

Anatolian Clinic  
Journal of Medical Sciences  
**Anadolu Kliniği**  
*Tıp Bilimleri Dergisi*



**Anatolian Clinic**  
Journal of Medical Sciences

# Anadolu Kliniği

*Tıp Bilimleri Dergisi*

**Anatolian Clinic**  
The Journal of Medical Sciences

---

Ocak 2023; Cilt 28, Sayı 1  
January 2023; Volume 28, Issue 1



# Anadolu Kliniği

Tıp Bilimleri Dergisi

Ocak 2023; Cilt 28, Sayı 1  
January 2023; Volume 28, Issue 1

## Sahibi / Owner

Hayat Sağlık ve Sosyal Hizmetler Vakfı adına / on  
Behalf of the Hayat Foundation for Health and Social  
Services  
Ahmet Özdemir, Dr.

## Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Managing Editor

Hasan Demirhan, Doç. Dr.

## Başeditör / Editor-in-Chief

Sedat Akbaş, Doç. Dr.

## Türkçe & İngilizce Dil Editörleri / Language Editors

Damla Nihan Yıldız  
Esen Çalım

## Tasarım Uygulama / Design

Ahmet Yumbul

## Baskı-Cilt / Printing-Binding

Pınarbaş Matbaa Ltd. Şti.  
☎ 0212 544 5877

## İletişim / Contact

Küçükmühendis Sk. 7 Fatih/İstanbul  
☎ 0212 588 2545 ☎ 0212 697 30 30  
✉ dergipark.org.tr/tr/pub/anadoluklin  
✉ anadoluklinigi@gmail.com

ISSN: 2149-5254 / e-ISSN: 2458-8849

Uluslararası hakemli bir dergidir. Yılda üç kez (Ocak, Mayıs, Eylül aylarında) basılı ve elektronik olarak yayımlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizcedir.

Gönderilen ve yayımlanan içeriğin tüm sorumluluğu içeriğin yazar(lar)ına aittir.

© Yayın hakları yayıncıya aittir.

Kaynak gösterilerek alıntılanabilir.

*Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences* is an international peer-reviewed journal, published triannually (in January, May, September) both in print and electronically. Publication languages are Turkish and English. All responsibility for the submitted and published content rests solely with the author(s). Authors transfer all copyrights to the Journal. Published content can be cited provided that appropriate reference is given.

Derginin eski (1933–1954) adı / Previously (1933–1954) named: Anadolu Kliniği

Derginin kısa adı / Abbreviated: Anadolu Klin / Anatol Clin

## Yer aldığı indeksler / Indexed by

TR Dizin (TR Index), Türkiye Citation Index, Google Scholar, The Index Copernicus International World of Journals, EBSCO, TürkMedline Pleksus, SCILIT, Scientific World Index, AcademicKeys, ResearchBib, J-Gate, ScopeMed, OAJI, MIAR

## Editörlerden

Değerli yazar ve okurlarımız,

*Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi* 2023 yılı itibari ile ikinci yayın hayatında sekizinci yılına adım atmıştır. Özveriyle yayımcılık hayatına devam eden Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi'nin siz değerli okurlarına birkaç mesajı bulunmaktadır.

*Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*; temel tıp bilimleri, klinik bilimler ve diğer sağlık alanlarından gelen orijinal araştırmalar, davetli yazılar, derleme, olgu sunumları, teknik raporlar, editöre mektup türlerinde hazırlanmış bilimsel yazıları yayımlamaktadır. Gönderilen bilimsel yazıların atif almalarını kolaylaştırması, uluslararası saygın indekslerde yerini alması ve daha geniş okuyucu kitlesine ulaşması amacıyla bilimsel yazı dilinin İngilizce olması kabul açısından önemsenmektedir. Orijinal araştırma makalelerinde gereç ve yöntemler bölümünde etik kurul merkezi, onay/karar numarası ve tarihinin açık bir şekilde belirtilmesi gerekmektedir. Ayrıca olgu sunumu ve serilerinde Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun imzalı olarak alındığı açık bir şekilde belirtilmelidir. Gönderilen tüm bilimsel yazılar için intihal raporu istenmektedir ve benzerlik indeksinin %20 üzerinde olması durumunda değerlendirme sürecine girmeden yazara iade edilmektedir. Bilimsel yazılarda özellikle dikkat edilmesi gereken noktalar; başlıklar, yazar ad ve soyadları, yazar sıralaması, ilişkili kurum bilgileri, yazışma yazarı bilgileri (adı, soyadı, adres, mail adresi), ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgileri, Öz ve Abstract yapılandırması, anahtar sözcükler, çıkar çatışması ve finansman bildirimidir. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*'nin kaynak yazım stili "Vancouver stildir". Endnote programı kullanıldığında Vancouver stilinden farklı olarak dergi adlarını uzun yazmaktadır. Vancouver stilinde dergi adları kısaltılarak verilmektedir. İngilizce anahtar sözcükler "Medical Subject Headings (MESH)"e, Türkçe anahtar sözcükler Türkiye Bilim Terimleri (TBT)'ne uygun olarak alfabetik sıra ile verilmelidir. Bu noktalar makale değerlendirme sürecini hızlandırması, daha özgün yazılar yayımlanması, atif almayı kolaylaştırması ve dolayısı ile uluslararası saygın indekslerde yerini alması ve daha geniş okuyucu kitlesine ulaşması açısından çok önemlidir.

*Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*'nde uygulanan yayın politikası, makalelerin tarafsız ve saygın bir şekilde gelişimine katkı sunmaktadır. Bu doğrultuda uygulanan çok katmanlı değerlendirme süreçleri, yazarların çalışmalarının kalitesine doğrudan yansımaktadır. Bu noktada bilimsel yazının ilk gönderildiği aşamadan yayımlanmasına kadar geçen süreçte bütün paydaşların (yazarlar, okuyucular ve araştırmacılar, yayıncı, hakemler ve editörler) etik ilke ve standartlara uyması önem taşımaktadır.

Dergimizi daha geniş okuyucu kitlesine ulaştırmak amacıyla uluslararası indekslere başvuru süreçleri devam etmektedir. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*'nin bilimsel dergilerin en büyük uluslararası veri tabanlarından *The Index Copernicus International World of Journals* ve *EBSCO* tarafından indekslenmeye başladığının haklı gurunu ve mutluluğunu sizlerle paylaşmak isteriz. Başta siz değerli yazarlarımız ve okuyucularımız olmak üzere, tüm yoğunluklarına rağmen özveri ile emek vermeye devam eden hakemlerimize, editörlerimize ve teknik ekibimize verdikleri destek için teşekkür ederiz.

*Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi* olarak 2023 yılının ilk sayısında siz değerli okurlarımıza 13 araştırma makalesi sunmanın mutluluğunu yaşamaktayız.

Katkı ve desteklerinizin artarak devam etmesini temenni eder, yeni yılın insanlığa sağlık, mutluluk ve huzur getirmesini dileriz.

Doç. Dr. Sedat Akbaş

# İÇİNDEKİLER/CONTENTS

## ORJİNAL ARAŞTIRMA / ORIGINAL RESEARCH

- 1** **Ayak Bilek-Brakial İndeksi'nin glisemik düzey, diyabet komplikasyonları ve oksidatif stres indeksi ile ilişkisi**  
*The relationship of Ankle-Brachial Index with glycemic level, diabetes complications and oxidative stress index*  
İhsan Boyacı
- 15** **The treatment of different odontogenic cysts in children only using acrylic appliance-guided decompression: A long-term clinical study**  
*Çocuklardaki farklı odontojenik kistlerin yalnızca akrilik aparey kullanılarak yapılan dekompresyonla tedavisi: Uzun dönemli klinik çalışma*  
Enes Ozkan, Bilal Ozmen
- 24** **Rapid sequence intubation experiences in the pediatric emergency department**  
*Çocuk acil servisinde hızlı seri entübasyon deneyimlerimiz*  
Raziye Merve Yaradılmış, İlknur Bodur, Muhammed Mustafa Guneylioglu, Betül Ozturk, Aytac Goktug, Orkun Aydin, Ali Gungor, Can Demir Karacan, Nilden Tuygun
- 30** **Abdülhak Molla ve Tıbbiye'de çiçek aşısı uygulamasının başlangıcı**  
*Abdulhak Molla and the beginning of smallpox vaccination at the Tibbiye*  
Mahmut Alpertunga Kara
- 38** **Effects of chronic administration of thymoquinone on penicillin induced epileptiform activity in rats**  
*Şıçanlarda kronik uygulanan timokinonun penisilin ile oluşturulmuş epileptiform aktivite üzerine etkileri*  
Ersin Beyazcicek, Duru Aslihan Avcı, Ozge Beyazcicek
- 48** **Is modified constraint-induced movement therapy effective in improving motor performance in patients with hemiplegia?**  
*Modifiye zorunlu kullanım terapisi hemipleji hastalarında motor performansı iyileştirmede etkili midir?*  
Emre Sahin, Merve Akdeniz Leblebicier, Ismail Saracoglu, Aysun Ozlu
- 56** **Böbrek iske mi ve reperfüzyon hasarında kreatin monohidrat desteğinin etkileri**  
*Effects of creatine monohydrate supplementation in renal ischemia and reperfusion injury*  
Fatma Helvacioğlu, Tayfun Göktaş, Hande Özge Altunkaynak Çamca, Tuğçe Şirinoğlu
- 66** **Fasting plasma glucose and body mass index as predictors of neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer**  
*Meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi yanıtlarını öngörmeye belirleyici olarak açlık kan şekeri ve vücut kitle indeksi*  
Ozgecan Dulgar, Seval Ay, Mahmut Gumus
- 72** **An investigation of the opinions and preferences of orthodontists in Turkey regarding the use of clear aligners in orthodontic treatment-original article**  
*Ortodontik tedavide şeffaf plak kullanımına ilişkin Türkiye'deki ortodontistlerin görüş ve tercihlerinin incelenmesi: Orjinal araştırma*  
Tuğba Haliloglu Ozkan, Derya Dursun
- 81** **The frequency of osteoporosis in the thoracic surgery patient population: An opportunity assessment from thorax computed tomography scans**  
*Göğüs cerrahisi hasta popülasyonunda osteoporoz sıklığı: Toraks bilgisayarlı tomografi tetkiklerinden fırsatçı değerlendirme*  
Mahmut Subasi, Abdulkadir Eren
- 89** **Kornea nakli konusunda YouTube videoları ne kadar güvenilir bilgi sağlıyor?**  
*To what extent are YouTube videos reliable for corneal transplantation information?*  
Seray Yörükoğlu Kayabaş, İbrahim Ethem Ay, Hamidu Hamisi Gobeka, Mustafa Doğan
- 95** **Farklı tamir materyalleriyle tedavisi yapılan eksternal servikal kök rezorpsiyonuna sahip dişlerin kırılma dayanımlarının değerlendirilmesi: Bir in vitro çalışma**  
*Evaluation of fracture strength of teeth with external cervical root resorption treated with different repair materials: An in vitro study*  
Melike Bayram, Emre Bayram, Şeyma Nur Gerçekçioğlu, Tunahan Döken
- 101** **Medicine in philately: Pandemics from past to present**  
*Filateli'de tıp: Geçmişten günümüze pandemiler*  
Mehtap Pekesen, Ahmet Dogan Ataman, Ahmet Ozdinc



## BAŞEDİTÖR / EDITOR-IN-CHIEF

Doç. Dr. Sedat Akbaş

## EDİTÖRLER / EDITORS

### Temel Tıp Bilimleri / Basic Medical Sciences

#### Prof. Dr. Seyit Ankaralı

Anabilim Dalı: Fiziyojji  
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: seyitankarali@hotmail.com  
ORCID: 0000-0003-3752-0846

#### Doç. Dr. Erkan Kılınc

Anabilim Dalı: Fiziyojji  
Kurumu: Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: erkankilinc27@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-9261-2634

#### Prof. Dr. Handan Ankaralı

Anabilim Dalı: Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi  
İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: handanankarali@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-3613-0523

### Dahili Tıp Bilimleri / Internal Medical Sciences

#### Prof. Dr. Fahri Ovalı

Anabilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: fovali@yahoo.com  
ORCID: 0000-0002-9717-313X

#### Doç. Dr. Aynur Görmez

Anabilim Dalı: Ruh Sağlığı ve Hastalıkları  
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: aynurdemirel@yahoo.com  
ORCID: 0000-0002-8537-9413

#### Prof. Dr. Mahmut Gümüş

Anabilim Dalı: İç Hastalıkları  
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: mgumus@superonline.com  
ORCID: 0000-0003-3550-9993

#### Prof. Dr. Cumali Karatoprak

Anabilim Dalı: İç Hastalıkları  
Kurumu: Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: ckaratoprak@hotmail.com  
ORCID: 0000-0001-7902-9284

#### Prof. Dr. Mehmet Ak

Anabilim Dalı: Ruh Sağlığı ve Hastalıkları  
Kurumu: Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: drmehmetak@gmail.com  
ORCID: 0000-0003-1771-5654

#### Prof. Dr. İlker İnanç Balkan

Anabilim Dalı: Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
Kurumu: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
E-mail: ilker.balkan@istanbul.edu.tr  
ORCID: 0000-0002-8977-5931

#### Prof. Dr. Mehmet Koç

Anabilim Dalı: Radyasyon Onkolojisi  
Kurumu: Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: m\_koc42@yahoo.com  
ORCID: 0000-0003-1504-2900

#### Prof. Dr. Mustafa Duran

Anabilim Dalı: Kardiyoloji  
Kurumu: S.B.Ü. Ankara S.U.A.M  
E-mail: mduran2@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-7584-3534

#### Prof. Dr. Mustafa Kanat

Anabilim Dalı: İç Hastalıkları  
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: mustafa.kanat@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-7361-8181

#### Doç. Dr. Kurtuluş Açıksarı

Anabilim Dalı: Acil Tıp  
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: drkurtulus@yahoo.com  
ORCID: 0000-0002-0749-4651

### Diş Hekimliği Bilimleri / Dentistry Sciences

#### Dr. Öğr. Üyesi Enes Özkan

Anabilim Dalı: Ağız Diş ve Çene Cerrahisi  
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi  
E-mail: drenesozkan@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-8182-9042

Cerrahi Tıp Bilimleri / Surgical Medical Sciences

**Prof. Dr. Nusret Akpolat**

Anabilim Dalı: Patoloji  
Kurumu: İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: nusret.akpolat@inonu.edu.tr  
ORCID: 0000-0002-9138-2117

**Doç. Dr. Ahmet Salduz**

Anabilim Dalı: Ortopedi Ve Travmatoloji  
Kurumu: İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: ahmetsalduz@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-9448-6416

**Doç. Dr. Ahmet Selim Özkan**

Anabilim Dalı: Anesteziyoloji ve Reanimasyon  
Kurumu: İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: asozkan61@yahoo.com  
ORCID: 0000-0002-4543-8853

**Prof. Dr. Ebuzer Aydın**

Anabilim Dalı: Kalp ve Damar Cerrahisi  
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: ebuzermd@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-9822-0022

**Doç. Dr. H. Volkan Kara**

Anabilim Dalı: Göğüs Cerrahisi  
Kurumu: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
E-mail: volkan\_kara@yahoo.com  
ORCID: 0000-0001-7702-9731

**Doç. Dr. Sedat Akbaş**

Anabilim Dalı: Anesteziyoloji ve Reanimasyon  
Kurumu: Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: drsedatakbas@gmail.com  
ORCID: 0000-0003-3055-9334

**Doç. Dr. Serpil Yazgan**

Anabilim Dalı: Göz Hastalıkları  
Kurumu: İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: serpily80@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-6401-6376

**Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Fatih Şimşekoğlu**

Anabilim Dalı: Üroloji  
Kurumu: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
E-mail: muhammed.simsekoglu@iuc.edu.tr  
ORCID: 0000-0001-7577-7955

Türkçe & İngilizce Dil Editörü / Language Editor

**Esen Çalım**

Türk Dili ve Edebiyatı Lisansı  
E-mail: esencalim@gmail.com

**Damla Nihan Yıldız**

Anabilim Dalı: Mantık  
Kurumu: İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü  
Felsefe Bölümü  
E-mail: nihanyildiz@gmail.com

YAYIN KURULU / ADVISORY BOARD

**Prof. Dr. İbrahim Yıldırım**

Plastik Cerrahi AD, Emekli Öğretim Üyesi, İstanbul Üniversitesi  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

**Prof. Dr. Mehmet Koç**

Konya İl Sağlık Müdürü, Radyasyon Onkolojisi AD, Necmettin  
Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya

