Lykeridou K, İliadis L, Michala L. Dietary habits in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2015; 31(4): 269-71.
- [24] Screening and Management of the Hyperandrogenic Adolescent: ACOG Committee Opinion Summary, Number 789. *Obstet Gynecol*. 2019;134(4): 888-89.
- [25] Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, Hoeger KM, Norman RJ. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the androgen excess and polycystic ovary syndrome society. *Fertil Steril* 2009; 92: 1966-82.
- [26] Ee C, Smith C, Costello M, MacMillan F, Moran L, Baylock B et al. Feasibility and acceptability of a proposed trial of acupuncture as an adjunct to lifestyle interventions for weight loss in Polycystic Ovary Syndrome: a qualitative study. *BMC Complement Altern Med*. 2018; 18(1): 298.
- [27] Motor S, Keskin MC, Dokuyucu R. Obezite ve adipokinler. *Mustafa Kemal Üniv. Tıp Derg*. 2014; 5(18): 34-45.
- [28] Firouzabadi R, Aflatoonian A, Modarresi S, Sekhavat L, Taheri SM. Therapeutic effects of calcium & vitamin D supplementation in women with PCOS. *Complement Ther Clin Pract*. 2012; 18(2):85-8.
- [29] Jiang G, Cheung LP, Zhang Y, Quan J, Goggins W, Woo J, et al. Progression of glucose intolerance and cardiometabolic risk factors over a decade in Chinese women with polycystic ovary syndrome: A case-control study. *PLoS Medicine*. 2019; 16(10).
- [30] Luque-Remirez M, Escobar-Morreale HF. Polycystic Ovary Syndrome as a paradigm for prehypertension, prediabetes and preobesity. *Curr Hypertens Rep*. 2014; 16: 500.
- [31] Glueck CJ, Aregawi D, Winiarska M, Agloria M, Luo G, Sieve L, et al. Metformin-diet ameliorates coronary heart disease risk factors and facilitates resumption of regular menses in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006; 19(6): 831-42.
- [32] Moran LJ, Noakes M, Clifton P, Buckley J, Brinkworth G, Thomson R, et al. Predictors of Lifestyle Intervention Attrition or Weight Loss Success in Women with Polycystic Ovary Syndrome Who Are Overweight or Obese. *Nutrients*. 2019; 11(3):492.
- [33] Moran LJ, Ko H, Misso M, Marsh K, Noakes M, Talbot M. Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines. *J Acad Nutr Diet*. 2013; 113(4): 520-45.
- [34] Barrea L, Marzullo P, Muscogiuri G, Di Somma C, Scacchi M, Orio F et al. Source and amount of carbohydrate in the diet and inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *Nutrition research reviews*. 2018; 31(2): 291-301.

- [35] Douglas CC, Gower BA, Darnell BE, Ovalle F, Oster RA, Azziz R. Role of diet in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006; 85; 679–688.
- [36] Lydic M. Dietary Approaches and Alternative Therapies for Polycystic Ovary Syndrome. *Current Nutrition & Food Science*. 2008; 4; 265-281.
- [37] Salek M, Clark CC, Taghizadeh M, Jafarnejad S. N-3 fatty acids as preventive and therapeutic agents in attenuating PCOS complications. *EXCLI journal*. 2019; 18; 558.
- [38] Sadeghi A, Djafarian K, Mohammadi H, Shab-Bidar S. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2017; 11(2); 157-162.
- [39] Yang K, Zeng L, Bao T, Ge J. Effectiveness of omega-3 fatty acid for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018; 16(1); 1-13.
- [40] Turner-McGrievy G, Davidson CR, Billings DL. Dietary intake, eating behaviors, and quality of life in women with polycystic ovary syndrome who are trying to conceive. *Hum Fertil (Camb)*. 2015; 18(1): 16-21.
- [41] Cutler DA, Pride SM, Cheung AP. Low intakes of dietary fiber and magnesium are associated with insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome: A cohort study. *Food Sci Nutr*. 2019; 7(4): 1426-37.
- [42] Ryan DH, Yockey SR. Weight Loss and Improvement in Comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and Over. *Curr Obes Rep*. 2017;6(2): 187-94.
- [43] Brown WJ, Moran LJ, McNaughton SA, Joham AE, Teede HJ. Weight management practices associated with PCOS and their relationships with diet and physical activity. *Hum Reprod*. 2017;32(3): 669-78.
- [44] Larsen TM, Dalskov SM, van Baak M, Jebb SA, Papadaki A, Pfeiffer AFH, et al. Diets with high or low protein content and glycemic index for weight-loss maintenance. *N Engl J Med*. 2010; 363(22): 2102-13.
- [45] Westman EC, Feinman RD, Mavropoulos JC, Vernon MC, Volek JS, Wortman JA, et al. Low-carbohydrate nutrition and metabolism. *Am. J. Clin. Nutr*. 2007; 86(2); 276-284.
- [46] Stamets K, Taylor DS, Kunselman A, Demers LM, Pelkman CL, Legro RS. A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004; 81(3);630–37.
- [47] Panagiotakos DB, Tzima N, Pitsavos C, Chrysohoou C, Papakonstantinou E, Zampelas A, Stefanadis C. The Relationship between Dietary Habits, Blood Glucose and Insulin Levels among People without Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes; The ATTICA Study. *Rev Diabet Stud*. 2005; 2(4); 208–215.
- [48] Baysal I, Kösele E. Polikistik Over Sendromunda D Vitamininin Rolü. *BÜSBİD*. 2017; 2(1): 15-26.
- [49] Le Donne M, Metro D, Alibrandi A, Papa M, Benvenga S. Effects of three treatment modalities (diet, myoinositol or myoinositol associated with D-chiro-inositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23(5): 2293-301.
- [50] Maleki V, Izadi A, Farsad-Naeimi A, Alizade'den M. Chromium supplementation does not improve weight loss or metabolic and hormonal variables in patients with polycystic ovary syndrome: A systematic review. *Nutrition Research*. 2018; 56; 1-10.
- [51] Asemi Z, Jamilian M. Chromium supplementation and the effects on metabolic status in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Nutr Metab* 2015; 67(1): 42-8.
- [52] Ashoush S, Abou-Gamrah A, Bayoumy H, Othman N. Chromium picolinate reduces insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016; 42(3); 279-85.
- [53] Silvestris E, Lovero D, Palmirotta R. Nutrition and Female Infertility: An Interdependent Correlation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10; 346.
- [54] Bu FL, Feng X, Yang XY, Ren J, Cao HJ. Relationship between caffeine intake and infertility: a systematic review of controlled clinical studies. *BMC Womens Health*. 2020; 20(1);125.
- [55] IS Tolstrup, SK Kjaer, C Munk, LB Madsen, B Ottesen, T Bergholt, et al. Does caffeine and alcohol intake before pregnancy predict the occurrence of spontaneous abortion? *Hum Reprod*. 2003; 18(12);2704-10.
- [56] Brent RL, Christian MS, Diener RM. Evaluation of Reproductive and Developmental Risks of Caffeine. *Birth Defects Research*. 2011; 92;152-187.