**Prof. Dr. Mehmet Okka**

Göz Hastalıkları AD, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp  
Fakültesi, Konya

**Prof. Dr. Nusret Akpolat**

Patoloji AD, İnönü Üniversitesi, Malatya

**Prof. Dr. Şükrü Öksüz**

Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Düzce

**Doç. Dr. Ahmet Elbay**

Göz Hastalıkları AD, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

**Doç. Dr. Aynur Görmez**

Psikiyatri AD, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

**Doç. Dr. Davut Akduman**

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Lokman Hekim Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Ankara

**Doç. Dr. Hasan Demirhan**

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Medipol Mega Üniversite  
Hastanesi, İstanbul

**Prof. Dr. İlker İnanç Balkan**

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Tıp Fakültesi,  
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, İstanbul

**Dr. Öğr. Üyesi Muhittin Çalım**

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Bezmialem Vakıf  
Üniversitesi, İstanbul

**Prof. Dr. Mustafa Duran**

Kardiyoloji AD, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

**Doç. Dr. Mustafa Doğan**

Göz Hastalıkları AD, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Afyon

**Dr. Öğr. Üyesi Zeynep İrem Yüksel Salduz**

Aile Hekimliği AD, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

## DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

**Abdul Rashid Abdul Rahman, Prof. Dr.,**

Internal Medicine, Medical Director, An Nur Specialist Hospital, in Bandar Baru Bangi, Selangor, Malaysia

**Abu Kholdun Al Mahmood, Prof. Dr.,**

Department of Biochemistry, Ibn Sina Medical College, Dhaka, Bangladesh

**Ali İhsan Taşçı, Prof. Dr.,**

Üroloji Kliniği, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

**Burçak Kayhan, Prof. Dr.,**

İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, Tıp Fakültesi, Karabük Üniversitesi, Karabük

**Bülent Özaltay, Uzm. Dr.,**

Tıp Tarihi ve Etik AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul (Emekli)

**Bülent Zülfiyar, Prof. Dr.,**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

**Bünyamin Şahin, Prof. Dr.,**

Anatomi AD, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat

**Cansel Özmen, Dr. Öğr. Üyesi,**

Biyokimya AD, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat

**Ebuzer Aydın, Prof. Dr.,**

Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

**E. Elif Vatanoğlu-Lutz, Prof. Dr.,**

Tıp Tarihi ve Etik AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

**Elisabeth S.-Thiessen, Prof. Dr.,**

İç Hastalıkları AD, Lipid Kliniği ve Lipid Aferezi, Berlin Tıp Üniversitesi, Almanya

**Erol Ayaz, Prof. Dr.**

Parazitoloji AD, Tıp Fakültesi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu

**Ertan Kervancıoğlu, Prof. Dr.,**

Tıbbi Genetik AD, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

**Ethem Güneren, Prof. Dr.,**

Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

**Fahri Ovalı, Prof. Dr.,**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

**Hasan Hüseyin Kozak, Doç. Dr.,**

Nöroloji AD, Meram Tıp Fakültesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

**İlhan Geçit, Prof. Dr.,**

Üroloji AD, Tıp Fakültesi, İnönü Üniversitesi, Malatya

**İhsan Boyacı, Dr. Öğr. Üyesi,**

İç Hastalıkları, Vatan Kliniği, Medipol Üniversitesi, İstanbul

**İnci Kara, Prof. Dr.,**

Anestezi ve Reanimasyon AD, Tıp Fakültesi, Selçuk Üniversitesi, Konya

**Kudret Doğru, Prof. Dr.,**

Anestezi ve Reanimasyon AD, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

**Kurtuluş Açıksarı, Doç. Dr.,**

Acil Tıp AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

**M. İhsan Karaman, Prof. Dr.,**

Üroloji, Medistate Kavacık Hastanesi, İstanbul  
Tıp Tarihi ve Etik AD, İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, İstanbul

**M. Sait Keleş, Prof. Dr.,**

Biyokimya AD, Tıp Fakültesi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum

**Mehmet Ak, Prof. Dr.,**

Psikiyatri AD, Meram Tıp Fakültesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

**Mehmet Akif Somdaş, Prof. Dr.,**

Kulak, Burun Boğaz Hastalıkları AB, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

**Mehmet Küçüköner, Prof. Dr.,**

Tıbbi Onkoloji BD, Tıp Fakültesi, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır

**Mehmet Tuğrul İnanç, Prof. Dr.,**

Kardiyoloji AB, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

**Mehmet Yıldırım, Prof. Dr.,**

Fizyoloji AD, Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul

**Meral Akdoğan Kayhan, Prof. Dr.,**

İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, Tıp Fakültesi Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu

**Metin Kaplan, Prof. Dr.,**

Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Tıp Fakültesi, Fırat Üniversitesi, Elazığ

**Moaath Musa Al-Smadi, Prof. Dr.,**

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, Ürdün Üniversitesi, Ürdün

**Mohammad Iqbal Khan, MD, Prof. Dr.,**

General Surgery in Shifa International Hospital, Islamabad, Pakistan

**Muhammet Ali Kayıkçı, Prof. Dr.,**

Üroloji AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

**Murad Atmaca, Prof. Dr.,**

Psikiyatri AD, Tıp Fakültesi, Fırat Üniversitesi, Elazığ

**Mustafa Samastı, Prof. Dr.,**

Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul (EMEKLİ)



## DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

**M. Yasin Selçuk, Dr. Öğr. Üyesi,**

Aile Hekimliği AD, Tıp Fakültesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun

**Münire Gündoğan, Prof. Dr.,**

Radyoloji AD, Dalhousie Üniversitesi, IWK Sağlık Merkezi, Kanada; Pediatrik Radyoloji Konsültanı, BAE

**Nesrin Çobanoğlu, Prof. Dr.,**

Tıp Tarihi ve Etik AD, Tıp Fakültesi, Gazi Üniversitesi, Ankara

**Nida Taşçılar, Prof. Dr.,**

Nöroloji AD, Tıp Fakültesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

**Nil Sarı, Prof. Dr.,**

Tıp Tarihi ve Etik AD (emekli), Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

**Nuran Yıldırım, Prof. Dr.,**

Tıp Tarihi ve Etik AD, Tıp Fakültesi, Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

**Orhan Alimoğlu, Prof. Dr.,**

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

**Ömer Faruk Akça, Prof. Dr.,**

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD, Meram Tıp Fakültesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

**Osman Günay, Prof. Dr.,**

Halk Sağlığı AD, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

**Osman Hayran, Prof. Dr.,**

Halk Sağlığı AD, Tıp Fakültesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

**Perihan Torun, Doç. Dr.,**

Halk Sağlığı AD, Hamidiye Uluslararası Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul

**Polat Durukan, Prof. Dr.,**

Acil Tıp AD, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

**Rahmi Özdemir, Doç. Dr.,**

Çocuk Kardiyolojisi AB, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kütahya

**Ramesh Daggubati, Prof. Dr.,**

Kardiyoloji Bölümü, Winthrop Üniversite Hastanesi, New York, ABD

**Recep Öztürk, Prof. Dr.,**

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Tıp Fakültesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

**Sani Namık Murat, Doç. Dr.,**

Kardiyoloji Kliniği, Sağlık Bakanlığı, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

**Serdar Çolakoğlu, Prof. Dr.,**

Anatomi AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

**Seyfullah Oktay Arslan, Prof. Dr.,**

Farmakoloji AD, Tıp Fakültesi, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara

**Sezai Yılmaz, Prof. Dr.,**

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, İnönü Üniversitesi, Malatya

**Sinan Canan, Prof. Dr.,**

Fizyoloji AD, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Üsküdar Üniversitesi, İstanbul

**Şengül Cangür, Doç. Dr.,**

Biyostatistik AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

**Talat Mesud Yelbuz, Prof. Dr.,**

Çocuk Kardiyolojisi AD, King Abdülaziz Kalp Merkezi, Riyad, Suudi Arabistan

**Temel Tombul, Prof. Dr.,**

Nöroloji AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

**Tevfik Sabuncu, Prof. Dr.,**

İç Hastalıkları AD, Tıp Fakültesi, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa

**Vahdet Görmez, Doç. Dr.,**

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

**Vural Kavuncu, Prof. Dr.,**

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, Tıp Fakültesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kütahya

**Yalçın Büyük, Doç. Dr.,**

Adli Tıp Kurum Başkanı, İstanbul

**Yasser El Sayed, Prof. Dr.,**

Anne-Çocuk Sağlığı Bölümü, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Tıp Fakültesi, Stanford Üniversitesi, Kaliforniya, ABD

**Yıldız Değirmenci, Prof. Dr.,**

Nöroloji AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

**Zafer Özmen, Doç. Dr.,**

Radyoloji AD, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat

# Ayak Bilek-Brakial İndeksi'nin glisemik düzey, diyabet komplikasyonları ve oksidatif stres indeksi ile ilişkisi



The relationship of Ankle-Brachial Index with glycemic level, diabetes complications and oxidative stress index

## Öz

**Amaç:** Ayak Bilek-Brakial İndeksi (ABİ), periferik arter hastalığını taramak ve kardiyovasküler prognozu değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir. Bu çalışmanın amacı, tip 2 diyabet (T2D) hastalarında ABİ'nin glisemik düzey, biyokimyasal parametreler, mikro-makrovasküler komplikasyonlar ve oksidatif stres indeksi (OSİ) ile olan ilişkisini incelemek ve iskemi için risk oluşturabilecek faktörleri belirlemektir.

**Yöntemler:** Kesitsel retrospektif olarak tasarlanan çalışmaya 153 kişi dâhil edildi. Katılımcılar, sağlıklı kontrol, prediyabet ve manifest T2D olarak glisemik düzeylerine göre ayrıldı. Ayrıca ABİ'ye göre de gruplandırılan katılımcıların, ABİ ve karotis arter incelemeleri, radyolog tarafından doppler ultrasonografi ile yapıldı. Diyabetik nöropati ve retinopati teşhis muayeneleri nörolog ve oftalmolog tarafından gerçekleştirildi. Antropometrik ölçümler, OSİ ve biyokimyasal parametreler tüm gruplar için çalışıldı.

**Bulgular:** Gruplar arasında ABİ düzeylerine göre yaş ve diyabet süresi açısından anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ). ABİ iskemi düzeyi ile glisemik düzey arasında önemli ölçüde farklılık bulundu. ABİ grupları arasında, açlık kan glukozu, tokluk kan glukozu, insülin direnci, kreatinin ve albüminüri seviyeleri anlamlı şekilde farklıydı. Benzer şekilde ABİ iskemik grubu ile makrovasküler komplikasyonlar arasında da anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0.001$ ). Makrovasküler komplikasyon grupları ile ABİ, OSİ ve hemoglobin A1c (HbA1c) arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0.001$ ). Karotis doppler incelemesine göre 6 gruba ayrılmış kohort ile OSİ arasında anlamlı bir fark bulundu ( $p<0.05$ ). Diğer yandan, mikrovasküler komplikasyon grupları ile HbA1c ve OSİ arasında dikkate değer bir değişiklik vardı ( $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ). İskemi için risk oluşturabilecek faktörler diyabet süresi, açlık insülin düzeyi, tokluk kan glukozu ve insülin direnci olarak belirlendi. Modelin genel doğruluğu %68.6 olarak hesaplandı.

**Sonuç:** T2D'de periferik arter hastalığı taraması için belirli bir yaşı beklemek yerine diyabetin süresi dikkate alınabilir ve tarama buna göre öne çekilebilir. Diyabet süresi, açlık insülin düzeyi, tokluk kan glukozu ve insülin direnci iskemi için risk faktörleri olarak gösterilebilir.

**Anahtar Sözcükler:** Bilek-Brakial İndeksi; diyabetes mellitus; diyabetik anjiyopati; oksidatif stres

## Abstract

**Aim:** The ankle-brachial index (ABI) is a method to screen peripheral arterial disease and evaluate cardiovascular prognosis. The aim of this study was to examine the relationship of ABI with glycemic level, biochemical parameters, micro-macrovascular complications, and oxidative stress index (OSI) in patients with type 2 diabetes (T2D) and to determine the factors that may pose a risk for ischemia.

**Methods:** This cross-sectional retrospective study was designed with 153 participants who were divided as healthy control, prediabetes, and manifest T2D according to glycemic levels. Examination of ABI and carotid artery, and diabetic neuropathy and retinopathy as well as anthropometric measurements, OSI, and biochemical parameters were performed.

**Results:** There was a significant difference between the groups in terms of age and duration of diabetes according to ABI levels. ABI ischemia levels and glycemic levels were also significantly different. ABI groups were meaningfully different from levels of fasting glucose, postprandial glucose, insulin resistance, creatinine, and albuminuria. Likewise, a significant difference was observed between the ABI ischemic group and macrovascular complications. There was a significant difference between macrovascular complication groups and ABI, OSI, and hemoglobin A1c (HbA1c). Carotid doppler examination showed a significant difference between the OSI and the cohort divided into 6 groups. On the other hand, there was a noteworthy alteration in HbA1c and OSI of the microvascular complication groups. Factors that may pose a risk for ischemia were determined as duration of diabetes, fasting insulin level, postprandial glucose, and insulin resistance. The overall accuracy of the model was calculated as 68.6%.

**Conclusion:** For peripheral artery disease screening in T2D, the duration of diabetes can be taken into account rather than waiting for a certain age, and the screening can be brought forward accordingly. Duration of diabetes, fasting insulin level, postprandial glucose, and insulin resistance can be suggested as risk factors for ischemia.

**Keywords:** Ankle-brachial index; diabetes mellitus; diabetic angiopathies; oxidative stress

## İhsan Boyacı<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dâhiliye Bilim Dalı

Geliş/Received : 17.04.2022

Kabul/Accepted: 30.09.2022

DOI: 10.21673/anadoluklin.1104754

Yazışma yazarı/Corresponding author

İhsan Boyacı

Molla Gürani Mah. Vatan Cad. Halıcılar Köşkü Sk. No:11, Fatih, İstanbul, Türkiye  
E-posta: iboyaci@medipol.edu.tr

ORCID

İhsan Boyacı: 0000-0001-7369-0426

## GİRİŞ

Tip 2 diabetes mellitus (T2D), insülin sekresyonunda azalma veya insülin etkisindeki bir kusurdan kaynaklanabileceği gibi her ikisinin bozukluğundan da oluşabilir. Diyabette oluşan hiperglisemi yaşamı tehdit eden çok sayıda komplikasyonla sonuçlanır (1). T2D retinopati, nefropati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık (SVH) ve periferik vasküler hastalık gibi makrovasküler komplikasyonlara yol açarak kalıcı organ hasarı ve işlev bozukluğu yapabilir. T2D prevalansı hızlı kentleşme, sanayileşme, fast food-rafiné beslenme ve hareketsiz yaşam tarzının artması ile küresel boyutta bir pandemi haline gelmiştir. 2021 yılı Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre, 20-79 yaşlarındaki yaklaşık 537 milyon insanın şu an diyabet olduğu ve bu sayının 2045 yılında 784 milyona çıkacağı öngörülmektedir (2).

T2D'de hiperglisemi, dislipidemi, kronik inflamasyon ve hastalık gelişimine eşlik eden diğer metabolik değişiklikler, ateroskleroz sürecin hemen her adımında aterosklerozun patogenezinde sıkı bir şekilde yer alır (3). Ateroskleroz sonucu oluşan kardiyovasküler hastalık (KVH), diyabetin hayatı tehdit eden en ölümcül komplikasyondur. Diyabetiklerde diyabetik olmayan bireylere göre iki ila dört kat daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir (4).

Diyabetin hem artan reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimi hem de antioksidan sistemlerin azalmış aktivitesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Aterosklerozda oluşan ROT üretimi, endotelial disfonksiyonu ve inflamasyon faktörlerinin ekspresyonunu teşvik eder. Endotel bağımlı dilatasyon işlevinin disfonksiyonu, ROT tarafından indüklenen azot monoksit üretiminin azalması, endotelin oluşumunun ve salınımının artması ile oksidatif stres doğrudan ilişkilidir. Bu faktörlerin tümü yine ROT üretimini indükleyerek bir kısır döngüye yol açar. Bu şekilde diyabet, ateroskleroz ve oksidatif stres sarmalı başlamış olur (5,6).

T2D, aterosklerozun neden olduğu majör bir arter hastalığı olan periferik arter hastalığı (PAH) için yüksek riskli bir popülasyondur. Ayak bilek-brakial indeksinin (ABİ) ateroskleroz için iyi bir belirteç olduğu ve ABİ < 0.9'un PAH tanısında yararlı olduğu bildirilmektedir (7,8). ABİ ölçümü ayrıca Amerikan Kalp Derneği tarafından periferik arter hastalıklarının pre-

valansı için bir tanı kriteri olarak tavsiye edilmektedir (9,10). ABİ, hem genel popülasyonda hem de T2D'de PAH'ı taramak ve KVH prognozu değerlendirmek için kolay bir yöntemdir (11).

DM'nin erken dönemde özellikle de prediyabet döneminde tanınması önemlidir çünkü önlenebilir ve hatta bu aşamada uygun şekilde yönetilirse geriye döndürülebilir. Bu çalışmada ABİ'nin diyabetik hastaların glisemik düzeyleri, diyabet komplikasyonları ve oksidatif stres indeksi (OSİ) ile olan ilişkisini irdelemeye çalıştık. Ayrıca iskemi için risk oluşturabilecek faktörleri ve PAH'nin erken tanınmasında kullanılabilen potansiyelleri olan parametreleri çalışmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya İstanbul Medipol Üniversitesi Vatan Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran 153 katılımcı alındı. Kesitsel ve retrospektif olarak yürütülen çalışmanın katılımcıları 23 sağlıklı kontrol (SK), 24 prediyabetik (PDM) ve 106 diyabetik bireyden oluşmaktadır. PDM hasta grubu Amerikan Diyabet Birliği (ADA) prediyabet tanı kriterlerini sağlayanlardan oluşturuldu. Regüle diyabetik (Gr A) hasta grubu ise bir veya birden fazla antidiyabetik ajan ile hemoglobin A1c (HbA1c)  $\leq$  6.4 düzeyi sağlanan hastalardan seçildi. Hastalar HbA1c düzeylerine göre PDM, Gr A, Gr B, Gr C ve Gr D olarak sınıflandırıldı (T2D ve PDM tanı kriterleri ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) kriterleri esas olarak alınmıştır) (12) (Tablo 1a, Tablo 1b).

Kanser teşhisi olan veya kanser tedavisi gören hastalar, immünsupresif tedavi alanlar, siroz, anemi, hemoliz hastaları ve gebeler çalışmaya dâhil edilmedi. Oral antidiyabetik ilaç kullananların tedavilerine müdahale edilmedi. Son 3 ay içinde antioksidan ilaç kullananlar ve insülin tedavisi alanlar çalışmaya dâhil edilmedi.

## Araştırmanın etik yönü

Araştırmanın yürütülebilmesi için, İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından 18.02.2022 tarih ve E-10840098-772.02-1216 sayılı ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmanın amacı katılımcılara ayrıntılı olarak açıklanmış, katılımın gönüllülük esasına dayalı



Tablo 1a. Glisemik düzeylere göre antropometrik ve biokimyasal verilerin dağılımı

Grup	HbA1c < 5.7		5.7 ≤ HbA1c ≤ 6.4 BAG/BGT, BAG+BGT		HbA1c ≤ 6.4	
	Kontrol (n=23)		GrPDM (n=24)		Gr A (n=27)	
	K=10	E=13	K=10	E=14	K=13	E=14
	Min-Maks	Ort±SS	Min-Maks	Ort±SS	Min-Maks	Ort±SS
Yaş (yıl)	40-66	47.8±5.8	40-75	53.2±8.7	42-76	58.2±9.2
DS (ay)	-	-	-	-	0-240	65.3±69.7
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	21-33	27.3±3.1	23-44	31.4±5.8	24-43	32.9±5.6
BKO (cm)	0.77-1.06	0.92±0.07	0.89-1.06	0.96±0.05	0.8-1.1	0.99±0.06
SKB (mmHg)	90-130	115±7	110-140	121±7	100-210	134±25
DKB (mmHg)	60-90	79±4	80-100	81±4	70-100	83±7
HbA1c (NGSP) (%)	4.7-5.3	5.1±0.1	5.3-6.3	5.71±0.2	5.1-6.4	5.88±0.3
AKG (mg/dL)	75-97	84±5	86-121	102±9	81-153	117±17
TKG (mg/dl)	63-111	89±10	80-185	120±32	70-217	133±42
İA (µU/mL)	2.5-23.3	8.03±4.5	5.4-35.3	13.8±6.4	4.3-36.3	15.31±8.4
İD	0.6-4.9	1.67±0.9	1.5-10.5	3.5±1.9	1.1-13.7	4.4±2.9
OSİ	22-42	31±5	28-52	38±7	25-61	39±7
ABİ kantitatif	0.59-1.5	0.98±0.2	0.6-1.4	0.9±0.2	0.26-1.3	0.81±0.2
C peptid açıklık (ng/mL)	0.7-2.5	1.3±0.5	0.9-4.3	2.3±0.7	0.8-4.8	2.2±0.9
UA (mg/dL)	2.5-5.9	4.5±0.9	0-7.6	5.1±1.5	3.5-8.3	5.4±1.3
CRP (mg/L)	0.5-7.3	1.7±1.8	0-10.3	2.9±2.5	0-9.8	3±2.3
ALT (IU/L)	15-49	29.9±9.9	20-77	30.6±11.6	14-76	30.6±17.5
AST IU/L)	17-36	23.5±5.7	13-31	23±4.5	15-59	25.1±10
Kreatinin (mg/dL)	0.5-1	0.7±0.1	0.5-1.2	0.8±0.1	0.5-1.1	0.7±0.1
GFR (mL/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	78-152	103±18	55-138	94±19	67-140	105±21
Albuminüri (mg)	0-17	5.8±4.1	3-300	19±59.9	3.4-300	30.8±59.1
HDL-c (mg/dL)	34-80	50.7±13.7	24-67	43±9.7	29-59	42.8±7.6
LDL-c (mg/dL)	0-157	90.2±37.1	71-203	111.2±33.3	68-179	116.5±9.5
TG (mg/dL)	0-518	125.4±110.9	0-418	162.1±99.7	67-316	164.59±73.4
T col (mg/dL)	107-239	173.2 ±38	130-281	188.58±18	128-277	192.4±39.4

ABİ kantitatif: Ayak Bilek-Brakial İndeksi kantitatif; AKG: Açlık kan glukozu; ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; BAG: Bozulmuş açlık glukozu; BGT: Bozulmuş glukoz toleransı; BKO: Bel/kalça oranı; CRP: C-reaktif protein; DKB: Diyastolik kan basıncı; DS: Diyabet süresi; E: Erkek; GFR: Glomerüler filtrasyon hızı; Gr A: Grup A; Gr B: Grup B; Gr C: Grup C; Gr D: Grup D; Gr PDM: Grup prediyabet; Gr T: Grup total; HDL-c: Yüksek dansiteli (High-density) lipoprotein; İA: İnsülin açıklık; İD: İnsülin direnci; K:Kadın; LDL-c: Düşük dansiteli (Low-density) lipoprotein; Ort±SS: Ortalama±Standart sapma; Min-Maks: Minimum-Maksimum; n: Sayı; OSİ: Oksidatif stres indeksi; SKB: Sistolik kan basıncı; T col: Total kolesterol; TG: Trigliserid; TKG: Tokluk kan glukozu; UA: Ürik asit; VKİ: Vücut kitle indeksi; Veriler: Ort±SS ifade edilmiştir; p değerleri One - Sample Kolmogorov Smirnov testi ile hesaplanmıştır. (\*) Normal dağılım gösterenler

olduğu, gizlilik ve mahremiyet haklarının saklı tutulacağı ve istedikleri zaman çalışmadan çekilebilecekleri hakkında bilgilendirilerek, görüşmelerin yapılması ve kaydedilmesi için katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Araştırmada Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uyulmuştur.

### Klinik bilgiler

Hastaların poliklinikte anamnezleri alındı ve detaylı fizik muayeneleri yapıldı. Yaş, cinsiyet, diyabet süresi, diyabet tedavileri, özgeçmişleri kayıt altına alındı. Muayene sırasında antropometrik ölçümleri vücut kitle indeksi (VKİ), bel/kalça oranı (BKO) ölçüldü. Ayakta

**Tablo 1b.** Glisemik düzeylere göre antropometrik ve biokimyasal verilerin dağılımı

Grup	6.5≤HbA1c≤7.9		8.0≤HbA1c≤9.9		10.0≤ HbA1c		Gr T (n=153)		P
	Gr B (n=28)		Gr C (n=26)		Gr D (n=25)		Gr T (n=153)		
Cinsiyet	K=13 E=15		K=13 E=13		K=11 E=14		K=70 E=83		0.001
	Min-Maks	Ort±SS	Min-Maks	Ort±SS	Min-Maks	Ort±SS	Min-Maks	Ort±SS	
Yaş (yıl)	40-73	56.1±9.5	41-70	56.4±7.9	42-73	57.2 ±9.3	40-76	55.0±9.1	0.004
DS (ay)	3-360	101.2±7	3-288	96.1±83	3-264	111.7±80	0-360	64.4± 78	0.001
VKI (kg/m2)	26-52	33.4 ±5.4	26-48	35±5.4	27-48	35.8±5.9	21-52	32.7±5.9	0.001
BKO (cm)	0.84-1.1	0.98±0.06	0.83-1.1	0.97±0.06	0.9-1.1	1±0.05	0.77-1.1	0.97±0.06	0.200*
SKB (mmHg)	110-180	132±18	115-180	138±1	120-180	137±20	90-210	130±9	0.001
DKB (mmHg)	70-100	85±7	80-110	85±7	80-120	88±10	60-120	84±7	0.001
HbA1c (NGSP, %)	6.5-7.9	6.98±0.4	8-9.9	8.8±0.6	10-15.4	11.2 ± 1.1	4.7-15.4	7.3±2.2	0.001
AKG (mg/dL)	118-179	139±18	132-269	183±38	189-349	257±45	75-349	148±63	0.001
TKG (mg/dl)	117-303	198±45	0-363	250±79	0-469	327±93	0-469	190±100	0.001
İA (µU/mL)	4.4-51.6	18.6±10.5	1.4-80.5	16.6±15.2	3.64-43.4	14.4 ±8.8	1.4-80.5	14.7±10.1	0.001
İD	1.4-16.8	6.5±3.7	0.5-53.1	7.8±9.9	2.2-27.5	9.3±6.5	0.5-53.1	5.7±5.8	0.001
OSİ	25-55	40±8	27-68	42±11	29-57	40 ±8	22-68	38±9	0.002
ABİ kantitatif	0.42-1.4	0.84±0.2	0.57-1.2	0.85±0.1	0.5-1.2	0.85±0.2	0.26-1.5	0.87±0.2	0.200*
C peptid açıklık (ng/mL)	0.6-6.4	2.54±1.1	0.1-5.6	2.2±1.2	0.6-7.5	2.1±1.3	0.1-7.5	2.1±1	0.021
UA (mg/dL)	0-8.5	5.2±2	0-8	4.6±1.8	0-6.6	4±1.5	0-8.5	4.8±1.6	0.007
CRP (mg/L)	0.5-11	3.7±2.2	0-1.51	5.5±4.4	0.5-21	6.4±5.7	0-2.1	3.9±3.7	0.001
ALT (IU/L)	11-89	32.2±16.7	14-94	35.5±17.1	13-61	30.5±12.4	11-94	31.6±14.6	0.001
AST IU/L)	26-52	33.4±5.4	26-48	35±5.4	27-48	35.8±5.9	21-52	32.7±5.9	0.001
Kreatinin (mg/dL)	0.5-1.2	0.7± 0.1	0.5-1	0.7±0.1	0.5-1.4	0.7±0.2	0.5-1.4	0.7±0.1	0.001
GFR (mL/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	63-145	104±23	60-150	107±23	55-191	116±30	55-191	105±23	0.012
Albuminüri (mg)	3.6-300	46.4±67.6	0-300	70±98.3	5.6-300	56.8±92.9	0-300	39.1±73.5	0.001
HDL-c (mg/dL)	24-65	43±9	24-59	40±9	24-67	39±10	24-80	43±10	0.001
LDL-c (mg/dL)	88-311	134±49	0-159	90±45	0-150	86±49	0-311	105±44	0.007
TG (mg/dL)	72-675	218±132	11-2970	312±551	81-1629	306±328	0-2970	216±282	0.001
Tcol (mg/dL)	145-384	215±54	116-298	191±44	118-280	191±36	107-384	192±43	0.200*

ABİ kantitatif: Ayak Bilek-Brakial İndeksi kantitatif; AKG: Açlık kan glukozu; ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; BAG: Bozulmuş açlık glukozu; BGT: Bozulmuş glukoz toleransı; BKO: Bel/kalça oranı; CRP; C-reaktif protein; DKB: Diyastolik kan basıncı; DS: Diyabet süresi; E: Erkek; GFR: Glomerüler filtrasyon hızı; Gr A: Grup A; Gr B: Grup B; Gr C: Grup C; Gr D: Grup D; Gr PDM: Grup pre-diyabet; Gr T: Grup total; HDL-c: Yüksek dansiteli (High-density) lipoprotein; İA: İnsülin açıklık; İD: İnsülin direnci; K:Kadın; LDL-c: Düşük dansiteli (Low-density) lipoprotein; Ort±SS; Ortalama±Standart sapma; Min-Maks: Minimum-Maksimum; n: Sayı; Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programına (NGSP); OSİ: Oksidatif stres indeksi; SKB: Sistolik kan basıncı; T col: Total kolesterol; TG: Trigliserid; TKG: Tokluk kan glukozu; UA: Ürik asit; VKİ: Vücut kitle indeksi; Veriler: Ort±SS ifade edilmiştir; p değerleri One - Sample Kolmogorov Smirnov testi ile hesaplanmıştır. (\*) Normal dağılım gösterenler

dururken alt kostanın kenarı ile krista iliak arasındaki mesafenin ortasından bel çevresi ölçülmüş, kalçanın en geniş yerinden de kalça ölçülmüştür. Bel/kalça oranı bu şekilde hesaplanmıştır. Standart BKO erkekler için <1 cm, kadınlar için <0.8 cm olarak kabul edildi. Sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü (Erka Perfect Aneroid 201 001 02 manuel), sağ koldan oturur pozisyonda 10 dakika dinlendikten sonra 3 ölçüm

**Tablo 2.** Ayak Bilek-Brakial İndeksi değerlendirme tablosu

ABİ	Değerlendirme
0.9-1.3	Normal
<0.9	İşkemi
<0.6	Ciddi iskemi
>1.3	Damarda ciddi mediyal kalsifikasyon
0.9-1.3	Normal

ABİ: Ayak Bilek-Brakial İndeksi

Tablo 3. Ayak Bilek-Brakial İndeksine göre antropometrik ve biokimyasal verilerin dağılımı