## Endodontik Tıp: Sistemik Hastalıkların Pulpal ve Periapikal Dokular ile İlişkisi

### Endodontic Medicine: The Relation of Systemic Diseases with Pulpal and Periapical Tissues

Jülide OCAK<sup>1\*</sup>, Ayşe Diljin KEÇECİ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı; Isparta, Türkiye

#### Ö Z E T

Apikal periodontitis, enfekte kök kanal sisteminin periapikal dokularda meydana getirdiği kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Tedavi edilmeyen pulpitis ve kök kanal sistemi içerisinde bulunan çeşitli mikroorganizmaların kolonizasyonu, ilgili dişlerde pulpa nekrozuna ve periapikal bölgede enflamatuvar hastalık gelişimine yol açar. Apikal periodontitis lokal bir patolojik değişiklik olarak kabul edilse de, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar da dahil olmak üzere, olumsuz sistemik etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Araştırmacılar yarım yüzyıldan fazla bir süredir, lokalize bir ağız enfeksiyonu olarak apikal periodontitisin sistemik immün yanıtı bozup bozmadığını ve genel sağlık durumu tehdit edip etmediğini araştırmaktadırlar. Endodontik enfeksiyonlar ile sistemik hastalıklar arasındaki çift yönlü ilişkiyi ele alan “**Endodontik Tıp**”, literatürde oldukça yenidir ve her geçen gün daha fazla önem kazanmaktadır. Sistemik hastalıklar endodontik enfeksiyonların patogenezi etkileyebilirken, endodontik enfeksiyonun da sistemik etkileri olabileceğini gösteren çok sayıda kanıt vardır. Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, renal ve romatoid hastalıklar ve hipoöstrojenemi gibi sistemik hastalıkların pulpa ve periodonsiyumda yarattıkları değişiklikler incelenmektedir. Bu değişiklikler, periapikal bölgede daha şiddetli bir kemik rezorpsiyonu ve enflamasyonun yanı sıra sistemik hastalığın ilerlemesi şeklinde de olabilir. 1800’lerden 1950’lere kadar oral enfeksiyonun sistemik hastalıkla direkt ilişkisini savunan fokal enfeksiyon teorisi nedeniyle diş ve tonsilla gibi organların uzaklaştırılması öneriliyordu. Bu durumun daha sonra kesin bir dil ile reddedilmesine karşın, yeni çalışmalar ışığında sistemik ve pulpal ilişkinin keskin sınırlarla ayrılamayacağı anlaşılmaktadır. Bu derlemenin amacı, sistemik hastalıklar ile endodontik enfeksiyon ve kök kanal tedavisi sonuçlarının arasındaki çift taraflı ilişkiyi ortaya koyan en güncel literatürü analiz etmek ve bu bağlantıların sistemik sağlık durumu ile endodontik tedavi sonuçlarına nasıl etki edebileceğini belirlemektir.

**Anahtar Kelimeler:** Endodontik tıp, sistemik hastalıklar, apikal periodontitis, kök kanal tedavisi.

Alınış / Received: 24.03.2021 Kabul / Accepted: 06.08.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 15.08.2021

#### ABSTRACT

Apical periodontitis is a chronic infection that occurs in the periapical tissues within the root canal system. Untreated pulpitis and colonization of various microorganisms in the root canal system can lead to pulpal necrosis and inflammatory disease in the periapical region of the involved teeth. Although apical periodontitis is generally considered a local pathological change, numerous studies have attempted to evaluate whether it is associated with the development of adverse systemic health conditions, including diabetes and cardiovascular disease. For more than half a century, studies have been investigating whether apical periodontitis, as a localized oral infection, impairs the systemic immune response and threatens general health.

“Endodontic Medicine”, which deals with the bidirectional relationship between endodontic infections and systemic diseases, is quite new in the literature and is gaining more and more importance day by day. While systemic diseases may affect the pathogenesis of endodontic infections, there is ample evidence that endodontic infection may also have systemic effects. The changes in the pulp and periodontium caused by systemic diseases such as diabetes, cardiovascular diseases, renal and rheumatoid diseases and hypoestrogenemia have been examined. These changes may be in the form of more severe bone resorption and inflammation in the periapical region, as well as progression of systemic disease. From the 1800s to the 1950s, it was recommended to remove organs such as teeth and tonsils due to the focal infection theory, which advocated a direct relationship between oral infection and systemic disease. Although this situation was rejected outright later, it has been understood that the systemic and pulpal relationship cannot be separated with sharp boundaries in the light of new studies. The purpose of this review was to analyze the most recent literature revealing the bilateral relationship between systemic diseases and endodontic infection and root canal treatment outcomes, and to determine how these links may affect systemic health status and endodontic treatment outcomes.

**Keywords:** Endodontic medicine, systemic diseases, apical periodontitis, root canal treatment.



## 1. Giriş

Oral enfeksiyonlar ile sistemik hastalıklar arasındaki ilişkiyi hedef alan **Endodontik Tıp** kavramı, neredeyse milattan dördüzyıl öncesine dayanmaktadır. O dönemde Hipokrat, ağızda odontojenik enfeksiyon kaynağı olarak görülen şüpheli dişlerin çekilmesinden sonra romatoid artrit bulgularının gerilediğini bildirmiştir (1). 1891 yılında Miller, odontojenik olmayan enfeksiyonlar da dahil olmak üzere, birçok sistemik hastalığın oral mikroorganizma varlığından kaynaklandığını açıklamış ve ilgili dişlerin çekilmesinden ziyade enfekte kök kanallarının tedavi edilmesini önermiştir (1). Öte yandan İngiliz cerrah William Hunter, meydana gelen oral enfeksiyon ve oral sepsis olgularını kolit, anemi ve gastrit gibi birçok hastalığın gelişiminden sorumlu tutarak, operatif diş hekimliğini eleştirmiştir. İnsanların endodonti bilimini sorgulamaya başladığı o dönemlerde, enfeksiyon odağı oluşturmamak adına pulpası vital olmayan tüm dişlerin çekildiğinden ve milyonlarca bademcik ve adenoidin cerrahi olarak çıkartıldığından bahsedilmektedir (1). Yakın zamanlarda Chicago’da bulunan Frank Billings, tonsillektomi ve diş çekimleri neticesinde uzak doku enfeksiyonlarının iyileştiğini iddia etmiştir (1). Hunter’ın ortaya attığı oral sepsis terimi, bundan sonra “fokal enfeksiyon” adı altında anılmaya başlamıştır (1).

Bugünkü bilgiler ışığında endodontik tedavinin nihai amacının, kök kanalında enfeksiyon gelişmesinin önüne geçerek, apikal periodontitis oluşumunu önlemek veya ortadan kaldırmak olduğu söylenebilir. Kök kanal sistemi periradiküler enfeksiyonların yanı sıra, sistemik hastalıkların prognozunu etkileyen veya oluşumuna sebep olan bazı mikrobiyal toplulukları içinde barındıran bir rezervuar görevi görebilmektedir. Son çalışmalara göre bazı sistemik durumların da endodontik patobiyolojiyi değiştirecek önemli etkilere sahip olduğu sonucuna varılmıştır (2-6). Birçok çalışma, periodontal hastalık ile sistemik durum ve hastalıklar arasındaki ilişkiyi yeniden gündeme taşımıştır (7-10). Aradaki bağlantıyı yakından incelemek üzere çalışan periodontal tıp, periodontal patojenlerin etiyopatolojik anlamda önemli rol oynadıklarını bilimsel olarak kanıtlamış olsa da, kronik sistemik hastalıkların multifaktöriyel doğası ile doğrudan bir sebep-sonuç ilişkisi kuramamıştır (8). Apikal periodontitis ile periodontal hastalıklar, etki gösterdikleri dokular açısından, etiyoloji ve patogenezi mekanizmaları farklı olsa dahi fizyopatolojik olarak önemli benzerliklere sahiptir (11). Her ikisi de gram negatif anaerobik bakteri ağırlıklı, büyük bir mikrobiyotayı paylaşan, kronik ve polimikrobiyal enfeksiyonlardır (11). Periodontal hastalıklar ile ilişkisi kanıtlanmış sistemik bozuklukların, benzer şekilde apikal periodontitis ile ilişkili olduğunu varsayarak “periodontal tıp” ile aynı yolu izleyen “endodontik tıp” terimi geliştirilmiştir (11,12).