ABİ	Normal (0.9-1.3) (n=61)		İskemi <0.9 (n=70)		Ciddi iskemi <0.6 (n=14)		Mediyal kalsifikasyon 1.3< (n=8)		P
	Min-Maks	Ort±SS	Min-Maks	Ort±SS	Min-Maks	Ort±SS	Min-Maks	Ort±SS	
Cinsiyet	K=24 E=37		K=37 E=33		K=4 E=10		K=5 E=3		0.174 <sup>1</sup>
Yaş (yıl)	40-71	53.1±6	40-76	55.9±9	48-74	60.9±9	42-75	51.3±11	0.025
DS (ay)	0-240	39.4±65	0-360	80.8±85	0-240	100.6±70	0-192	51.7±66	0.001
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	21-48	32±5.7	23-52	33.7±6.1	26-43	31.7±5.5	22-37	31.6±5.3	0.323
BKO (cm)	0.86-1.1	0.97±0.06	0.77-1.1	0.96±0.06	0.92-1.17	1.01±0.06	0.8-1.05	0.95±0.09	0.054*
SKB (mmHg)	110-160	123±10	100-180	135±20	110-210	145±29	90-120	110±9	0.001
DKB (mmHg)	80-100	81±4	70-120	86±9	80-100	87±8	60-80	76±7	0.001
HbA1c (NGSP, %)	4.8-11	7.04±2.1	4.7-12.9	7.6±2.1	5.1-15.4	7.79±2.8	5.1-7.5	6.25±0.9	0.097
AKG (mg/dL)	75-344	139.7±66	79-328	155±59	87-349	167±75	77-157	120±26	0.044
TKG (mg/dL)	0-469	172±101	0-465	204±97	70-421	221±110	91-240	139±57	0.049
İA (µU/mL)	2.5-80.5	13.3±11.1	3.6-51.6	15.8±9.2	1.4-43.4	15.8±10.4	3.7-27.2	13.3±9.6	0.107
İD	0.6-53.1	5.4±7.8	1.5-16.8	5.93±3.57	0.58-27.55	6.37±6.5	0.7-10.56	4.13±3.42	0.015
OSİ	22.9-62	38.0±8.6	26.8-68.6	39.8±9.5	25.4-55.4	40±8.7	25-51.5	34.6±8.1	0.324
C peptid açıklık (ng/mL)	0.1-5.6	2±1	0.4-6.4	2±1.04	0.5-7.5	2.6±1.6	0.7-3.4	1.9±1	0.330
Urik asit (mg/dL)	0-7.8	4.9±1.4	0-8.5	4.73±1.8	1.4-7.6	5.5±1.8	2-6.3	4.3±1.4	0.201
CRP (mg/L)	0-17.4	3.5±3.4	0-21.1	4.6±4.3	0.5-7.9	2.9±1.9	2.5-6.9	3.5±1.7	0.271
ALT (IU/L)	15-77	34±14	13-94	30±14	16-41	29±9	11-89	29±25	0.049
AST (IU/L)	13-59	26±9	15-82	25±10	18-30	23±4	16-53	25±12	0.579
Kreatinin (mg/dL)	0.5-1.2	0.77±0.1	0.5-1.1	0.72±0.1	0.5-1.4	0.9±0.2	0.5-0.9	0.65±0.1	0.008
GFR (mL/dk/1.73)	66-152	104±21	55-191	107±24	55-138	90±23	87-143	114±22	0.090
Albuminüri (mg)	0-300	29.6±66	0-300	40.8±68	5.5-300	87.7±119	3.4-40.4	12.9±11	0.048
HDL-c (mg/dL)	24-80	42±10	24-75	43±10	24-67	39±10	36-67	49±12	0.234
LDL-c (mg/dL)	0-203	102±41	0-311	105±48	56-177	111±31	71-246	122±55	0.869
TG (mg/dL)	0-675	183±131	11-2970	256±391	63-521	191±117	72-304	168±98	0.561
Tcol (mg/dL)	107-284	186±39	116-384	198±45	118-252	184±34	148-343	205±63	0.340*
Sigara (paket /yıl)	0-864	56±171	0-720	21±94	0-660	51±175	0-192	31±68	0.496

ABİ: Ayak Bilek-Brakial İndeksi ; AKG: Açlık kan glukozu; ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; BKO: Bel/Kalça Oranı; CRP; C-reaktif protein; DKB; Diyastolik kan basıncı; DS: Diyabet süresi; E: Erkek; GFR: Glomerüler filtrasyon hızı; HDL-c: Yüksek dansiteli (High-density) lipoprotein; İA: İnsülin açıklık; İD: İnsülin direnci; K:Kadın; LDL-c: Düşük dansiteli (Low-density) lipoprotein; Ort±SS; Ortalama±Standart sapma; Min-Maks: Minimum -Maksimum; SKB: Sistolik kan basıncı; n: Sayı; Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programına (NGSP); T col: Total kolesterol; TG: Trigliserid; TKG: Tokluk kan glukozu; OSİ: Oksidatif stres indeksi; VKİ: Vücut kitle indeksi; Veriler: Ort±SS ifade edilmiştir. p: değerleri Kruskal Wallis testi ile hesaplanmıştır; (\*): p değerleri One-Way ANOVA ile tespit edilmiştir; (1): p değeri ki-kare (X<sup>2</sup>) testi uygulandı.

alındı ölçümlerin ortalaması kabul edildi. Korotkoff sesinin ilk ortaya çıkışı (faz I) sistolik ve kaybolması (faz V) diyastolik kan basıncı olarak alındı. Hipertansiyon, sistolik kan basıncı (SKB) 140≥mmHg diyastolik kan basıncı (DKB)≥90 mmHg olarak tanımlandı.

### Ayak Bilek-Brakial İndeksi ölçümü

Bütün bireylerin her iki alt ekstremitede hem dorsalis pedis arter (DPA) hem de posterior tibial arterden (PTA) sistolik basınç ölçümleri radyoloji uzmanı tarafından 8

MHz vasküler doppler ultrasonografi (GE Healthcare Logiq P6 PRO) ile ölçüldü. Yatar pozisyonda her iki üst ekstremiteden brakial arter sistolik basıncı tansiyon aleti ile ölçüldü. Her iki alt ekstremitede DPA hem de PTA'dan en yüksek olan değerler, her iki brakial arter basıncından en yüksek olan değere bölünmesi ile elde edildi (13).

[ABİ: Bilateral dorsalis pedis arteri (DPA) ve posterior tibial arter (PTA) sistolik değerlerinin en yüksek olanı / Her iki brakial arter basıncından en yüksek olan sistolik değer]



**Tablo 4.** Diyabet komplikasyonlarının ayak bilek-brakial indeksi, glisemik düzey, OSİ ile ilişkisi ve dağılımları

	Makrovasküler komplikasyon		Mikrovasküler komplikasyon	
	% 78.4		%50.9	
	p*		p*	
ABİ iskemi	0.001		0.107	
HbA1c (NGSP, %)	0.001		0.001	
OSİ	0.001		0.007	
	n	%	n	%
İKH	1	0.6	35	22.8
PAH	28	18.3	2	1.2
KA	27	17.6	12	7.2
YOK	33	21.5	75	45.2
İKH+PAH	1	0.6	2	1.2
İKH+KA	6	3.9	22	13.3
PAH+KA	47	30.7	1	0.6
SVH+PAH	2	0.1	4	2.4
İKH+PAH+KA	8	5.2	35	22.8

ABİ: Ayak Bilek-Brakial İndeksi İKH: İskemik kalp hastalığı; KA: Karotis aterosklerozu; n: Sayı; Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programına (NGSP); NFP: Nefropati; NP: Nöropati; OSİ: Oksidatif stres indeksi; PAH: Periferik arter hastalığı; RP: Retinopati; SVH: Serebrovasküler hastalık; %: Yüzdeler oran; YOK: Komplikasyon yok; (\*): p değerleri Kruskal Wallis testi ile hesaplanmıştır.

**Tablo 5.** Nöropati ve retinopati düzeylerinin, ayak bilek-brakial indeksi, glisemik düzey, OSİ ile ilişkisi ve dağılımları

	Nöropati düzeyi		p*	Retinopati düzeyi		p*
	n	%		n	%	
ABİ iskemi			0.505			0.593
HbA1c (NGSP, %)			0.001			0.001
OSİ			0.227			0.602
	n	%		n	%	
İnce lif NP, EMG: Normal	29	17.5		Nonproliferatif RP / Background RP	5	3
Hafif aksonal NP	16	9.6		Nonproliferatif RP + Makula ödemi	3	1.8
Orta aksonal NP	7	4.2		Proliferatif RP + Makula ödemi	1	0.6
Ağır aksonal NP	10	6		RP yok	144	86.7
Karpal Tünel Sendromu	6	3.6				
NP yok	85	51.2				

ABİ: Ayak bilek-brakial indeksi; EMG: Elektromiyografi; n: Sayı; Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programına (NGSP); NP: Nöropati; OSİ: Oksidatif stres indeksi; RP: Retinopati; %: Yüzdeler oran; (\*): p değerleri Kruskal Wallis testi ile hesaplanmıştır

Böylece ABİ değerleri elde edilerek PAH ciddiyeti belirlenecektir. ABİ değerlerinin yorumlanması normal, iskemi, ciddi iskemi ve damarda ciddi medial kalifikasyon olarak belirtilmiştir (Tablo 2).

### Karotis arter doppler ultrasonografik incelemesi

Çalışmaya alınan tüm bireyler radyoloji uzmanı tarafından karotis intima-media kalınlığı (İMK), karotis

arter sistemindeki plaklar ve darlıklar doppler ultrasonografi ile değerlendirildi. Karotis İMK ölçümünü tekniği için Amerikan Ekokardiyografi Derneği tarafından yayınlanan protokol esas alındı (14). Uygulama için kullanılması önerilen transdüser lineer ve frekansı en az 7 MHz (GE Healthcare Logiq P6 PRO) olacak şekilde prob kullanıldı. Karotis arterlerdeki aterosklerotik plakların tespiti ve ölçümü Mannheim Karotis

**Tablo 6.** Karotis arter doppler incelemesinin ayak bilek-brakial indeksi, glisemik düzey, OSİ ile ilişkisi ve dağılımları

			p*
ABİ iskemi			0.334
HbA1c (NGSP, %)			0.001
OSİ			0.002
	n	%	
Tip I	14	8.4	
Tip II	9	5.4	
Tip III	3	1.8	
Tip IV	51	30.7	
Normal	61	36.7	
İMK artmış	14	8.4	
plak(-) stenoz(-)	73	44	
plak(+) stenoz(-)	41	24.7	
plak(+) stenoz(+)	37	22.3	
Total	151	91	

ABİ: Ayak bilek-brakial indeksi; İMK: İntima-media kalınlığı; n: Sayı; Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programına (NGSP); OSİ: Oksidatif stres indeksi; Tip I: İnce ekojenik kapsülü olan ekolüsen plak; Tip II: Küçük ekojenik alanlar içeren ekolüsen plak; Tip III: Küçük ekolüsen alanlar içeren ekojenik plak; Tip IV: Tümüyle ekojenik plak; %: Yüzdeler oran; (\*): p değerleri Kruskal Wallis testi ile hesaplanmıştır

**Tablo 7.** Obezite düzeylerinin ayak bilek-brakial indeksi, glisemik düzey, OSİ ile ilişkisi ve dağılımları

			p*
ABİ iskemi			0.399
HbA1c (NGSP, %)			0.001
OSİ			0.003
	n	%	
Obezite sınıflaması			
18.5-1-24.9 normal kilo	8	4.8	
25-29.9 fazla kilo	41	24.7	
30-34.9 1. obez	49	29.5	
35-39.9 2. obez	33	19.9	
40 morbid obez	21	12.7	

ABİ: Ayak bilek-brakial indeksi; n: Sayı; Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programına (NGSP); OSİ: Oksidatif stres indeksi; %: Yüzdeler oran; (\*): p değerleri Kruskal Wallis testi ile hesaplanmıştır

İMK Konsensus Raporu, önerileri doğrultusunda çalışıldı (15). Karotis arter sistemindeki plaklar dopplerdeki görünümüne göre sınıflandırıldı.

Tip I: İnce ekojenik kapsülü olan ekolüsen plak.

Tip II: Küçük ekojenik alanlar içeren ekolüsen plak.

Tip III: Küçük ekolüsen alanlar içeren ekojenik plak.

Tip IV: Tümüyle ekojenik plak.

Karotis arter sistemi darlık oranının ölçümünde kullanılan European Carotid Surgery Trial (ECST) yöntemi anjiyografik değerlendirme için de kullanılan non-invaziv doppler yöntemidir.

### Retinopati değerlendirilmesi

Göz hastalıkları uzmanı tarafından dilate edilmiş pupillalar indirekt oftalmoskopi (Topcon SL-7F 2003,

Japan) ile fundus muayenesi yapılarak değerlendirildi. Diyabetik retinopati (DR) derecesi non-proliferatif retinopati, pre-proliferatif ve proliferatif retinopati olarak değerlendirildi. Ayrıca makula ödeminin varlığı kaydedildi.

### Nefropati değerlendirilmesi

Nefropatiyi araştırmak için albuminüri ölçümü ile birlikte eGFR hesaplandı. Albuminüri taraması için sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı bakıldı. Ayrıca serum kreatinin düzeyi ölçülerek MDRD formülünden eGFR hesaplandı. İdrarda albumin/kreatinin oranının 30 mg olması normal, 30≤ mg olması yüksek idrar albumin atılımı olarak tanımlanır. 3-6 aylık zaman aralığında bakılan 3 idrar örneğinde albumin/kreatinin oranının en az ikisinin anormal olması albuminüri tanısı

**Tablo 8.** Ayak bilek-brakial indeksinin biyokimyasal parametrelerle korelasyon analizi

	Yaş (yıl)	DS (ay)	HbA1c NGSP) (%)	AKG (mg/ dL)	TKG (mg/ dL)	İA (µU/mL)	İD	Albüminüri (mg)
ABİ iskemi r:								
korelasyon	-0.261	-0.278	-0.142	-0.168	-0.203	-0.196	-0.215	-0.188
kat sayısı								
p*	0.001	0.001	0.80	0.038	0.013	0.016	0.008	0.020

ABİ: Ayak bilek-brakial indeks; AKG: Açlık kan glukozu; DS: Diyabet süresi; İA: İnsülin açlık; İD: İnsülin direnci; TKG: Tokluk kan glukozu; (\*): Sperman korelasyon analizi ile p değeri hesaplanmıştır

**Tablo 9.** Multipl ikili lojistik regresyon modeli

		B	S.E.	Wald	df	p*	Exp(B)
Step 6a	DS (ay)	0.009	0.003	8.777	1	0.003	1.009
	İA (µU/mL)	0.21	0.058	12.977	1	0.001	1.233
	İD	-0.399	0.112	12.763	1	0.001	0.671
	TKG (mg/dL)	0.009	0.003	9.547	1	0.002	1.009
	Constant:						
	sabit (kesim noktası)	-2.744	0.719	14.545	1	0.001	0.064

DS: Diyabet süresi; İA: İnsülin açlık; İD: İnsülin direnci; TKG: Tokluk kan glukozu; (\*): Multipl ikili lojistik regresyon modeli p değerleri

**Tablo 10.** Modelin tanısal değerleri \* (step 6)

	Gözlemlenen	Tahmin edilen	Doğruluk yüzdesi (%)				
		ABİ iskemi					
		İskemi (+)	İskemi (-)	D	Ö	PPD	NPD
ABİ iskemi	İskemi (+)	58	20	74	61	71	64
	İskemi (-)	23	36				
	Testin GDO						68.6

ABİ iskemi: Ayak Bilek-Brakial İndeksi iskemi; Cut off değeri 0.50; D: Duyarlılık; GDO: Genel doğruluk oranı; NPD: Negatif prediktif değer; Ö: Özgüllük; PPD: Pozitif prediktif değer; %: Yüzdeler oranı (\*); Multipl ikili lojistik regresyon modeli uygulandı

koydurur. eGFR ≤60 ml/dk olması ile albüminürinin varlığı diyabetik nefropati olarak kabul edilir (16).

### Nöropati değerlendirilmesi

Hastalar periferik nöropati ve otonom nöropati açısından nöroloji uzmanı tarafından muayene edildi. Muayene sonucunda gerekli görülenlere elektromiyografi (EMG) incelemesi yapıldı. İnce lif nöropati EMG normal, hafif aksonal nöropati, orta aksonal nöropati, ağır aksonal nöropati ve karpal tünel sendromu olanlar olarak not edildi.

### Laboratuvar analizi

Tüm katılımcıların kan ve idrar örnekleri gece boyunca en az 10 saat aç bırakıldıktan sonra toplanmıştır. Biyokimyasal parametreler için kan örnekleri 8.5 ml'lik vakumlu (Becton Dickinson) tüplere bölündü. HbA1c

numuneleri EDTA içeren 2 ml'lik tüplere alındı. Kahvaltıdan iki saat sonra, tokluk kan glukozu (TKG) düzeyleri için tekrar kan örnekleri alındı. Numuneler analize kadar -80 °C'de saklandı. HbA1c konsantrasyonu boronat afinite teknolojisi (Quo-Lab®, EKF Diagnostics PLC, Cardiff, UK) ile çalışıldı ve Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programına (NGSP) göre yüzde olarak ifade edildi. Plazma glukozu, glukoz oksidaz yöntemiyle ölçüldü. Bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve/veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT), standart 2 saatlik 75 g glukoz oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile belirlendi. İnsülin açlık seviyesi Cobas e411 ile ölçüldü ve C-peptid açlık düzeyi ADVIA Centaur XP (Siemens) ile analiz edildi. Homeostatic Model of Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) insülin direncini tespit etmek için formül [*açlık insülin düzeyi(µU/ml) x açlık glukoz düzeyi(mg/dl)/405*]

kullanıldı. AKG, TKG, trigliserit (TG), toplam kolesterol (T col), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-c), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-c), kreatinin ve ürik asit düzeyleri VITROS® 350 Chemical Systems (Ortho Clinical Diagnostics) cihazı ile çalışıldı. C-Reaktif Protein (CRP) ve albüminüri, bir I-Chroma okuyucu cihazı (Boditech) kullanılarak test edildi.

MDRD formülü [[http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculator.cfm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm)] ile kreatinin klirens (GFR) hesaplandı.