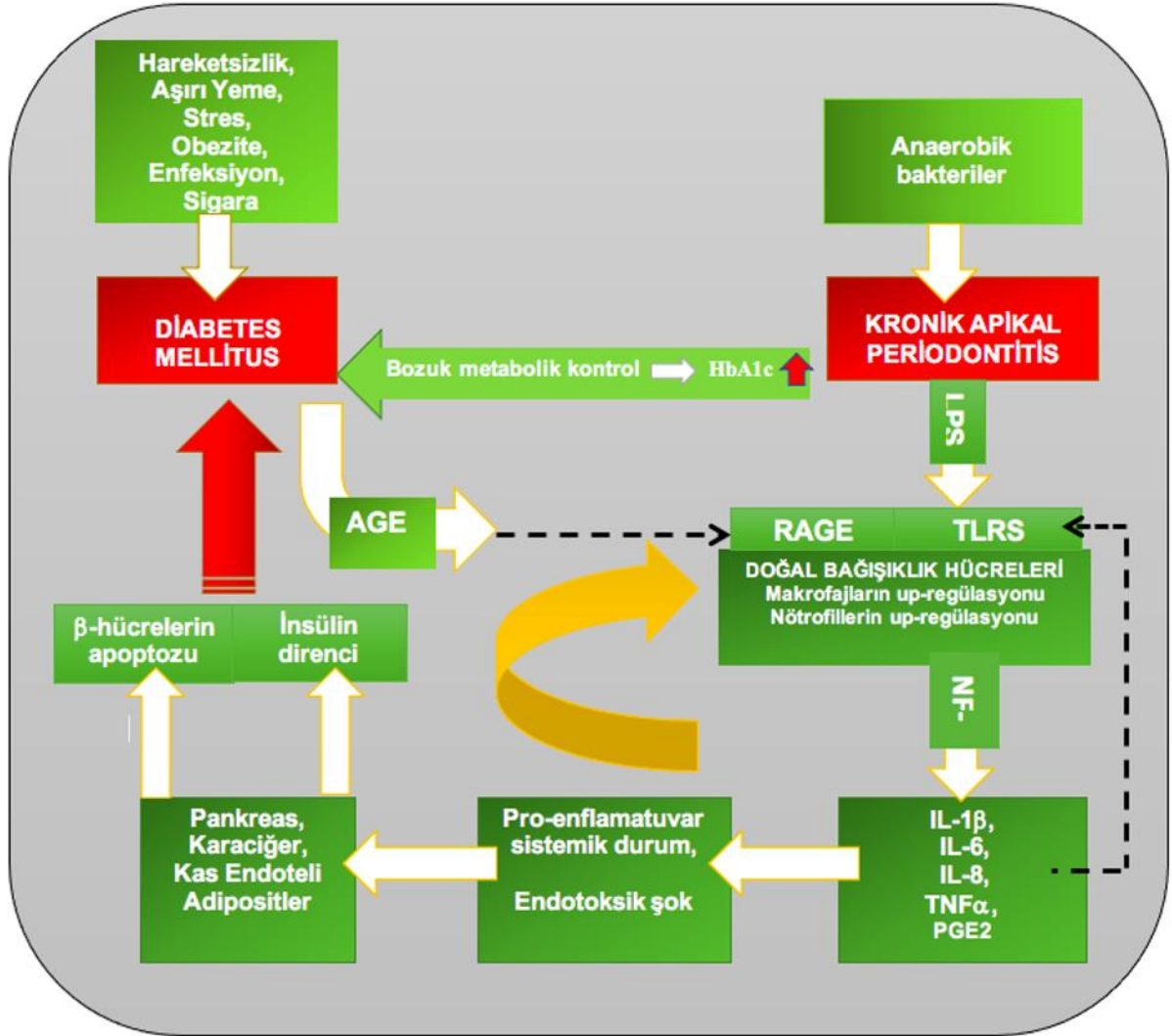
Bu derlemenin amacı, sağlık ve hastalık durumundaki pulpa ve periapikal dokular ile sistemik durum arasındaki çift yönlü ilişkiyi tartışmaktır. Pulpa ve periapikal hastalıkların sistemik sağlığa etki etmelerinin yanı sıra, sistemik hastalıkların da pulpa ve periapikal dokular üzerinde etkileri bulunmaktadır (12).

### Diabetes Mellitus (Diyabet)

Diabetes mellitus (diyabet) insülin yapımı, salımı ya da insülin etkisinde bir bozukluk nedeniyle ortaya çıkan, hiperglisemi ile karakterize başlıca karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasını etkileyen kronik bir hastalıktır. Diyabetin apikal periodontitis patogenezi üzerindeki etkisini tanımlayan ilk makalede, Kohsaka ve ark. diyabetik sıçanlarda, periapikal bölgedeki periodontal ligament enflamasyonu ile birlikte kök ve alveoler kemik rezorpsiyonunun daha şiddetli seyrettiğini göstermiştir (13). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, periapikal bölgedeki lezyonların diyabetik sıçanlarda daha büyük olduğu izlenmiştir. Diyabetik sıçanlar ile normoglisemik kontrol grupları arasındaki iltihaplanma ve periapikal kemik kaybının şiddetini karşılaştıran diğer hayvan çalışmalarında da benzer sonuçlar rapor edilmiştir (14).

Gupta ve ark. (2020), diabetes mellitus ile kök kanal tedavili dişlerdeki periapikal lezyon prevalansı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla, diyabetik ve diyabetik olmayan hastalardan alınan kök kanal tedavisi sonuçlarını, radyolüsent periapikal lezyonların varlığı açısından karşılaştırarak, mevcut klinik literatürü analiz etmiştir. Bu konuyla ilgili sınırlı prospektif klinik çalışma bulunmasına rağmen, havuzdaki veriler, diyabetikler ile kök kanal tedavili dişlerdeki periapikal radyolüseni varlığı arasında güçlü bir bağlantı olduğunu ortaya koymuştur (15).

**Şekil 1:** Periapikal Durum ile Diyabet İlişkisi; Kronik periapikal enflamasyon doğal bağışıklık sisteminin geniş kapsamlı aktivasyonunu içermektedir. Apikal periodontitis etkeni olarak bilinen gram negatif anaerobik bakterilerden köken almış lipopolisakkarit (LPS), immün hücrelerde bulunan spesifik reseptörlere bağlanarak intraselüler yolları aktive eder. Bunlardan özellikle transkripsiyon faktörü NF- $\kappa$ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), pro-enflamatuvar sitokin seviyelerini artırarak diyabet hastalarında görülen pro-enflamatuvar sistemik durumu etkiler. İmmün hücreler, endotel hücreleri, yağ hücrelerinde (adipositlerde), pankreas, karaciğer ve kas hücrelerinde gerçekleşen bu enflamatuvar yolların aktivasyonu toplam insülin direncinde artışa neden olarak, hem Tip 2 diyabet hastası olup hem de kronik apikal periodontitise sahip kişilerde metabolik kontrolü değiştirir. AGE (*Advanced glycation end products*)'ler makrofajlar üzerindeki RAGE (*Receptor for AGE*) reseptörlerine bağlanarak ayrıca NF- $\kappa$ B aktive etmekte ve vüköz döngüyü sonlandırır (3).



Aydın ve ark. (2021) kök kanal tedavisi öncesi enfeksiyon sonucu hasar gören periapikal kemik trabekülasyonundaki kantitatif değişimi tip 2 diyabet hastalarında fraktal analiz kullanarak değerlendirmişler, kanal tedavisi sonrası fraktal boyut artışının tip 2 DM hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (16).

İnsan çalışmalarında diyabetin apikal periodontitis ile ilişkisi apikal periodontitis sıklığı, kök kanal tedavisi sıklığı ve kök kanal tedavisi başarısı olmak üzere üç temel endodontik değişken altında incelenmiştir. Kök kanal tedavisi başarısı, lezyonlu veya lezyonsuz kök kanal tedavili dişlerin oranı veya kanal tedavisinden sonra yapılan çekimlerin oranı hesaplanarak belirlenmiştir (17-20).

Birçok insan çalışması apikal periodontitis prevalansı ile diyabet arasındaki korelasyonu incelemiştir (Şekil 1). Segura-Egea ve ark. 38 diyabetik ve 32 normoglisemik hastanın kayıtlarını kullanarak yaptıkları retrospektif bir çalışmada, diyabet grubunun %81,23'ünde, kontrol grubunun ise %58'inde en az bir dişte olmak üzere apikal periodontitis varlığını tespit etmişlerdir (17). Araştırmacılar, tip 2 diyabetin artmış apikal periodontitis prevalansı ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu savunmuştur. Daha sonra, López-López ve ark., 50 diyabetik ve 50 normoglisemik hastanın radyografik değerlendirmesi ile kesitsel bir çalışma gerçekleştirmiş; bunun sonucunda diyabetik hastaların %74'ünde, normoglisemik hastaların ise yalnızca %42'sinde, bir veya daha fazla dişte apikal periodontitis varlığına rastladıklarını bildirmişlerdir (18). Ayrıca, Dinç (2016), tedavi edilmemiş apikal periodontitis prevalansının kontrolsüz (H<sub>g</sub>A<sub>1c</sub>≥6) tip 2 diyabet hastalarında anlamlı oranda daha fazla olduğunu göstermiştir (19). Buna göre diyabet, primer endodontik enfeksiyona yatkınlığı artırarak, apikal periodontitis patogeneğinde modifiye edici bir rol oynamaktadır. Diabetes mellitus hastalarında artmış apikal periodontitis prevalansı ile birlikte persiste kronik apikal periodontitis prevalansının da artmış olduğu gösterilmiştir (19, 20). Taç (2008), diyabetik hastalardan izole edilen kök kanal florası kültür ve PCR yöntemleriyle incelenmiş; apikal periodontitisli dişlerde diyabetin kontrol düzeyi (H<sub>g</sub>A<sub>1c</sub>) azaldıkça Gram pozitif mikroorganizmaların sayısının anlamlı düzeyde arttığı, nekrotik dişlerde ise dişlerde ise diyabetin kontrol düzeyi azaldıkça Gram negatif mikroorganizmaların anlamlı düzeyde arttığı bildirilmiştir. Yine diyabetli bireylerde sağlıklı bireylerden anlamlı düzeyde fazla mantar türü izole edilmiştir (20).

Apikal periodontitis sıklığının yanı sıra, diyabetik ve kontrol grubundaki deneklerin kök kanal tedavisi sıklığı da incelendiğinde anlamlı bir fark olmadığını ortaya koyan çalışmaların (17, 21) aksine, diyabet hastalarındaki artmış kök kanal tedavisi sıklığını rapor eden çalışmalar da dikkat çekmektedir (18, 19).

Diyabet ayrıca endodontik başarının anlamlı derecede azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (22). Kök kanal tedavisinden sonraki persiste apikal periodontitis sıklığı tip 2 diyabet hastası olan erkeklerde daha fazla bulunmuştur (23). Özellikle de glisemik kontrolü zayıf bireylerin endodontik başarısızlık ile ilişkilendirilmesine karşın bazı araştırmacılar tarafından bu ilişkiyi kanıtlayabilecek kadar yeterli sayıda literatürün bulunmadığı da savunulmaktadır (24). Bir sistematik inceleme ve meta-analiz raporuna göre diyabet, kök kanal tedavisi için önemli bir pre-operatif prognostik faktör olarak kabul edilmelidir (25). Diyabetik ve diyabetik olmayan hastaların postoperatif 12 aylık takibi süresince periapikal skorlamada anlamlı bir azalma gözlemlenmesine karşın, diyabetik hastalarda (%43) periapikal iyileşmenin kontrol grubuna (%80) kıyasla anlamlı ölçüde daha az olduğu görülmüştür (26).

Sarmiento ve ark. (2020), diyabetik ve normoglisemik bireylerin apikal periodontitis lezyonlarında yer alan RANK, MMP-9 ve PTHrP biyobelirteçlerin immünoekspresyonunu karşılaştırmıştır. Analiz edilen kemik rezorpsiyon medyatörlerinin, diyabetik ve normoglisemik bireylerin periapikal lezyonlarında benzer immünoekspresyona sahip olduğu bulunmuş, bu durum diyabetik hastalar tarafından idame edilen etkin glisemik kontrolün, kemik rezorpsiyonundaki artışı önlediği yönünde açıklanmıştır (27).

Fouad ve Burleson (2003) tedavi sonrası iki yıl süreyle takip ettikleri diyabetik hastalarda, insüline bağımlı diyabetiklerin artmış semptomatik periradiküler hastalıklara, geri kalan tüm diyabetiklerin de akut endodontik alevlenmelere yatkın olduklarını gözlemlemiştir (22). Endodontik-periodontal lezyonların alevlenmesi ile doğru orantılı olarak kan glikoz seviyesinin arttığını gösteren bir olgu raporunda, kombine lezyonların alevlenmesini takiben yapılan kök kanal tedavisinden sonra diyabet kontrolü için gerekli insülin miktarı, hastalık öncesi miktar ile ancak kırk gün sonra eşit hale gelebilmiştir (28).

Saghiri ve ark. (2021), tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarında döner ege kullanıldığında kaldırılan dentin miktarının diyabetik olmayan dentin örneklerine kıyasla daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Buna göre döner aletlerin dentine artan penetrasyonu ile prosedürel kazaları artabileceğine diyabetik hastalarda kanal tedavili dişlerin zayıflamasına yol açabileceği öngörülmüştür (29).

Sarmiento ve ark. (2020), diyabetik ve normoglisemik bireylerin apikal periodontitis lezyonlarında yer alan RANK, MMP-9 ve PTHrP biyobelirteçlerin immünoekspresyonunu karşılaştırmıştır. Analiz edilen kemik rezorpsiyon medyatörlerinin, diyabetik ve normoglisemik bireylerin periapikal lezyonlarında benzer immünoekspresyona sahip olduğu bulunmuş, bu durum diyabetik hastalar tarafından idame edilen etkin glisemik kontrolün, kemik rezorpsiyonundaki artışı önlediği yönünde açıklanmıştır (27).

## Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalık ile endodontik enfeksiyon arasındaki bağlantıyı büyük oranda CRP (C-Reaktif Protein) oluşturmaktadır. CRP, bir pozitif akut faz proteindir. Enflamatuvar uyarınları takiben konsantrasyonu arttığı için hem enflamasyon hem de kardiyovasküler risk belirteci olarak kullanılır (30). Apikal periodontitis veya endodontik tedavi ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi zayıf olarak nitelendiren çalışmalar dışında (31-33) hem lokal hem de sistemik enflamatuvar etkilerinin olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (34). Bununla ilgili olarak Proctor ve ark., dental pulpadaki CRP artışını CRP plazma konsantrasyonundan bağımsız, lokal bir artış olarak değerlendirmişlerdir (35). Ancak, bazı çalışmalar uzun süreli kronik apikal periodontitis lezyonların plazmatik CRP seviyelerinde hafif bir artışa neden olduktan sonra; endodontik tedavi ve periradiküler cerrahiden sonraki üçüncü ayda tekrardan düşüş izlendiğini göstermiştir (36). Bunun gibi, akut alveolar apse olgularında da başta yüksek olan sistemik CRP düzeyleri, endodontik tedaviden bir hafta sonra anlamlı derecede azalmıştır (37). CRP plazma seviyesi, IL-6 ve fibrinojen düzeyleri kronik apikal periodontitis ile olduğu gibi vücut kitle indeksi ile de ilişkili bulunmuştur (38). Bu biyobelirteçlerin uzun süre yüksek seviyede seyretmesi, kardiyovasküler bir risk ile de ilişkilendirilmektedir (38).

1986-2000 yılları arasında on binlerce sağlık çalışanını kapsayan bir çalışmada kök kanal tedavisi ile kardiyovasküler hastalıklar arasında iki veya ikiden fazla kök kanal tedavili dişe sahip erkeklerde, hiç kök kanal tedavisi yapılmamış erkeklere göre güçlü; 56 yaşından küçük erkeklerde veya sigara kullananlarda daha güçlü bir ilişki bulunmuştur. En güçlü ilişki ise hem sigara kullanan hem de iki veya ikiden fazla dişte kanal tedavisi olan kişilerde görülmüştür (39). Sonuç olarak, kardiyovasküler hastalık açısından ağızdaki kök kanal tedavili diş sayısının ve sigara kullanımının genç yaşta erkekler için birer risk faktörü olabileceği bulunmuştur (39).

Hipertansiyonun kemikte kalsiyum kaybına ve buna bağlı olarak mineral yoğunluğunda azalma gibi bazı metabolik değişikliklere yol açtığı bilinmektedir. Cosme-Silva ve ark. hipertansif sıçanlarda gri ve beyaz MTA gibi bazı kalsiyum silikat esaslı materyal kullanımının, aşırı enflamatuvar yanıt ve düşük bir mineralizasyon oranı ile sonuçlandığını gözlemlemişlerdir (33). Endodontik enfeksiyonların kardiyovasküler sistemde endotel hasarına yol açtığı ileri sürülmüş olsa da (30), endodontik parametreler ile aralarında herhangi bir ilişki olduğu kanıtlanamamıştır (11).

Messing ve ark. tarafından KCNK3 genindeki bir polimorfizme bağlı hipertansiyon ile apikal periodontitis arasında bir ilişki eğilimi bulunmuştur (40). KCNK3 geni potasyum kanal proteinlerini kodlayan bir genidir; fonksiyon kaybına yol açan mutasyonların meydana gelmesi kalıtsal ve idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon, sonrasında sağ ventrikül yetmezliği ve ölüm ile sonuçlanabilmektedir.

Jakovljevic ve ark. (2020) kardiyovasküler hastalıklar ile apikal periodontitis arasında zayıf bir ilişkinin var olduğu sonucuna varmışlardır (6). Öncesinde yapılan sistematik incelemeler, kardiyovasküler hastalıklar ve apikal periodontitisin, sigara ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (41, 42). Aynı şekilde genetik yatkınlık da, hem kardiyovasküler hastalıklar (43, 44) hem de apikal periodontitis (6, 45) gelişimi açısından bazı çalışmalar tarafından önemli bulunmuştur. Bu bağlamda, immün yanıtta rol oynayan genetik molekülleri ile alakalı polimorfizmler, kardiyovasküler hastalıklara olan yatkınlığı artırdığı gibi apikal periodontitise duyarlılığı artırabilir veya periapikal patolojinin onarımını geciktirebilir.

Lipit profili ve karotid arter intima media kalınlığı ölçümü ile apikal periodontitis ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştıran başka bir hayvan çalışması, apikal periodontitisin trigliserit düzeylerini ateroskleroz yokluğunda bile artırdığını ve karotid arter intima medaidaki kalınlık artışını etkilediğini göstermiştir. Ateroskleroz, periapikal lezyondaki enflamatuvar reaksiyonu yoğunlaştırmış ve kemik rezorpsiyonunu artırmıştır (46).

## Hamilelik

Bakteriyel enfeksiyonların yol açtığı oral enflamasyonlar, sistemik dolaşıma karışarak fötoplansental yapıya ulaşabilen bakteri ve enflamatuvar medyatörler içermektedir (47). Buna ilişkin generalize periodontitis hastası gebelerin amniyotik sıvı ve subgingival plak örneklerinde, periodontal patojenlere rastlanmıştır (48). Çalışmalar, maternal periodontal hastalık ile düşük doğum ağırlığı, erken doğum ve intrauterin gelişim geriliği arasında bir ilişki göstermiştir (48). Ayrıca, apikal periodontitis hastası anne köpeklerden doğan yavru köpeklerin beyin dokularında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek



konsantrasyonda TNF-a tespit edilmiştir (49). Yüksek TNF-a konsantrasyonu ise insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir (49).

Persiste endodontik enfeksiyona sahip bir hastadan izole edilen *Porphyromonas gingivalis*'in fare pulpasına inokülasyonunu takiben, mikroorganizmanın plasentaya translokasyonu, anne farede sistemik enflamasyon ve erken doğum gerçekleşmiştir (50). Vaka kontrol çalışmalarında erken doğum yapan annelerin %54'ünde en az bir dişte apikal periodontitis varlığı bildirilmiştir (51). Sonuç olarak, maternal apikal periodontitis prevalansının artması ile birlikte insülin direnci ile tip2 diyabet, Alzheimer ve Parkinson gibi sistemik değişiklikler ve hastalıklar meydana gelebilmektedir (52).

Şiddetli periodontitis olumsuz gebelik sonuçları açısından yeni bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (53, 54). Bu ilişki, her iki durumun da mikrobiyal enfeksiyonlar ve artan lokal ve sistemik enflamatuvar medyatör seviyeleri ile ilişkili olması ile açıklanmaktadır. Bu bağlamda, sistematik incelemelerden elde edilen tutarlı kanıtlar, periodontal sağlığın idame edilemediği hamile kadınlarda preeklampsi (55) ve erken ve/veya düşük ağırlıklı doğum riskinin yüksek olduğunu göstermektedir (56, 57).

Apikal periodontitis durumunda hamile kadınlar, periapikal enfeksiyonu olmayan kadınlara göre önemli ölçüde daha kısa bir gebelik süresi geçirmiş olmakla beraber, doğum oranı daha düşük ve neonatal uzunluk ve baş çevresi daha kısa bebekler doğurmuşlardır. Periapikal enfeksiyona sahip gebelerde erken doğum insidansı (%10,0) periapikal enfeksiyonu olmayan kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur (57, 58).

### Hipoöstrojenemi

Hayvan çalışmaları göstermiştir ki, ooferektomi işlemi ile sağlanan östrojen düşüklüğü (hipoöstrojenemi) periapikal lezyon büyüklüğünde, proenflamatuvar sitokin ve matriksmetalloproteinaz ekspresyonunda artışa neden olmaktadır (59, 60). Östrojen düşüklüğünün alveol kemiğindeki osteositlerde otofajiyi azaltarak, osteosit apoptozunu artırdığı görülmüştür (59). Hipöstrojenemik koşullar altında osteoklastogenez ve osteoklast aktivitesinin tetiklendiği, RANKL değerlerinin ve enflamatuvar hücre infiltratının arttığı rapor edilmiştir (60).