### Oksidatif Stres İndeksi'nin hesaplanması

Total Antioksidan Kapasite (TAC) ve Total Oksidatif Durum (TOS) değerleri kolorimetrik yöntem kullanılarak serumdan ölçülmüştür. Oksidatif stres indeksi ( $TOS/TAC \times 100$ ) formülüyle hesaplandı (17,18).

### İstatistiksel analiz

Tanımlayıcı istatistiklerde, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, nümerik değişkenler için ortalama±standart sapma, ortanca (minimum–maksimum) değerler kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelendi. Normal dağılım göstermeyen değişkenlere bağımsız gruplar arasındaki farkı anlamak için Kruskal Wallis testi uygulandı. Normal dağılım gösteren değişkenlere bağımsız gruplar arasındaki farkı tespit etmek için One-Way ANOVA testi yapıldı. Varyansların homojen dağılımı testine göre de Post-hoc testleri Tukey, Dunett ve Tamhane's T2 testleri uygulandı. Kategorik nominal değişkenlere iki bağımsız grup arasında karşılaştırma analizi yapmak için ki-kare ( $X^2$ ) testi uygulandı. Prognostik değer analizinde, multiple binary logistic regresyon modeli uygulandı. Korelasyon için Sperman analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak alındı ve analiz SPSS V22.0 istatistik yazılımı (SPSS, Inc, ABD) kullanılarak yapıldı.

## BULGULAR

Çalışma katılımcılarının dağılımı kontrol 23 (%15), PDM 24 (%15.6) ve diyabetik hasta 106 (%69.4) olmak üzere 153 bireyden oluştu. Katılımcıların cinsiyetleri 83 erkek, 70 kadın, yaş ortalaması  $55.05\pm 9.1$ , diyabet

süresi  $64.4\pm 78.2$  ay ve HbA1c ortalaması  $7.3\pm 2.2$  olarak bulundu. Tüm katılımcıların demografik ve biokimyasal parametrelerinin detayları verildi. ABİ'nin kantitatif ölçümü, BKO ve T col parametreleri normal dağılıma uygunluk gösterirken, bunların dışındaki diğer tüm parametreler normal dağılıma uygunluk göstermedi ( $p<0.05$ ) (Tablo 1a, Tablo 1b).

### Glisemik düzeye göre antropometrik ve biokimyasal parametrelerin incelenmesi

Glisemik düzeylerine göre ayrılmış katılımcıların antropometrik ve biokimyasal parametrelerinin farklılık gösterip göstermediğini araştırdık. Glisemik düzeylerine göre yaş açısından gruplar arasında anlamlı farklılık vardı ve en yaşlı grubu Grup A oluşturuyordu ( $p<0.05$ ). Diyabet süresi glisemik düzeylere göre farklılık gösterdi ve Grup D diyabet süresi en uzun olan grup olarak bulundu ( $p<0.001$ ). VKİ, BKO, SKB, DKB, AKG, TKG, insülin açlık, insülin direnci, OSİ, C-peptid açlık, ürik asit, CRP, albüminüri, HDL-c, LDL-c ve TG değerleri ile grupların glisemik düzeyleri arasında anlamlı fark bulundu. Grup D'de VKİ, BKO, AKG, TKG, insülin direnci, CRP ve albüminüri diğer gruplara göre anlamlı yüksekti, HDL kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. OSİ Grup C'de anlamlı olarak diğer gruplardan yüksek görüldü ( $p<0.05$ ) (Tablo 1a, Tablo 1b). Glisemik düzeylerine göre mikro ve makrovasküler komplikasyonların tümü ile anlamlı bir farklılık gösterdi ( $p<0.001$ ) (Tablo 3).

### ABİ'ye göre antropometrik ve biokimyasal parametrelerin incelenmesi

ABİ açısından katılımcıların %39.9'u normal, %45.8'i iskemi, %9.2'si ciddi iskemi ve %5.2'si damar cidarında ciddi mediyal kalsifikasyon göstermekteydi. ABİ düzeylerine göre ayrılmış katılımcıların antropometrik ve biokimyasal parametrelerinin farklılık gösterip göstermediğini inceledik. ABİ grupları arasında yaş açısından anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ) ama cinsiyet bakımından bir fark bulunmadı ( $p=0.174$ ). Erkeklerde %51 (43/83) ve kadınlarda % 58 (41/70) oranında ABİ'de iskemi ve ciddi iskemi bulundu. Diyabet süreleri ABİ gruplarında anlamlı olarak fark gösterdi ( $p<0.001$ ), SKB ve DKB ile de anlamlı fark bulundu ( $p<0.001$ ). VKİ ve BKO açısından bir farklılık saptanmadı. Katılımcılarda ABİ gruplarına göre HbA1c

değerleri açısından bir fark görülmedi ( $p=0.097$ ) (Tablo 4). Diğer yandan ABİ'nin iskemi düzeyi glisemik grublarda anlamlı farklılık gösterdi ( $p<0.05$ ). ABİ ayrıca gruplar arasında kreatinin ( $p<0.05$ ) ve albüminüri ( $p<0.05$ ) açısından anlamlı farklılık gösterdi. AKG ( $p<0.05$ ), TKG ( $p<0.05$ ) ve insülin direnci ( $p<0.05$ ) ile ABİ grupları arasında anlamlı fark vardı. Yaş ve diyabet süresi ciddi iskemi grubunda daha ileriydi, insülin direnci ise iskemik grupta daha yüksekti. SKB ve DKB ciddi iskemik grubunda daha yüksek bulundu. ALT, kreatinin ve albüminüri değeri ciddi iskemi grubunda artış gösterdi. OSİ, insülin açlık, C-peptid, T col ve ürik asit düzeyleri ile bir farklılık görülmedi (Tablo 4).

### ABİ ile diyabet komplikasyonlarının ilişkisi

Çalışmadaki hastaların %78.4'ünde makrovasküler komplikasyonlar, %50.9'unda mikrovasküler komplikasyonlar vardı. Komplikasyonların dağılım oranları ayrıntılı olarak verilmiştir (Tablo 3). ABİ'nin hem grup bazında hem de sadece iskemik gruplar (iskemi + ciddi iskemi) olarak mikrovasküler komplikasyonların varlığı ile arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0.107$ ), iskemik gruplar olarak makrovasküler komplikasyonlarla anlamlı bir fark görüldü ( $p<0.001$ ). Makrovasküler komplikasyon gruplarının, ABİ, OSİ ve HbA1c arasında anlamlı bir fark vardı ( $p<0.001$ ), buna karşın mikrovasküler komplikasyon grupların HbA1c ve OSİ ile anlamlı fark görüldü ( $p<0.001$ ), ( $p<0.05$ ) (Tablo 3). ABİ iskemi grupları ile nöropati ve retinopati düzeyi arasında anlamlı fark bulunmadı, ancak glisemi düzeyi ile anlamlı farklılık bulundu ( $p<0.001$ ) (Tablo 5). Karotis doppler incelemesine göre 6 gruba ayrılmış kohort ile OSİ arasında anlamlı bir fark tespit edildi ( $p<0.05$ ). Karotis doppler incelemesi ile ABİ iskemi grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.334$ ), glisemi düzeyi ile anlamlı fark bulundu ( $p<0.001$ ) (Tablo 6). Post hoc analizlerinde İMK ilgili olarak gruplar arasında bir fark görülmedi. ABİ iskemi grupları ile obezite düzeyi arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Obezite düzeyi ile OSİ arasında anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ) ve HbA1c arasında da anlamlı bir farklılık saptandı ( $p<0.001$ ) (Tablo 7).

Korelasyon analizinde ABİ iskemi grupları ile yaş, diyabet süresi, AKG, TKG, albüminüri, insülin açlık ve insülin direnci, arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı (Tablo 8).

### Periferik arter hastalığı oluşumuna katkıda bulunan parametrelerin incelenmesi

Diyabet hastalarında PAH oluşumuna katkıda bulunabilecek, risk oluşturabilecek parametreler ABİ üzerinden multiple binary logistik regresyon modeli ile test edildi. Korelasyon analizi sonucunda ABİ ile ilişkili olan parametreler alındı. İskemi (iskemi + ciddi iskemi yani  $ABİ<0.9$  olanların tümü) olan grupta diyabet süresi, açlık insülin düzeyi ve TKG'de anlamlı düzeyde yükseklik, buna karşın insülin direncinde anlamlı düzeyde düşüklük saptandı. ABİ'nin iskemi tespitine alternatif olarak tahmin amaçlı diyabet süresi, açlık insülin düzeyi, TKG ve insülin direnci parametrelerinin kullanılabileceği ve bunların risk oluşturabileceği sonucuna varılmıştır (Tablo 9). Testin duyarlılığı %74, özgüllüğü %61, pozitif prediktif değeri %71 (58/81 kişi) ve negatif prediktif değeri ise %64 (36/56 kişi) olarak bulundu. Yukarıda tanımlanan modelin genel doğruluk oranı ise %68.6 olarak hesaplandı (Cut off değeri: 0.50) (Tablo 10).

Modelden tahmin edilen olasılık değerleri=  $P = \frac{1}{1+e^{-(Model)}}$

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(2.744 + (-0.399) \times (HOMA-IR) + (0.210) \times (\text{insülin açlık}) + (0.009) \times (\text{diyabet süresi}) + (0.009) \times (TKG))}}$$

### TARTIŞMA VE SONUÇ

Diyabetiklerde PAH riski ve iskemik olay oranları, diyabetik olmayan benzer popülasyonlara göre belirgin şekilde daha yüksektir (19). Bununla birlikte, diyabetik popülasyonda PAH prevalansının doğru bir şekilde saptanması güç olabilir. Bu durum genellikle asemptomatiktir, periferik nöropati ağrı algılamasını değiştirebilir, periferik arter atımlarının alınmaması ve klodikasyonun varlığı da yetersiz tanınal göstergelerdir (20). ABİ, PAH riskini kontrol etmek için hızlı ve noninvaziv bir yöntemdir, bu yöntemle yapılan çalışmalarda diyabetik bireylerin PAH ( $ABİ <0.90$  olarak tanımlanan) prevalansı çok farklı rakamlar verilmekle beraber genel olarak % 20-30 arasında değişir (20-23). Amerikan Diyabet Derneği'nden (ADA) yapılan bir konsensüs beyanında 50 yaşın üzerindeki tüm diyabetik bireylere ABİ tayininin yapılması önerilmektedir (24). Çalışmamızda ABİ %54.9 (84/153) katılımcıda iskemi ve ciddi iskemi düzeyindeydi (Tablo 4). Diyabet süresi ilerledikçe glisemik düzeyin bozulduğu görüldü, glisemik düzeyi normal olmasına rağmen Grup A en yaşlı grubu oluşturuyordu, hastanın yaşından bağımsız di-



yabet süresinin glisemi düzeyi üzerinde daha etkili olduğu ileri sürülebilir. Yaş ve diyabet süresi ciddi iskemi grubunda daha ileriye, yaşın ileri ve diyabet süresinin uzun olması ABİ'nin iskemiye doğru gidişi ile paralellik gösteriyordu (10). Yaş ilerledikçe PAH prevalansı artmakta ve yaşlı popülasyonlarda ABİ taramasının yapılması tavsiye edilmektedir (10,23). PAH taramasında diyabetiklerde yaşın yanında diyabet süresinin de önemli olduğunu düşünüyoruz, tarama için belli bir yaşın üstünü beklemekten ziyade diyabet süresi de dikkate alınabilir ve tarama ona göre öne çekilebilir.

Çalışmalarda ABİ değeri ile glisemik düzey ölçütü olarak alınan HbA1c arasında bir ilişki bulunamadı (25,26). Biz çalışmamızda ABİ ile HbA1c arasında bir ilişki bulamadık. Bununla birlikte ABİ iskemi grubunda HbA1c ile anlamlı bir farklılık saptandı ( $p<0.05$ ). ABİ gruplarının AKG, TKG ve insülin direnci ile aralarında anlamlı bir fark vardı. Korelasyon analizinde ABİ ile AKG, TKG, insülin açlık ve insülin direnci arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki vardı.

Multiple binary logistic regresyon modelinde PAH oluşumuna katkısı olan faktörlere bakıldığında, insülin direnci anlamlı düşme gösterirken, diyabet süresi, açlık insülin düzeyi ve TKG yükselme göstermektedir. Diyabetin başlangıcında var olan insülin direnci, diyabet süresinin uzaması ile beraber  $\beta$  hücrelerinin zamanla kaybıyla yerini insülin yetersizliğine bırakmaktadır. Burada tezat oluşturan durum ABİ iskemiye işaret ederken insülin yükselmesi ile insülin direncinin düşmesi arasındadır. İnsülin direnci;  $AKG \times \text{insülin açlık} / 405$  formülünden hesaplanıyor, bu formüle göre açlık insülini yükselip insülin direnci düşüyse AKG düşmesi beklenir. Diyabet süresinin ilerlemesi ile  $\beta$  hücre rezervinin azalması, insülin düzeyinin düşmesini getirmelidir. Bu tez insülin direncinin zamanla düşmesini açıklayabilir ve bu sürede de zaten ateroskleroz oluşmuştur ve ABİ'de iskemiye tanımlanmaktadır. Öte yandan hastaların kullandığı oral antidiyabetiklerin bu durum üzerinde etkileri olabilir. Özellikle insülin sekreteogları sağlıklı bir yorum yapmayı güçleştirmektedir. Ayrıca insülin fazlalığı, insülinin anabolizan etkisi ile damar cidarında mediyal bir hipertrofiye neden olup iskemiye tetiklemektedir mi? Bu hipotez de izaha muhtaçtır. Bütün bunlardan hareketle, akut hiperglisemiden ziyade uzun süreli kronik hiperglisemiye olan maruziyetin PAH için bir risk oluşturduğu iddia edilebilir.

Diyabetli hastalarda dislipideminin özellikleri düşük HDL-c, hipertriglisideremi ve yüksek LDL-c'dir. Hiperkolesterolemi ateroskleroz için iyi bilinen bir risk faktörü olmasına rağmen, dislipideminin PAH gelişimi üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Bir çalışmada dislipidemi ABİ için daha az önemli bulundu, diğer risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra, 65 yaş üstü hastalarda düşük ABİ için sadece Tcol bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu (23). Çalışmamızda glisemik düzeye göre ayrılmış gruplarda dislipidemi açısından anlamlı fark bulunmasına rağmen ABİ grupları arasında bir fark bulunmadı. ABİ kantitatif olarak alındığında HDL-c ile aralarında anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ).

T2D hem mikro hem de makrovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir. Hastalığın erken tespiti çok önemlidir, önlenebilir ve hatta erken aşamada uygun şekilde yönetilirse geriye döndürülebilir (11). Bir çalışmada yaş, proteinüri ve diyabetik periferik nöropati, düşük ABİ ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Mikrovasküler komplikasyonların düşük ABİ için önemli risk faktörleri olduğu iddia edilmektedir (23). Çalışmamızda ABİ ve OSİ'nin mikrovasküler komplikasyonların varlığı ile aralarında anlamlı bir fark bulunmadı. Diyabetiklerde albüminürinin varlığı, PAH için önemli bir risk faktörü olarak ileri sürülmüştür (27). Kohortumuzda ABİ grupları arasında kreatinin ve albüminüri açısından anlamlı bir fark vardı. Ayrıca ABİ ile albüminüri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki görüldü. Albüminürinin erken dönemde saptanması hem diyabetik nefropati hem de ateroskleroza bağlı hastalıkların erken bir belirteci olabilir. Bazı dezavantajları olmasına rağmen albüminüriyi saptamak hassas, güvenilir, ucuz ve kullanışlı bir yöntemdir. PAH ve diyabetik nefropatiyi erken tanımak için ABİ ile albüminüri kombine edilebilir (28).

Bazı çalışmalarda ABİ'nin DR ile ilişkili olduğu vurgulanmakla beraber, DR'nin hangi evresi olduğu tartışmalıdır. Bir çalışmada, PAH'ın proliferatif DR ile ilişkili olduğu gösterildi ve risk altındaki bu popülasyonda ABİ yapılması tavsiye edildi (8). DR ile ABİ arasında bir ilişki tespit edemedik. Başka bir çalışmada nöropatik ağrı ile ABİ arasında ilişki tespit edilmiş, ayrıca bunda diyabet süresinin de etkili olduğu savunulmuştur (29). Çalışmamızda, nöropati düzeyi ile ABİ grupları arasında anlamlı fark yoktu ve diyabet

süresinin beklendiği gibi bütün mikrovasküler komplikasyonlar ile anlamlı bir ilişkisi vardı. Çok sık olarak, alt ekstremitte ağrısı periferik nöropatiye atfedilirken, PAH olasılığı gözden kaçır. Bundan dolayı PAH'ı dışlamak için erken dönemde daha basit ve noninvaziv olan ABİ yapılmalıdır, çünkü diyabetik nöropatiyi dışlamak daha zor ve daha komplikedir, ayrıca nöropatinin prediyabet döneminde başladığı da düşünülürse bu ayırım daha da önemli bir hale gelmektedir.

PAH, alt ekstremitelerin aterosklerotik tıkaçıcı hastalığı ile karakterizedir ve alt ekstremitte amputasyonu için majör bir risk faktörüdür. Ayrıca KVH ve SVH ile yüksek bir olasılıkla birliktedir (24). ABİ'nin düşük ve yüksek değerlerinin artan KVH olay riski ile ilişkili olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir. (30,31). Çalışmamızda ABİ grupları ile karotis doppler incelemesine göre gruplandırılmış kohort arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ciddi iskemi grubunda en yüksek karotis stenozu oranı ve plak vardı. Glisemik gruplar ile karotis dopplere göre gruplandırılmış kohort arasında anlamlı bir fark bulundu ( $p < 0.001$ ). Karotis arter İMK artışı KVH patogenezinde ilk basamakta yer alan endotel disfonksiyonunun ve aterosklerozun erken bir bulgusudur (32). İMK yıllık artışı iskemik kalp hastalığından ölümleri tahmin edebilmektedir (33). Çalışmada yeterli sayıda İMK artışı olan hasta olmadığı için bir değerlendirme yapılmamıştır. ABİ ile makrovasküler komplikasyonların varlığı ve karotis stenoz oranının artışı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişkinin saptanması bizim çalışmamızda KVH için ABİ bir tanımlayıcı olabileceği fikrini desteklemektedir. Sistolik kan basıncı ile ilgili bir yoruma gerek duyulmadı, ABİ zaten ondan türetildiği için bir yorum yapmak anlamlı olmazdı.

Mevcut çalışmanın kısıtlamaları vardır. Öncelikli olarak, sağlıklı kontrol ve prediyabet grubunun örneklem büyüklüğü diyabet grubu bir bütün olarak alındığında karşılaştırma için yetersiz kalmaktadır. Bu kısıtlılığı aşmak için HbA1c düzeylerine göre ayrılmış diyabet hastaları hem kendi aralarında hem de prediyabet ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. İkincisi, diyabet grubunda oral antidiyabetik, statin, antiagregan ve benzeri ilaçlar kullanıldığından AKG, TKG, insülin düzeyi, insülin direnci, oksidatif stres başta olmak üzere tüm biokimyasal parametreler bir şekilde etkilenmektedir. Bu etkileşimin önüne geçmek için hiç medikal tedavi almamış bir kohort

seçilebilir ama bu hem hiç ilaç almamış hastayı bulma zorluğu hem de etik nedenlerden dolayı pek olası gözükmemektedir. Üçüncü kısıtlama, 3-6 aylık zaman aralığında bakılan 3 idrar örneğinde albumin/kreatinin oranının en az ikisinin anormal olması albüminüri tanısı koydurur. eGFR  $\leq 60$  ml/dk olması ile albüminürinin varlığı diyabetik nefropati olarak kabul edilir. Çalışmada sadece bir idrar örneğine göre karar verildi. Kesitsel bir çalışma olduğundan mevcudun yani anın tespiti yapılmıştır. Son olarak, çalışmada yeterli sayıda İMK artışı olan hasta olmadığı için bir değerlendirme yapılmamıştır.

Bireyin yaşı ve diyabet süresine bağlı olarak hiperglisemiye olan uzun süreli maruziyet, makrovasküler komplikasyonların gelişimine yol açabilir ve ABİ makrovasküler komplikasyonları öngörebilir. Diyabet süresinin de bütün mikrovasküler komplikasyonlar ile anlamlı bir ilişkisi tespit edildi. Bundan dolayı hastanın 50 yaşa gelmesini beklemekten ziyade diyabet süresine göre PAH'ı erken tanımak için ABİ ile tarama öne alınabilir. Periferik nöropatiye bağlı ağrı PAH ile karışabilir, PAH'ı tanımak veya dışlamak için erken dönemde daha kolay bir test olan ABİ yapılabilir. Diğer yandan albüminüri diyabetik nefropatiyi öngördüğü gibi diğer mikrovasküler komplikasyonları da öngörebilir. ABİ ile albüminüriyi kombine kullanabilecek modaliteler üzerinde çalışılabilir ve yeni eklenebilecek parametreler ile bu modeller geliştirilebilir. Bunların aksine ABİ ile diyabetik retinopati arasında bir ilişki tespit edemedik. Diyabet süresi, insülin direnci, açlık insülin düzeyi ve TKG'den oluşan model iskemiye öngörmek için uygulanabilir. Ayrıca, akut hiperglisemiden ziyade uzun süreli kronik hiperglisemiye olan maruziyetin PAH için bir risk oluşturduğu iddia edilebilir.

### Teşekkür

Nörolog Dr. Aslin Tekyan, Oftalmolog Doç. Dr. Göktaş Demirci, Radyolog Dr. Kayhan Erbilin ve Prof. Dr. Handan Ankaralı'ya katkılarından ve emeklerinden dolayı teşekkür ederim.

### Çıkar çatışması ve finansman bildirimini

Yazar bildirecek bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder. Yazar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadığını da beyan eder.

## KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:81-90.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, IDF guide for epidemiology studies. Belgium: 2021. [updated 2022 Jun 20; cited 2022 Aug 25] Available from <https://diabetesatlas.org/idf-guide-for-epidemiology-studies/?dmodal=active&dsrc=https%3A%2F%2Fdiabetesatlas.org%2Fidfawp%2Fresource-files%2F2021%2F11%2FIDF-guide-diabetes-epidemiology-studies.pdf>
3. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Aliferi V, Orekhov AN. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1835.
4. Raghavan S, Vassy JL, Ho YL, et al. Diabetes mellitus-related all-cause and cardiovascular mortality in a national cohort of adults. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(4):e011295.
5. Di Marco E, Jha JC, Sharma A, et al. Are reactive oxygen species still the basis for diabetic complications?. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(2):199-216.
6. Yuan T, Yang T, Chen H, et al. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Redox Biol*. 2019;20:247-60.
7. Newman AB, Tyrrell KS, Kuller LH. Mortality over four years in SHEP participants with a low ankle-arm index. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45(12):1472-8.
8. Chen SC, Hsiao PJ, Huang JC, et al. Abnormally low or high ankle-brachial index is associated with proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetic mellitus patients. *PLoS One*. 2015;10(7):e0134718.
9. Kweon SS, Shin MH, Park KS, et al. Distribution of the ankle-brachial index and associated cardiovascular risk factors in a population of middle-aged and elderly Koreans. *J Korean Med Sci*. 2005;20(3):373-8.
10. Doza B, Kaur M, Chopra S. Cardiovascular risk factors and distributions of the ankle-brachial index among type 2 diabetes mellitus patients. *Int J Hypertens*. 2012;2012:485812.
11. Zhang X, Bai R, Zou L, Zong J, Qin Y, Wang Y. Brachial-ankle pulse wave velocity as a novel modality for detecting early diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients. *J Diabetes Res*. 2021;2021:8862573.
12. Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF Jr, Neuman A. Diagnosis and management of diabetes: synopsis of the 2016 American Diabetes Association standards of medical care in diabetes. *Ann Intern Med*. 2016;164(8):542-52.
13. Mohler ER. Peripheral arterial disease: identification and implications. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2306-14.
14. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93-111.
15. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Board of the 3rd Watching the Risk Symposium 2004, 13th European Stroke Conference. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18(4):346-9.
16. Sung KC, Ryu S, Lee JY, et al. Urine albumin/creatinine ratio below 30 mg/g is a predictor of incident hypertension and cardiovascular mortality. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9):e003245.
17. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*. 2004;37(2):112-9.
18. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005;38(12):1103-11.
19. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*. 1993;88(3):837-45.
20. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(5):921-9.
21. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001;286(11):1317-24.
22. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004;110(6):738-43.
23. Li X, Wang YZ, Yang XP, et al. Prevalence of and risk factors for abnormal ankle-brachial index in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2012;4(2):140-6.
24. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3333-41.
25. Papazafiropoulou A, Kardara M, Sotiropoulos A, Bousboulas S, Stamataki P, Pappas S. Plasma glucose levels and white blood cell count are related with ankle brachial index in type 2 diabetic subjects. *Hellenic J Cardiol*.

- 2010;51(5):402-6.
26. Yürekli BŞ, Kocabaş GÜ, Mirili C, et al. Is the ankle-brachial index directly associated with current glyce-mic control in diabetic patients? *Damar Cer Derg.* 2018;27(3):117-23.
  27. Wattanakit K, Folsom AR, Criqui MH, et al. Albuminuria and peripheral arterial disease: results from the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis.* 2008;201(1):212-6.
  28. Wu D, Xuan Y, Ruan Y, et al. Prevalence of macro- and microvascular complications in patients with type 2 diabetes and kidney disease with or without albuminuria in a single Chinese Diabetes Centre. *Diab Vasc Dis Res.* 2016;13(1):21-30.
  29. Chevtchouk L, Da Silva MHS, Do Nascimento OJM. Ankle-brachial index and diabetic neuropathy: study of 225 patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017;75(8):533-8.
  30. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MMG, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation.* 2004;109(6):733-9.
  31. Sutton-Tyrrell K, Venkitachalam L, Kanaya AM, et al. Relationship of ankle blood pressures to cardiovascular events in older adults. *Stroke.* 2008;39(3):863-9.
  32. Halcox JPJ, Donald AE, Ellins E, et al. Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness. *Circulation.* 2009;119(7):1005-12.
  33. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The role of carotid arterial intima - media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med.* 1998;128(4): 262-9.

# The treatment of different odontogenic cysts in children only using acrylic appliance-guided decompression: A long-term clinical study



Çocuklardaki farklı odontojenik kistlerin yalnızca akrilik aparey kullanılarak yapılan dekompresyonla tedavisi: Uzun dönemli klinik çalışma

## Abstract

**Aim:** Various odontogenic cysts may rarely occur in the jawbones during childhood, including radicular cysts, dentigerous cysts, and odontogenic keratocysts. Treatment for such cysts ranges from conservative approaches to radical surgical procedures. The present study evaluates the effect of the decompression alone method for treating various odontogenic cysts in children.

**Methods:** A retrospective cohort study was performed that included pediatric patients who applied to the pedodontics clinic between 2014 and 2016. Data such as age, gender, anatomical location, reasons for admission, histopathological diagnosis and dimensions of the cysts, and associated teeth were recorded. All odontogenic cysts were treated using the decompression method with an acrylic obturator. All patients were evaluated clinically and radiologically one, three, six, and 12 months after the operation and annually thereafter.

**Results:** As a result of the pathological examination, it was determined that 10 of the 16 odontogenic cysts were dentigerous cysts, 5 were radicular cysts and 1 was an odontogenic keratocyst. The patients consisted of 4 girls and 12 boys, with a mean age of 108.68±21.01 months. The average duration of the decompression was 7.3±1.41 months and the average follow-up was 9.6±2.56 years. In four patients, spontaneous eruption of the impacted permanent teeth was not observed; these were erupted using orthodontic treatment. In two cases of dentigerous cysts, the impacted teeth were extracted and the cyst was enucleated. In the remaining 14 cases, the permanent teeth erupted (spontaneous+orthodontic guided) successfully (87.5%), and the cysts healed completely after decompression treatment.

**Conclusion:** To avoid developmental problems, conservative procedures should be preferred for the treatment of odontogenic cysts in children. Decompression therapy using an acrylic obturator is an effective treatment for odontogenic cysts in pediatric patients; this approach protects and maintains permanent teeth. However, new clinical studies with larger sample sizes are needed to support these results.

**Keywords:** Appliance; child; decompression; dentigerous cyst; radicular cyst; odontogenic keratocyst

## Öz

**Amaç:** Çocukluk çağında çene kemiklerinde nadir olarak radiküler kist, dentigeröz kist ve odontojenik keratocist gibi odontojenik kistler meydana gelebilir. Bu tür kistlerin tedavisi, konservatif yaklaşımlardan radikal cerrahi prosedürlere kadar farklı şekillerde yapılabilir. Bu çalışmanın amacı, çocuklarda çeşitli odontojenik kistlerin tedavisi için akrilik obturator kullanılarak yapılan dekompresyon yönteminin uzun dönemli başarısını değerlendirmektir.

**Yöntemler:** 2014-2016 yılları arasında pedodonti kliniğine başvuran pediatrik hastalar çalışmaya dâhil edildi. Yaş, cinsiyet, anatomik yerleşim, başvuru nedenleri, kistlerin histopatolojik tanıları ve boyutları, ilişkili olduğu dişler gibi veriler kaydedildi. Odontojenik kistler akrilik obtüratör ile dekompresyon yöntemi kullanılarak tedavi edildi. Tüm hastalar operasyondan bir, üç, altı ve 12 ay sonra ve sonrasında yıllık olarak, klinik ve radyolojik inceleme ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Patolojik inceleme sonucunda toplam 16 odontojenik kistin 10'u dentigeröz kist, 5'i radiküler kist ve 1'i odontojenik keratocist olduğu tespit edilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen hastalar 4 kız ve 12 erkekten oluşmaktadır ve ortalama yaşları 108,86±21,01 aydır. Dekompresyon tedavisinin ortalama süresi 7,3±1,41 aydır. Hastalar ortalama olarak 9,6±2,56 yıl takip edildi. Dört hastada gömük daimi dişlerin spontan sürmesi gözlenmedi, bunlar ortodontik tedavi ile sürdürüldü. İki dentigeröz kist vakasında gömülü dişler çekildi ve kist enükle edildi. Kalan 14 vakada daimi dişler (spontan+ortodontik) başarıyla sürdü (%87,5) ve dekompresyon tedavisi sonrası kistler tamamen iyileşti.

**Sonuç:** Çocuklarda odontojenik kistlerin tedavisinde gelişimsel problemlerden kaçınmak için konservatif prosedürler tercih edilmelidir. Akrilik obtüratör kullanılarak yapılan dekompresyon tedavisi, pediatrik hastalarda odontojenik kistler için etkili bir tedavidir ve bu yaklaşım kistlerin spontan olarak iyileşmesinin yanısıra daimi dişlerin başarılı bir şekilde sürmesini de sağlayabilir. Ancak bu sonuçların desteklenmesi için daha geniş örneklem boyutlarına sahip yeni klinik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Aparey; çocuk; dekompresyon; dentigeröz kist; radiküler kist; keratocist

Enes Ozkan<sup>1</sup>, Bilal Ozmen<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Istanbul Medeniyet University

<sup>2</sup> Department of Pedodontics, Faculty of Dentistry, Ondokuz Mayıs University

Received/Geliş : 10.11.2022

Accepted/Kabul: 20.12.2022

DOI: 10.21673/anadoluklin.1202049

Corresponding author/Yazışma yazarı

Enes Özkan

Istanbul Medeniyet University, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Istanbul, Türkiye  
E-mail: drenesozkan@gmail.com

ORCID

Enes Özkan: 0000-0002-8182-9042

Bilal Özmen: 0000-0002-4435-288X



## INTRODUCTION

During childhood, various age-specific changes occur in the maxillofacial bones. Pathological lesions, similar to those found in adults, may also occur in children. Radicular cysts, dentigerous cysts, and odontogenic keratocysts are the most common pathologies in the jawbones of pediatric patients (1).

Radicular cysts (52.3% of cases) the most common type of jaws cysts, result from the proliferation of Malassez epithelial tissue remnant due to inflammation after pulp necrosis (2). Although they are frequently associated with permanent teeth in the third decade, they are rarely seen in patients with primary teeth (0.5-3.3% of all radicular cyst cases) (2,3). The most common etiological causes of radicular cysts during primary dentition are dental caries and trauma (3). In primary teeth, the second molar is the most common causative agent of radicular cysts (2). These cysts grow slowly and may cause large expansions. On a radiograph, they are indicated by well-defined unilocular radiolucent regions, typically in the roots. After appropriate treatment, these cysts do not usually recur. Primary teeth with radicular cysts may be extracted (4).