Silva ve ark. (2019), alendronatın (ALN) yumurtalıkları alınmış sıçanlarda indüklenen periapikal lezyonların gelişimi üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir (61). Ooferektominin neden olduğu hipöstrojenik durum, kemik erimesini şiddetlendirerek osteositlerin ölümünü indüklemiş ve daha büyük periapikal lezyonların oluşmasına izin vermiştir. ALN tedavisi, ooferektomize sıçanların periapikal lezyonlarında kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek, IL-6 yoluyla osteosit apoptozunu ve enflamasyonu inhibe etmiştir.

Benzer şekilde, bifosfonatlarla tedavi edilen osteoporotik hastalarda, özellikle risedronat kullanıldığında periapikal lezyon prevalansında anlamlı bir azalma görülmüştür (62).

### Romatoid Artrit

Romatoid artrit ile apikal periodontitis patobiyolojik açıdan birbirine benzeyen, bağ dokusu ve kemik yıkımı ile karakterize, kronik enflamatuvar hastalıklardır. Ek olarak, her iki hastalığın ilerlemesi, nükleer faktör kB'nin reseptör aktivatörünün aktive edilmesi üzerinden kemik rezorpsiyonunu içermektedir (63). Ayrıca periapikal lezyonlarda bulunan Immunoglobulin G romatoid faktörü ile romatoid hastalık arasında pozitif bir korelasyonun olduğu bildirilmiştir (60). Bir başka olası açıklama da romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçların romatoid artrit'li hastaları apikal periodontitis'e yatkın hale getiren immünosupresif bir etkiye sahip olmasıdır (64). İlk kez Jalali ve ark. tarafından yapılan kesitsel bir çalışmada, romatoid artrit ile periapikal lezyon prevalansı arasında bir ilişkiye rastlanmadığını, ancak romatoid artrit hastalarındaki ortalama diş sayısının sağlıklı bireylere kıyasla daha az olduğunu bildirmişlerdir (65).

Öte yandan Karataş ve ark. (2020), romatoid artrit hastalarını artan apikal periodontitis prevalansı ile önemli ölçüde ilişkili bulmuştur. Ancak periapikal lezyonlu kök kanal tedavili dişler açısından romatoid artrit ve kontrol grupları arasında anlamlı fark olmadığından, romatoid artrit kanal tedavisine verilen yanıt etkilememiştir (66).

## HIV (Akut İmmün Yetmezlik Sendromu=AIDS)

AIDS hastalığının etkeni olarak bilinen İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) pulpada ve pulpa kaynaklı periradiküler lezyonlarda kolaylıkla tespit edilebilmiştir (67). Geçmişte HIV ile enfekte hastalarda endodontik postoperatif flare-up ve semptomların görüldüğüne dair bazı raporlar endişe uyandırmış olsa da (68), Çok Etkin Antiretroviral Tedavi (Highly Active Antiretroviral Treatment-HAART) sürecinde HIV hastalarında endodontik enfeksiyonların klinik seyrinin değiştiği ve HIV enfeksiyonunun periradiküler lezyonların gelişimine ve onarımına müdahale etmediği gösterilmiştir (69).

## Orak Hücreli Anemi

Orak hücreli anemi, normal hemoglobine (HbA) ait beta-globin genindeki bir nokta mutasyonu nedeniyle ortaya çıkan, Hb molekülü (HbS) ile sonuçlanan yapısal bir hemoglobinopatidir (70). Uzun süreli hipoksemi durumlarında, HbS polimerize olur ve sonuç olarak orak şeklinde kırmızı kan hücreleri (RBC) ve artmış vasküler endotel adezyonu meydana gelir. Bu durum lokal vazokonstriksiyon ve ağrı atakları gibi sistemik komplikasyonlara neden olabilir ve bu da hayati organlara zarar verebilir (71). Diş hekimliğinde, özellikle mandibulada iskemi veya nekroza neden olarak odontojenik olmayan osteomyeliti tetikleyebilmektedir (72); endodontide ise pulpa mikrosirkülasyonunun vazooklüzyonu sonucunda, pulpitis (73) ve hatta pulpa nekrozuna yol açabilmektedir (74). Orak hücreli anemi hastalarında meydana gelen vazooklüzif ve hemolitik ataklar sırasında pulpitis ağrısının etiyolojisini tanımlayan bir iskemiye neden olmaktadır. Nekroza yatkınlık, apikal periodontitise yol açan bakteri kontaminasyonu beraberinde getirmektedir (75).

Costa ve ark. (2021) orak hücreli anemi (HbSS genotipi) hastalarında kronu sağlam (çürük, periodontal hastalık veya travma öyküsü olmayan) daimi dişlerdeki bakteri varlığını klinik, görüntüleme ve mikrobiyolojik parametreleri analiz ederek değerlendirmiştir. Prospektif klinik, görüntüleme ve mikrobiyolojik analizler, HbSS hastalarında kronu sağlam olan dişlerde meydana gelen pulpa nekrozu ile bakteri varlığının ilişkili olmadığını göstermiştir (76).

## Böbrek Taşı (Nephrolithiasis)

Pulpa taşı (dentikel) oluşumu açısından böbrek taşlarının varlığı ve pulpa üzerindeki etkileri geçtiğimiz yıllarda birçok araştırma tarafından ele alınmıştır (77). Son olarak 2019 yılında yayınlanan bir meta-analiz raporuna göre, pulpa taşı olgularında böbrek taşı insidansının neredeyse iki kat fazla olduğu ileri sürülmüştür. Bu nedenle pulpa taşları, henüz teşhisi konulmamış böbrek taşlarının habercisi olabileceği gibi, gerçek rolünün belirlenebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (78).

## 2. Sonuç

Endodontinin tıbbi yönünün, endodontik tedavinin teknolojik yanları tarafından gölgede tutulduğu söylenebilir (11). Çoğu endodonti kongrelerinin ana bölümünü teknolojik gelişmelerin oluşturması, endodonti biliminin teknik ve mekanik kısmında yapılan araştırmalara göre biyolojik kısımdaki araştırmaların gölgede kalmasına, yalnızca kök kanal tedavisi için kullanılan döner aletler, güta-perka, operasyon mikroskobu, elektronik apeks bulucu gibi araç ve gereçlerden ibaret olduğu algısına neden olmaktadır. Endodontik tıp, endodontinin biyolojik ve tıbbi yönlerini vurgulayarak, apikal periodontitis ve kök kanal tedavisi ile sistemik hastalıkların periapikal inflamasyon, periapikal iyileşme ve kök kanal tedavisi sonuçları üzerindeki etkilerinin bütüncül bir yaklaşımla incelenmesini sağlayacaktır (11,12). Bu alandaki bilimsel çalışmaların eksikliği, kronik apikal periodontitisli dişlerin ağızda tutulması ile doğabilecek riskleri ve endodontik tedavilerin hasta, doktor ve diş hekimleri için gerçek önemini ve avantajlarını maskeleyebilmektedir (12). Bu nedenle endodontik tıp, periodontal tıp ile benzer yolu izlemeli, endodontik ve sistemik hastalıklar arasındaki bağlantıyı araştırmaya devam etmelidir. Ayrıca, sistemik hastalıklar ve sigara kullanımının, pulpa-periyodonsiyum sağlığı üzerindeki etkilerinin de daha fazla araştırılması gerekmektedir.