Dentigerous cysts develop between the enamel epithelium and enamel and are caused by enlarged follicles in impacted teeth (5,6). These are the most common type of odontogenic developmental cysts (5). Dentigerous cysts may be developmental or inflammatory. Developmental dentigerous cysts are more common in the second and third decades; the inflammatory type usually appears in the first and second decades (7). In the first decade, the incidence of dentigerous cysts is around 4-9% (8). They are usually associated with a nonvital immature primary tooth (9). Dentigerous cysts are usually asymptomatic and are detected incidentally. On a radiograph, these cysts are indicated by a well-defined sclerotic unilocular radiolucent area around an unerupted tooth (10). They are always associated with an impacted tooth or tooth bud (5). The pain usually occurs when there is a secondary infection in the cyst (5).

Odontogenic keratocysts (OK) typically have a parakeratinized squamous epithelium and a destructive character. OKs usually occur in the ramus and angulus regions of the mandible. On a radiograph, they are indicated by well-defined multi- or unilocular ar-

reas, making them difficult to distinguish radiographically from other cysts and tumors of the jaws (11). OKs have a high recurrence rate (up to 62%) and are rare in children (12).

Conventionally, these cysts are treated by enucleation of the cyst and extraction of the involved tooth, if any. Conservative surgical procedures such as decompression (Thomas procedure) are preferred if the cyst is large and involves important anatomical structures or if it involves permanent teeth in a young patient (13). In 1947, Thomas demonstrated a method for draining and irrigating the cyst by placing a tube through a window in the cyst wall (14). This approach is used to regress the cyst; it can then be removed more easily due to the reduced pressure. After this treatment, impacted teeth may move towards the occlusion due to the decrease in pressure and erupt passively. When an impacted tooth does not erupt spontaneously, orthodontic treatment methods should be used. (15). This clinical study reports the results of decompression treatment of different odontogenic cysts in the pediatric population.

---

## MATERIAL AND METHODS

The retrospective cohort study was approved by İstanbul Medeniyet University Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital Clinical Research Ethics Committee (Date: 07.04.2021, Decision no: 2021/0252) and carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki). Among the patients who applied to Ondokuz Mayıs University Faculty of Dentistry Pedodontics Clinic between January 2014 and December 2015, 16 pediatric patients with cystic lesions in the jaw, without any systemic disease, drug use, and parafunctional habits, and who were able to comply with the treatment were included in the study. Informed consent forms were obtained from the parents of all patients, in which they consented to voluntarily participate in the study. Participants' demographic information and the diagnoses, cyst locations, sizes, associated symptoms, and additional treatment requirements of the cysts are recorded. After analyzing the data with descriptive statistical analysis, the relationships between categorical variables and numerical data were analyzed with the

Table 1. Demographic data for patients and characteristics of odontogenic cyst

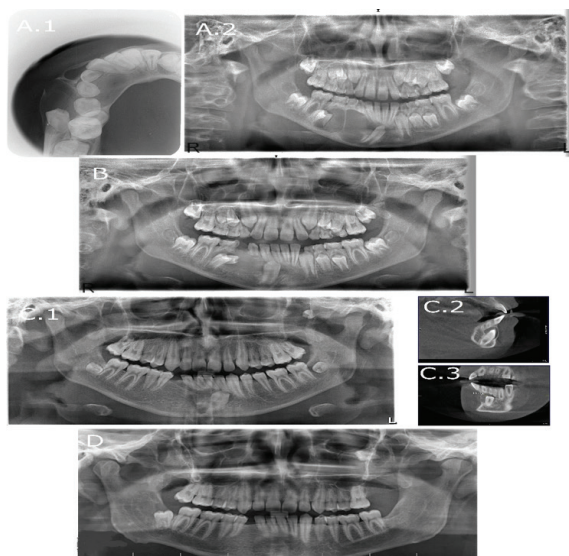
Sex	Age (month)	Follow-up Period (month)	Cyst Type	Jaw	Associated tooth	Impacted tooth	Size (mm)	Symptoms	Radiograph records	Ort
F	99	120	DC	Max	64-65	23-24	32.83	Decay, swelling	OPG+CBCT	+
M	136	84	DC	Man	-	33	47.55	Delayed eruption	OPG+CBCT	-
F	110	144	DC	Man	85	45	35.43	Decay, pain	OPG	-
M	93	120	RC	Man	75	35	21.65	Pain, decay	OPG	-
M	78	156	DC	Man	-	36	33.43	Swelling, pain	OPG	-
M	102	120	DC	Max	55	11-12-13	41.23	Swelling, pain, delayed eruption	OPG+CBCT	+
M	139	120	RC	Man	75	35	40.92	Decay, pain	OPG	-
M	115	120	OK	Man	-	43-44-45	63.47	Regular visit	OPG+CBCT	-
F	95	108	DC	Max	65	24	31.45	Decay, swelling	OPG+CBCT	+
M	132	108	DC	Man	-	33	46.85	Delayed eruption	OPG	-
F	117	96	DC	Man	84	44	34.51	Decay	OPG	-
M	98	96	RC	Man	74	34	22.15	Pain, swelling, decay	OPG	-
M	73	72	DC	Man	75	35	31.95	Swelling, pain	OPG+CBCT	-
M	95	84	DC	Max	55	14-15	40.63	Swelling, pain, delayed eruption	OPG+CBCT	+
M	135	108	RC	Man	75	35	41.52	Decay, pain	OPG	-
M	122	84	RC	Man	85	44-45	61.49	Decay, pain	OPG	-

M: Male, F: Female, mm: milimeter, RC: Radicular cyst, DC: Dentigerous cyst, OK: Odontogenic keratocyst, Max: Maxilla, Man: Mandible, OPG: Orthopantomography, CBCT: Cone beam computed tomography, Ort: Orthodontic treatment, Size refers to the largest size of the detected cyst after calibration on the OPG film.

independent t-test, and the relationships between two categorical variables were analyzed with the Pearson chi-square test.

All patients were evaluated with an intraoral and radiological examination (Orthopantomograph in regular visits; Cone Beam Computed Tomography or occlusal radiography if needed). The shrinkage of the cysts and the eruption of impacted teeth were followed on routinely taken panoramic films. Decompression therapy was administered to all patients. To reach the cysts, cyst-related primary teeth were extracted in 15 patients, while a buccal window was opened in one patient. Once the cysts were accessible, the cystic epithelium closest to the socket was excised. The excised cyst epithelium was sent for pathological examination, and the cystic cavity was irrigated with physiological saline. An appropriately sized plastic drain was fixed to the window. Care was taken to extend the drain into the cystic cavity.

The drain was left in place for three weeks. The cystic capsule was not sutured to the oral mucosa. After three weeks, epithelization was completed, the drain was removed and alginate impressions were taken. To prevent spontaneous closure of the window and also adjacent teeth from tipping, removable acrylic obturators were made (Fig 4). The obturators were individually designed and stabilized based on the condition and number of teeth present. After the operation, parents were advised to irrigate the cystic cavity daily. Monthly follow-ups were conducted to check the compliance of the obturator and to irrigate the cystic cavity. The obturator was left in place until the radiograph indicated that the cystic lesions were completely healed and the tooth erupted spontaneously. Follow-ups were conducted in the first, third, sixth, and twelfth months after the operation and annually thereafter. Patients were evaluated radiologically and clinically during these check-ups.

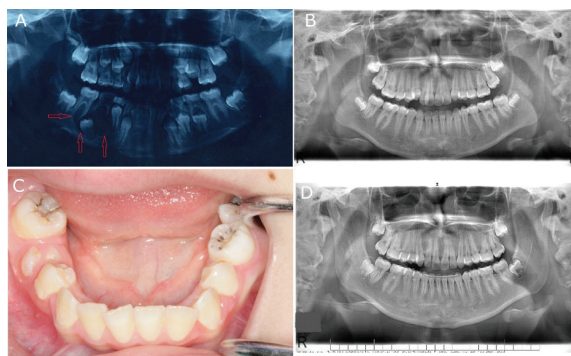


**Figure 1.** Treatment of large odontogenic keratocyst with decompression

**A.1.** An occlusal radiograph shows the buccal expansion and multilocular appearance of the odontogenic keratocyst and the location and position of the impacted tooth. **A.2.** Here, migration was observed: of 43 towards the mesial and of 44 and 45 towards the distal. **B.** Tooth 84 was extracted, and an obturator was placed in this area. Seven months after the operation, a radiograph shows bone regeneration and migration of the teeth to their original occlusion area. **C.1.** Thirty-six months after the operation, 44 and 45 have fully erupted; however, 43 has migrated mesially again. **C.2.** In the sagittal section of CBCT, cystic formation was observed around the canine. Tooth extraction and cyst enucleation were performed after an orthodontic consultation. **D.** All cystic areas were completely healed 120 months after the operation, and 28 and 48 were impacted. The cystic formation in the distal of 48 was striking. Enucleation treatment was planned to treat this cystic formation.

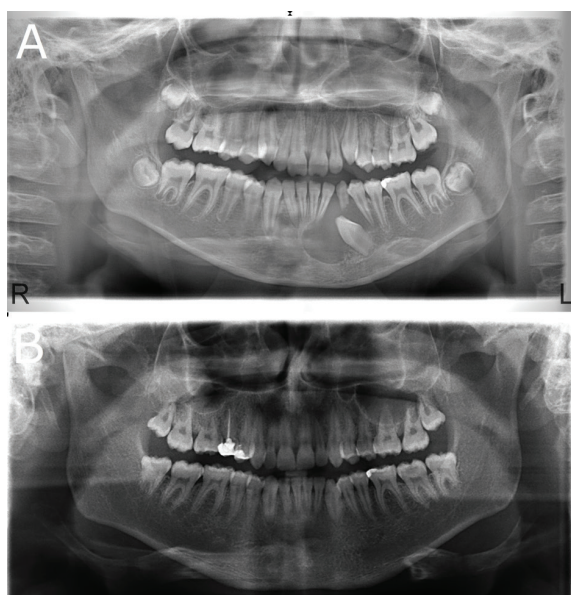
## RESULTS

The characteristics of cysts and the demographic data were recorded (Table 1). A total of 16 pediatric patients (four girls and twelve boys, mean age 9.6) with eleven developmental (one keratocyst, ten dentigerous cysts) and five inflammatory (radicular) cysts were treated and followed up for a mean of 108,75 months (Fig 1, Fig 2, Fig 3). Of the 16 systemically healthy patients included in this study, four were female and twelve were male (female-to-male ratio = 1:3). While the mean age of boys was 105.2 months, it was 109.8 months for girls ( $p>0.05$ ). The distribution of cysts between girls



**Figure 2.** Treatment of radicular cyst with decompression

**A.** A radiograph shows that the radicular cyst, which is thought to be triggered by deep dentin caries in 85, has caused migration of 45. **B.** Premolar teeth have spontaneously occluded 24 months after decompression therapy, and no recurrence has been observed. **C.** Intraoral view 18 months after the operation. **D.** From a panoramic radiograph taken 84 months after the operation, a cystic formation was detected at the apical site of 45.

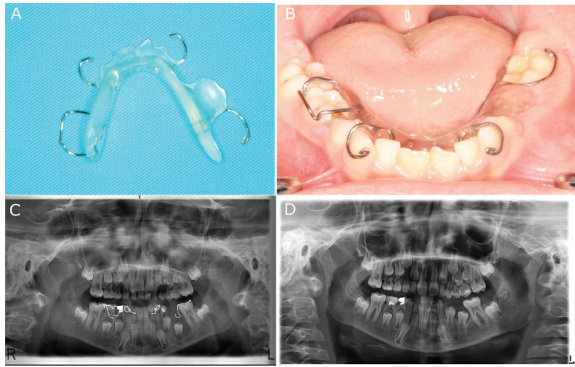


**Figure 3.** Treatment of large dentigerous cyst with decompression

**A.** A dentigerous cyst associated with 33 was detected; 31, 32, and 34 were vital. **B.** Eighty-four months after decompression, the cyst had healed and had taken its place in occlusion. No recurrence was observed.

and boys was not significantly different. In terms of all cysts, there was no significant difference in the sizes of cysts located in the maxilla (36.5 mm) and mandible (40.1 mm). In addition, the mean size of dentigerous cysts is 37.6 mm, while the mean size of radicular cysts





**Figure 4.** The use of acrylic obturator in decompression

**A.** Acrylic obturators, which hold the window into the cyst open and prevent the adjacent teeth from tipping, were used during the decompression treatment. Obturators should be worn until the cyst heals and the teeth erupt to prevent closure of the window. **B.** The obturator should be reharmonized with the teeth in case of an incompatibility. **C.** Image of a radicular cyst in the left lower jaw with the obturator in place. **D.** Rapid ossification and rapid eruption were observed three months after decompression.

is 37.5 mm ( $p > 0.05$ ). The mean age at which dentigerous cysts were detected was 103.7 months, while radicular cysts were 117.4 months ( $p > 0.05$ ).

Eleven of the cysts were associated with one tooth, and five cysts (1 keratocyst, 3 dentigerous cysts, 1 radicular cyst) were associated with two or more unerupted teeth. The patients were referred to our clinic with the following primary complaints: 45% with swelling (all radicular cysts in the buccal region); 19% with decay; 18% with pain (10% radicular cysts, 8% dentigerous cysts), 11% with tooth eruption, and 7% with crowding of teeth. The remaining cysts (19%) were asymptomatic and were detected during regular examinations. In all cases of radicular cysts, deep dentin caries was present in the primary teeth adjacent to the cyst (Fig 2). Radiographic examinations showed that all unerupted teeth associated with the cyst had inclined in different directions (Fig 1, Fig 2, Fig3).

The patients received decompression treatment with obturators for an average of 7.3 months. All primary teeth associated with a cyst were extracted at the beginning of the decompression treatment. The impacted permanent teeth did not erupt spontaneously in four cases (all in dentigerous cysts); these have erupted through orthodontic treatment. In two cases (both dentigerous cysts), impacted teeth were extracted and the cyst was enucleated after an orth-

odontic consultation. In the remaining ten cases (1 keratocyst, 5 radicular cysts, 4 dentigerous cysts), the permanent teeth erupted spontaneously, and the cysts healed completely. In one keratocyst case, recurrence was observed during the spontaneous eruption of the mandibular canine; therefore, the affected tooth was extracted and the cyst was enucleated. In the same patient, the cystic formation was noticed in different locations. As the formation of multiple keratocysts was suspected, the patient was referred to the genetics department to be evaluated for Gorlin Goltz (Fig 2). However, no syndromic findings were reported. Abnormal lymph node involvement was not observed in any participants.

## DISCUSSION AND CONCLUSION

To promote ideal and stable occlusion in the mixed dentition period, it is very important to ensure that teeth erupt according to the eruption guidance (16). Low mineral content in primary teeth and bone tissue (17), poor eating habits, and inadequate mouth care may cause infections and cysts to develop rapidly in these teeth (18). Odontogenic cysts are usually asymptomatic and are rare in children, but they can grow very large if untreated. Due to the small size of children's jaws, cysts may frequently involve neurovascular structures and permanent tooth buds. It is important to treat such cysts conservatively to preserve these anatomical structures (19). However, untreated cysts are associated with a high risk of conditions such as impacted teeth, mobility in adjacent teeth, pathological bone fractures (9), asymmetry, malalignment, transformation, and malocclusion (5). Different methods of treating cysts offer various advantages and disadvantages. When treating cystic lesions, various factors such as the patient's age, cyst size and location, soft tissue involvement, treatment history, and a histological variant of the cyst are considered (20, 21). When there is mixed dentition, enucleation is preferred for small cystic lesions, while marsupialization/decompression is preferred for large ones or those adjacent to important anatomical structures (20, 22). Marsupialization/decompression is a leading treatment option for pediatric patients with high tissue regeneration capacity and tooth eruption potential. This approach

leads to lower rates of morbidity and allows the cystic cavity to heal gradually in more normal bone contours (20). The key to this method is removing the pressure from the cystic cavity (22). Therefore, the surgeon should suture the cyst epithelium to the oral mucosa (marsupialization) or place an obturator to ensure that the window in the cyst wall remains open for a long time (decompression). If the cystic cavity is large and the predicted recovery period is long, the use of an obturator is preferred (20). Another advantage of using an obturator is that the cavity of the extracted primary teeth can be preserved. In all patients included in this study, obturator-assisted decompression was preferred since the cysts were large and were associated with permanent tooth buds. In this study, cystic lesions in 16 pediatric patients aged six to eleven were successfully treated with decompression alone. The criteria for successful treatment were complete healing of cystic lesions, no recurrence for at least five years, and complete eruption of the associated teeth, either spontaneously or through orthodontic treatment. 62.5% of the impacted teeth erupted spontaneously, while 25% required orthodontic treatment. In our study, 87.5% of cystic lesions were successfully treated with decompression. Decompression therapy was effective in all patients except the two cases of dentigerous cysts. As we stated in our report, the success rate of decompression therapy is also quite high in the literature (22). Acrylic obturators have been shown to be successful in a radicular cyst case series (22). In the results of marsupialization treatment of dentigerous cysts seen in 35 pediatric patients, it was observed that orthodontic treatment was applied in 24% of the cases because there was no spontaneous tooth eruption, and spontaneous eruption occurred in 34% of the cases and the cysts were healed (23). It has been used successfully in the treatment of all odontogenic cysts seen in pediatric patients. It has been reported that the decompression method can also be used successfully in the case of keratocyst, the teeth erupted spontaneously and the cyst was completely healed, and no recurrence was encountered in the 5-year follow-up (11).