## Kaynakça

- [1] Pallasch TJ, Wahl MJ. Focal infection: new age or ancient history? *Endodontic Topics* 2003; 4: 32–45.
- [2] Khalighinejad N, Aminoshariae MR, Aminoshariae A, et al. Association between systemic diseases and apical periodontitis. *J Endod* 2016; 42:1427-1434.
- [3] Slavina Svetlozarova. Association between Systemic Diseases and Endodontic Treatment Outcome-Review of Literature. *Adv Dent & Oral Health*. 2019; 11(5): 555821.
- [4] Laukkanen, E, Vehkalahti, MM, Kotiranta, AK. Impact of systemic diseases and tooth-based factors on outcome of root canal treatment. *Int Endod J* 2019, 52, 1417– 1426.
- [5] Nagendrababu, V, Segura-Egea, JJ, Fouad, AF, et al. Association between diabetes and the outcome of root canal treatment in adults: an umbrella review. *Int Endod J* 2020, 53, 455– 466.
- [6] Jakovljevic A, Duncan HF, Nagendrababu V, et al. Association between cardiovascular diseases and apical periodontitis: an umbrella review. *Int Endod J* 2020, 53, 1374– 1386.
- [7] Lim G, Janu U, Chiou LL, et al. Periodontal Health and Systemic Conditions. *Dent J (Basel)* 2020, 8(4):130.
- [8] Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J. Periodontol.* 2018, 89 (Suppl. 1), S237–S248.
- [9] Komine-Aizawa S, Aizawa S, Hayakawa S. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019, 45, 5–12.
- [10] Seymour RA. Is gum disease killing your patient? *British Dental Journal* 2009, 206:551–2.
- [11] Segura-Egea JJ, Martín-González J, Castellanos-Cosano L. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int Endod J* 2015, 48.10: 933-51.
- [12] Aminoshariae A et al. Association between systemic diseases and endodontic outcome: a systematic review. *J Endod* 2017, 43.4: 514-9.
- [13] Kohsaka T et al. Periapical lesions in rats with streptozotocin-induced diabetes. *J Endod* 1996, 22.8: 418-21.
- [14] Azuma MM et al. Omega 3 fatty acids reduce bone resorption while promoting bone generation in rat apical periodontitis. *J Endod* 2017, 43.6: 970-6.
- [15] Gupta A, Aggarwal V, Mehta N, et al. Diabetes mellitus and the healing of periapical lesions in root filled teeth: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J* 2020, 53, 1472–1484.
- [16] Uğur Aydın Z, Ocak MG, Bayrak S, et al. The effect of type 2 diabetes mellitus on changes in the fractal dimension of periapical lesion in teeth after root canal treatment: a fractal analysis study. *Int Endod J* 2021, 54(2):181-189.
- [17] Segura-Egea JJ, Jiménez-Pinzón A, Ríos-Santos JV et al. High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *Int Endod J.* 2005, 38(8): 564-9.
- [18] López-López J, Jané-Salas E, Estrugo-Devesa A et al. Periapical and endodontic status of type 2 diabetic patients in Catalonia, Spain: a cross-sectional study. *J Endod.* 2011; 37(5): 598-601.
- [19] Dinç, V. Sağlıklı Bireylerle Tip 2 Diyabetes Mellituslu Bireylerin Periapikal Durumunun ve Endodontik Tedavi Kalitesinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi Endodonti AD. Danışman: Prof. Dr. Ayşe Diljin Keçeci 2016.
- [20] Taç, G. Tip II diyabetin farklı tanılara sahip dişlerde endodontik mikrofloraya etkisinin incelenmesi. Doktora Tezi, Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2008, Endodonti AD, Danışman: Prof. Dr. Ayşe Diljin Keçeci.
- [21] Marotta PS, Fontes TV, Armada L et al. Type 2 diabetes mellitus and the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in an adult Brazilian population. *J Endod.* 2012; 38(3): 297-300.
- [22] Fouad AF, Burleson J. The effect of diabetes mellitus on endodontic treatment outcome: data from an electronic patient record. *J Am Dent Assoc.* 2003; 134(1): 43-51.
- [23] Britto LR, Katz J, Guelmann M et al. Periradicular radiographic assessment in diabetic and control individuals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003; 96(4): 449-52.
- [24] Tibúrcio-Machado CD, Bello MC, Maier J et al. Influence of diabetes in the development of apical periodontitis: a critical literature review of human studies. *J Endod.* 2017; 43(3): 370-6.

- [25] Segura-Egea JJ, Martín-González J, Cabanillas-Balsera D et al. Association between diabetes and the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2016; 20(6): 1133-41.
- [26] Arya S, Duhan J, Tewari S et al. Healing of apical periodontitis after nonsurgical treatment in patients with type 2 diabetes. *J Endod* 2017; 43: 1623-7.
- [27] Sarmiento EB, Gomes CC, Pires FR, et al. Immunoexpression of bone resorption biomarkers in apical periodontitis in diabetics and normoglycaemics. *Int Endod J* 2020, 53, 1025– 1032, 2020.
- [28] Schulze A, Schönauer M, Busse M. Sudden improvement of insulin sensitivity related to an endodontic treatment. *J Periodontol* 2007; 78.12: 2380-2384.
- [29] Saghiri MA, Aminsobhani M, Gutmann JL, et al. Effect of Diabetes on Rotary Instrumentation of Dentin. *J Endod* 2021, 47(8): 1301-1307.
- [30] Maat MP, Kluft C. Determinants of C-reactive protein concentration in blood. *Italian Heart Journal* 2001; 2: 189-95.
- [31] Segura-Egea JJ, Jimenez-Moreno E, Calvo-Monroy C et al. Hypertension and dental periapical condition. *J Endod*. 2010; 36(11): 1800-4.
- [32] Pasqualini D, Bergandi L, Palumbo L et al. Association among oral health, apical periodontitis, CD14 polymorphisms, and coronary heart disease in middle-aged adults. *J Endod*. 2012; 38(12): 1570-7.
- [33] Cosme-Silva, Leopoldo, et al. Hypertension affects the biocompatibility and biomineralization of MTA, High-plasticity MTA, and Biodentine. *Braz Oral Res* 2019; 33.
- [34] Abdolsamadi HR, Vahedi M, Esmaili F et al. Serum interleukin-6 as a serologic marker of chronic periapical lesions: a case-control study. *J Dent Res, Dental Clinics, Dental Prospects* 2008; 2: 43-7.
- [35] Proctor ME, Turner DW, Kaminski EJ et al. Determination and relationship of C-reactive protein in human dental pulps and in serum. *J Endod* 1991; 17: 265-270.
- [36] Márton I, Kiss C, Balla G et al. Acute phase proteins in patients with chronic periapical granuloma before and after surgical treatment. *Oral Microbiol Immunol*, 1988; 3.2: 95-96.
- [37] Ren, Yan-Fang; Malmstrom, Hans S. Rapid quantitative determination of C-reactive protein at chair side in dental emergency patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007; 104.1: 49-55.
- [38] Vidal F, Fontes TV, Marques TV et al. Association between apical periodontitis lesions and plasmatic levels of C-reactive protein, interleukin 6 and fibrinogen in hypertensive patients *Int Endod J*. 2016: 49.12: 1107-1115.
- [39] Joshipura KJ, Wand HC, Merchant AT et al. Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease. *J Dent Res*. 2004; 83(2): 151-5.
- [40] Messing M, Souza LC, Cavalla F et al. Investigating Potential Correlations between Endodontic Pathology and Cardiovascular Diseases Using Epidemiological and Genetic Approaches. *J Endod*. 2019; 45.2: 104-110.
- [41] Pan B, Jin X, Jun L, et al. The relationship between smoking and stroke: a meta-analysis. *Medicine* 2019, 98, e14872.
- [42] Pinto KP, Ferreira CM, Maia LC, et al. Does tobacco smoking predispose to apical periodontitis and endodontic treatment need? A systematic review and meta-analysis. *Int Endod J* 2020, 53, 1068-83.
- [43] Bis JC, Heckbert SR, Smith NL et al. Variation in inflammation-related genes and risk of incident nonfatal myocardial infarction or ischemic stroke. *Atherosclerosis* 2008, 198, 166-73.
- [44] Bhatti JS, Vijayvergiya R, Singh B, et al. Genetic susceptibility of glutathione S-transferase genes (GSTM1/ T1 and P1) to coronary artery disease in Asian Indians. *Annals of Human Genetics* 2018; 82, 448-56.
- [45] Salles AG, Antunes LAA, Kuechler EC, Antunes LS. Association between apical periodontitis and interleukin gene polymorphisms: a systematic review and meta-analysis. *J Endod* 2018; 44, 355-62.
- [46] Cintra LTA, Estrela C, Azuma MM, et al. Endodontic medicine: interrelationships among apical periodontitis, systemic disorders, and tissue responses of dental materials. *Brazilian Oral Research* 2018; 32, 66-81.
- [47] Ren H, Du M. Role of maternal periodontitis in preterm birth. *Frontiers in Immunology* 2017; 8:139.
- [48] Bain JL, Lester SR, Henry WD et al. Effects of induced periapical abscesses on rat pregnancy outcomes. *Archives of Oral Biology* 2009; 54: 162-71.
- [49] Ao M, Miyauchi M, Furusho H et al. Dental infection of *Porphyromonas gingivalis* induces preterm birth in mice. *PLoS One* 2015; 10: e0137249.

- [50]Tsosura TVS, Chiba FY, Mattera MSLC et al. Maternal apical periodontitis is associated with insulin resistance in adult offspring. *Int Endod J* 2019.
- [51]Alam Q, Alam MZ, Mushtaq G et al. Inflammatory Process in Alzheimer's and Parkinson's Diseases: Central Role of Cytokines. *Current Pharmaceutical Design* 2016; 22: 541-8.
- [52]Florencio-Silva R, Sasso GRS, Sasso-Cerri E et al. Effects of estrogen status in osteocyte autophagy and its relation to osteocyte viability in alveolar process of ovariectomized rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2018; 98: 406-415.
- [53]Bobetsis YA, Graziani F, Gürsoy M & Madianos PN. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. *Periodontology* 2000, 83, 154–174.
- [54]Madianos PN, Bobetsis YA & Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *Journal of Clinical Periodontology* 2013, 40, S170–S180.
- [55]Sgolastra F, Petrucci A, Severino, et al. Relationship between periodontitis and pre-eclampsia: a meta-analysis. *PLoS One* 2013, 8, e71387.
- [56]Corbella S, Taschieri S, Del Fabbro M., et al. Adverse pregnancy outcomes and periodontitis: a systematic review and meta-analysis exploring potential association. *Quintessence International* 2016, 47, 193–204.
- [57]Jakovljevic A, Nikolic N, Jacimovic J et al. Prevalence of apical periodontitis and conventional nonsurgical root canal treatment in general adult population: an updated systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies published between 2012 and 2020. *J Endod* 2020, 46, 1371–86.e8.
- [58]Harjunmaa U, Järnstedt J, Alho L, et al. Association between maternal dental periapical infections and pregnancy outcomes: results from a cross-sectional study in Malawi. *Tropical Medicine & International Health* 2015, 20, 1549–1558.
- [59]Romualdo PC, Lucisano MP, Paula-Silva FWG et al. Ovariectomy Exacerbates Apical Periodontitis in Rats with an Increase in Expression of Proinflammatory Cytokines and Matrix Metalloproteinases. *J Endod* 2018; 44: 780-5.
- [60]Malmström M. Immunoglobulin classes IgG, IgM, IgA and complement component C3 in dental periapical lesions of patients with rheumatoid disease. *Scand J Rheumatol* 1975; 4: 57–64.
- [61]Silva RAB, Sousa-Pereira AP, Lucisano MP, et al. Alendronate inhibits osteocyte apoptosis and inflammation via IL-6, inhibiting bone resorption in periapical lesions of ovariectomized rats. *Int Endod J* 2021; 53,84–96.
- [62]Katz J, Rotstein I. Prevalence of Periapical Lesions in Patients with Osteoporosis. *J Endod* 2020, 47(2), 234–238.
- [63]Cotti E, Schirru E, Acquas E, Usai P. An overview on biologic medications and their possible role in apical periodontitis. *J Endod* 2014; 40(12):1902–11.
- [64]Koczan D, Drynda S, Hecker M, et al. Molecular discrimination of responders and nonresponders to anti-TNF alpha therapy in rheumatoid arthritis by etanercept. *Arthritis Res Ther* 2008; 10(3): R50.
- [65]Jalali P, Hasselgren G. Endodontic inter-appointment flare-ups: An example of chaos? *Dent Hypotheses* 2015; 6: 44–8.
- [66]Karataş E, Kul A, Tepecik E. Association between Rheumatoid Arthritis and Apical Periodontitis: A Cross-sectional Study. *Eur Endod J* 2020; 2: 155-8.
- [67]Elkins DA, Torabinejad M, Schmidt RE et al. Polymerase chain reaction detection of human immunodeficiency virus DNA in human periradicular lesions. *J Endod* 1994; 20.8: 386-388.
- [68]Gerner NW, Hurlen B, Dobloug J et al. Endodontic treatment and immunopathology of periapical granuloma in an AIDS patient. *Endod Dent Traumatol* 1988; 4: 127–131.
- [69]Fontes TV; Marques FV, Gonçalves LS. Endodontic infection in HIV-infected individuals: An overview. *Endodontic Practice Today*, 2015; 9.1.
- [70]Ouies HS, Casamassimo OS, da Fonseca M. Sick cell anemia: a review for the pediatric dentist. *Pediatr Dent* 2007; 29: 159–69.
- [71]Hebbel RP, Vercellotti GM, Nath KA. A systems biology consideration of the vasculopathy of sickle cell anemia: the need for multi-modality chemo-prophylaxis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2009; 9: 271–92.
- [72]Al-Jafar H, Dashti H, Al-Haddad SJ et al. Dental alterations in sickle cell disease. *J Dent Oral Care Med* 2016; 2: 203.

- [73]Vgontzas A, Charleston IVL, Robbins MS. Headache and facial pain in sickle cell disease. *Curr Pain Headache Rep* 2016; 20: 1–10.
- [74]Costa CPS, Thomaz EBA, Souza SFC. Association between sickle cell anemia and pulp necrosis. *J Endod* 2013; 39: 177–81.
- [75]Koffi-Gnagne Y, Djolé SX, Avoaka-Boni MC, et al. Multidisciplinary management of homozygous sickle cell patients: Dental treatment pathologies and needs. *Turk Endod J* 2019;4(1):6–10.
- [76]Costa CPS, Silva M, Lima-Neto GL et al. Is there bacterial infection in intact crowns teeth and pulp necrosis of sickle-cell anaemia patients? A case series study nested in a cohort. *Int Endod J* 2021; 54.
- [77]Movahhedian N, Haghnegahdar A, Owji F. How the prevalence of pulp stone in a population predicts the risk for kidney stone. *Iran Endod J* 2018; 13: 246–50.
- [78]Gabardo MCL, Wambier LM, Rocha JS et al. Association between Pulp Stones and Kidney Stones: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Endod.* 2019 Sep;45(9):1099-1105.