One disadvantage of the decompression method is the need for regular irrigation to keep the cystic cavity clean; thus, this method requires patient compliance (22). In addition, stabilizing the obturators used for

decompression can be challenging in young patients. In the monthly follow-ups, we found that the compatibility of the obturators was impaired. This was found to be caused by the loosening of the clasps or erupting teeth. However, they were quite compatible in the use of the obturator. However, obturators play a critical role in the successful treatment of these cysts, as they protect the opening in the cystic cavity and act as placeholders. The advantages of this approach include the low morbidity rate, preservation of the permanent tooth follicles and bone, and promoting of healing that follows normal bone contours. Therefore, this conservative approach to treating odontogenic cysts should always be considered, especially in patients with mixed dentition (8). To limit the total radiation dose, none of the patients in the present study received CBCT during the initial surgical procedure, as decompression was planned as the primary treatment. Therefore, a two-dimensional radiographic examination of cystic lesions could be performed. CBCT was used to determine the precise location of the teeth to have erupted orthodontically or prior to cyst enucleation and the extraction of impacted teeth. Routine radiographic checks were conducted using OPGs.

The characteristics of the cystic lesions in this study are similar to those reported in the literature. Although many case series of cystic lesions in adults have been reported, there are few studies of cysts in children (23). Because odontogenic cysts are rare in children. For example, only 1% of all radicular cysts occur in children. These cysts may be less common in children because of the relatively short duration of primary dentition. Although there is sufficient time for cyst development in the jaw between the ages of zero and 12, it is believed that periapical infections in primary teeth can easily drain into the maxillary sinus or gingival region, thus preventing the formation of inflammatory cysts (2). The low rate of radicular cysts originating from these teeth can be explained by spontaneous healing of the lesion following extraction of primary teeth, the low rate of biopsy to diagnose these lesions, and a lack of attention to radiolucent lesions in the apical areas of primary teeth during examinations (3). One study of children under 16 years of age reports that 5% of 4,406 cases of radicular cysts occurred in this population; radicular cysts were the most common pathological



lesion after mucous cysts and apical granuloma (24). Besides radicular cysts, dentigerous cysts are the other common odontogenic cysts in children (25). Jones et al. (24) found that 238 of a total of 519 cysts in children were radicular cysts, 157 were dentigerous cysts, and 71 were keratocysts (the ratios of all pathological lesions were 5.4-3.56-1.61). In a study conducted on Turkish children, 4.8% of 472 pathologic lesions were radicular cysts (70% of these were in the mandible) and 3.1% were dentigerous cysts (of which 53.3% were in the maxilla) (26). In this study, it is seen that dentigerous cysts are more numerous. It can be said that this situation is caused by the small sample size or the diagnostic dilemma between the dentigerous cyst and the radicular cyst (25).

In children, radicular cysts are most common in the mandibular molars (67%), maxillary molars (17%), and anterior teeth (3%). Radicular cysts in children in the anterior region often occur due to trauma; in the posterior teeth, they are often associated with caries (22). Pulp treatment has also been identified as a causal factor in the development of radicular cysts in primary teeth. Phenol compounds are sometimes used for the histopathological examination of radicular cysts associated with primary teeth; the substances used for endodontic treatment of these teeth trigger antigen stimulation and cause the cyst to grow more aggressively. The large apical foramen of primary teeth may help trigger these pathologies after endodontic treatment. Therefore, after endodontic treatment of primary teeth, follow-ups to check for potential pathologies are recommended. All of the radicular cysts in this study were associated with caries in the mandibular primary molar (2). The most common symptoms of radicular cysts in children are pain, expansion of the buccal cortex, well-defined unilocular radiolucency, and displacement of permanent teeth (27). Most of the patients in this study were referred to our clinic due to primary complaints of swelling and pain. Radicular cysts originating from primary teeth have been reported in patients aged 3 to 19 years, but they are frequently detected between the ages of 7 and 9 (2). They are more common in boys (22). In this study, all patients with radicular cysts were boys; their mean age was 9.86 years.

In children, dentigerous cysts can be confused with

radicular cysts. Since radicular cysts may also involve permanent dental crowns, clinical radiographic and histopathological correlation require for a definitive diagnosis (2, 22). In pediatric patients, inflammation that spreads from the root apex of the primary tooth can lead to the development of an inflammatory dentigerous cyst, similar to a radicular cyst, around the unerupted permanent tooth (28). Pathological examinations of all dentigerous cysts in this study showed significant inflammatory cell infiltration. Due to these features, dentigerous cysts and radicular cysts may be misdiagnosed. One of the most important clinical conditions associated with radicular and dentigerous cysts is that the cysts prevent the eruption of permanent teeth and can even cause permanent teeth to migrate. It is seen that dentigerous cysts may cause mesiodistal displacement of unerupted teeth, while radicular cysts more frequently cause displacement of unerupted teeth inferiorly in the lower jaw and superiorly in the upper jaw. This may be caused by intracystic pressure, but it does not cause pathology in the tooth crown or root formation.

Odontogenic keratocyst is a very rare cyst in children. While the conventional treatment of odontogenic keratocysts is enucleation due to the potential for recurrence, marsupialization/decompression treatment is recommended especially in the mixed dentition period (29,11). Studies show that decompression management is a successful technique in the treatment of odontogenic cysts in children. In a study conducted on 23 non-syndromic pediatric patients, keratocysts were successfully treated with the decompression method (29).

The most important limitation of this study is the small sample size. In particular, there is only one case of odontogenic keratocyst. However, since odontogenic cysts are rarely seen in children and this study was conducted in a single center, the sample size was like this. Another limitation is that the reduction in cyst sizes and the orientation of the impacted teeth in the 3D plane were not calculated during the follow-ups. Since CBCT imaging is needed for this, we did not consider giving our patients an additional dose of radiation. The most critical aspect of this report is that it demonstrated the long-term treatment results of a large odontogenic cyst, which is rarely seen in children

and has a high potential for recurrence. In addition, another strength of this study is using the same technique in treating different odontogenic cysts and reporting the results simultaneously.

To avoid developmental problems, conservative procedures should be preferred for odontogenic cysts in children. Decompression therapy using an acrylic obturator as a placeholder has successfully been used to treat various odontogenic cysts in pediatric patients; this approach protects and maintains permanent teeth. Since asymptomatic inflammatory cysts can grow very large in children, routine dental checks and early treatment of any dental caries are crucial.

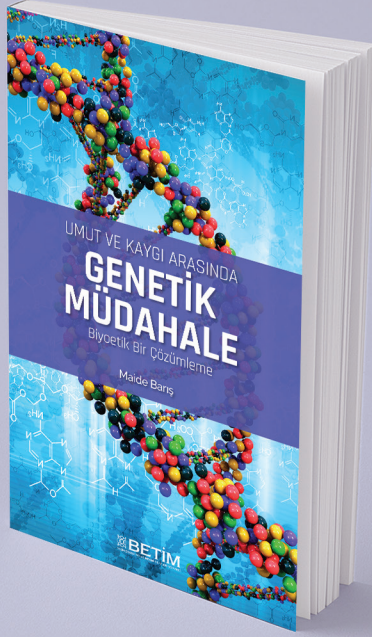
### Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

### REFERENCES

1. Bodner L. Cystic lesions of the jaws in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002;62(1):25–9.
2. Nagata T, Nomura J, Matsumura Y, et al. Radicular cyst in a deciduous tooth: a case report and literature review. *J Dent Child.* 2008;75:80–4.
3. Mass E, Kaplan I, Hirshberg A. A clinical and histopathological study of radicular cysts associated with primary molars. *J Oral Pathol Med.* 1995;24:458–61.
4. Penumatsa NV, Nallanchakrava S, Muppa R, Dandempally A, Panthula P. Conservative approach in the management of radicular cyst in a child: case report. *Case Rep Dent.* 2013;2013:123148.
5. Taysi M, Ozden C, Cankaya AB, Yildirim S, Bilgic L. Conservative approach to a large dentigerous cyst in an 11-year-old patient. *J Istanbul Univ Fac Dent.* 2016;50:51–56.
6. Kirtaniya BC, Sachdev V, Singla A, Sharma AK. Marsupialization: a conservative approach for treating dentigerous cysts in children in the mixed dentition. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2010;28:203–8.
7. Delbem AC, Cunha RF, Afonso RL, Bianco KG, Idem AP. Dentigerous cysts in primary dentition: Report of 2 cases. *Pediatr Dent.* 2006;28:269–72.
8. Deboni MC, Brozoski MA, Traina AA, Acay RR, Nacério-Homem Mda G. Surgical management of dentigerous cyst and keratocystic odontogenic tumor in children: a conservative approach and 7-year follow-up. *J Appl Oral Sci.* 2012;20:282–5.
9. Bhardwaj B, Sharma S, Chitlangia P, Agarwal P, Bhamboo A, Rastogi K. Mandibular Dentigerous Cyst in a 10-Year-Old Child. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2016;9:281–4.
10. Kalaskar RR, Tiku A, Damle SG. Dentigerous cysts of anterior maxilla in a young child: a case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2007;25:187–90.
11. Morankar R, Bhatia SK, Goyal A, Gulia P. Conservative management of keratocystic odontogenic tumour in a young child with decompression and an intraoral appliance: 5-year follow-up. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2017221563.
12. Zecha JA, Mendes RA, Lindeboom VB, et al. Recurrence rate of keratocystic odontogenic tumor after conservative surgical treatment without adjunctive therapies - A 35-year single institution experience - A 35-year single institution experience. *Oral Oncol.* 2010;46:740–2.
13. Alnofaie H, Alomran O, Ababtain R, Alomar A. Spontaneous Eruption of a Deeply Impacted Premolar After Conservative Treatment of an Associated Dentigerous Cyst: A Case Report. *Cureus.* 2019;11:e6414.
14. Castro-Núñez J. An Innovative Decompression Device to Treat Odontogenic Cysts. *J Craniofac Surg.* 2016;27:1316.
15. Berti Sde A, Pompermayer AB, Couto Souza PH, Tanaka OM, Westphalen VP, Westphalen FH. Spontaneous eruption of a canine after marsupialization of an infected dentigerous cyst. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010;137:690–3.
16. Harokopakis-Hajishengallis E. Physiologic root resorption in primary teeth: molecular and histological events. *J Oral Sci.* 2007;49:1–12.
17. Boot AM, de Ridder MA, Pols HA, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone Mineral Density in Children and Adolescents: Relation to Puberty, Calcium Intake, and Physical Activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:57–62.
18. Gandhi S, Franklin DL. Presentation of a radicular cyst associated with a primary molar. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2008;9:56–9.
19. Moturi K, Puvvada D, Kotha PR. A Novel, Minimally Invasive Technique in the Management of a Large Cyst Involving the Maxilla in a Child: A Case Report. *Cureus.* 2018;10:e2503.
20. Nawaz MS, Yazdanie N, Faheemuddin M. Rehabilitation of a cystic mixed dentition mandible following marsupialization with a multipurpose acrylic splint acting as a space maintainer and an obturator. *J Ayub Med Coll*

- Abbottabad. 2011;23:177-9.
21. Kolokythas A, Fernandes RP, Pazoki A, et al. Odontogenic keratocyst: to decompress or not to decompress? A comparative study of decompression and enucleation versus resection/peripheral ostectomy. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:640-4.
  22. Uloopi KS, Shivaji RU, Vinay C, Pavitra, Shrutha SP, Chandrasekhar R. Conservative management of large radicular cysts associated with non-vital primary teeth: a case series and literature review. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2015;33:53-6.
  23. Koca H, Esin A, Aycan K. Outcome of dentigerous cysts treated with marsupialization. *J Clin Pediatr Dent*. 2009;34:165-8.
  24. Jones AV, Franklin CD. An analysis of oral and maxillofacial pathology found in children over a 30-year period. *Int J Paediatr Dent*. 2006;16:19-30.
  25. Narang RS, Manchanda AS, Arora P, Randhawa K. Dentigerous cyst of inflammatory origin-a diagnostic dilemma. *Ann Diagn Pathol*. 2012;16:119-23.
  26. Gültelkin SE, Tokman B, Türkseven MR. A review of paediatric oral biopsies in Turkey. *Int Dent J*. 2003;53:26-32.
  27. Ramakrishna Y, Verma D. Radicular cyst associated with a deciduous molar: A case report with unusual clinical presentation. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2006;24:158-60.
  28. Shibata Y, Asaumi J, Yanagi Y, et al. Radiographic examination of dentigerous cysts in the transitional dentition. *Dentomaxillofac Radiol*. 2004;33:17-20.
  29. Ozturk G, Dogan S, Gumus H, Soylu E, Sezer AB, Yilmaz S. Consequences of Decompression Treatment With a Special-Made Appliance of Nonsyndromic Odontogenic Cysts in Children. *J Oral Maxillofac Surg*. 2022;80(7):1223-37.



UMUT VE KAYGI ARASINDA  
**GENETİK  
MÜDAHALE**  
Biyoetik Bir Çözümleme

Maide Barış

Dünyadaki biyoetik literatürü genetik müdahale konusundaki tartışmalar bağlamında her geçen gün daha da zenginleşirken, Türkçe olarak yapılmış çalışmaların sayısı oldukça kısıtlıdır. Bu çalışma soy hattına yönelik genetik müdahalenin kategorik bir şekilde ahlaken yanlış olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceğine ilişkin kapsamlı bir tartışma yürütmektedir. CRISPR/Cas9 teknolojisinin geliştirilmesi ile birlikte pratik olarak mümkün hale gelen soy hattına yönelik genetik müdahaleler, laboratuvar dışına çıkmak (ve kliniğe doğru ilerlemek) için son hazırlıklarını tamamlamaktadır. Elinizdeki bu kitapta, tüm insanlığı ve gelecek nesilleri etkileme potansiyeli bulunan ve hem umut hem de kaygı kaynağı addedilen soy hattına yönelik genetik müdahale teknolojisi, dünya ile eş zamanlı olarak detaylı bir şekilde ele alınarak biyoetik bir analiz gerçekleştirilmiştir.

BETİM KİTAPLIĞI

# Rapid sequence intubation experiences in the pediatric emergency department

## Çocuk acil servisinde hızlı seri entübasyon deneyimlerimiz



### Abstract

**Aim:** Patient selection and management of rapid sequence intubation (RSI) application in the emergency department can be challenging for clinicians. In this study, we aimed to describe the demographic information, clinical characteristics, and medical conditions of the patients who underwent RSI in our hospital's pediatric emergency department and to present patient management strategies.

**Methods:** Cases between 1 month to 18 years old who underwent RSI in the emergency department between January 2021 and January 2022 were analyzed retrospectively.

**Results:** Eleven patients; 7 girls (63,6%) and 4 boys (36,4%) were included in the study. The median age of the patients was 6(2-15) [minimum (min)-maximum (max)]. The median time from symptom onset to presentation was 120 minutes (min-max 15 minutes-2 weeks). RSI indications were trauma (n=5), intracranial mass (n=4), ventriculoperitoneal shunt dysfunction (n=1), and refractory status epilepticus (n=1). All patients had focal neurological deficits on examination. Glasgow Coma Scale median score was 8 (min-max 4-15). The first neuroimaging method was cranial tomography in ten (90.9%) patients. Intracranial hemorrhage was present in 45.4% (5 patients) of the patients. No complications were observed in any of the patients during the RSI application. One patient died due to intracranial hemorrhage and shunt dysfunction. Neurological deficits (dysarthria, gait disturbance, hemiparesis, and visual impairment) were detected in five patients during their first-month follow-up.

**Conclusion:** This retrospective study identified critically ill children who were admitted to the emergency department with acute neurological symptoms and underwent RSI to prevent increased intracranial pressure and further brain damage.

**Keywords:** Children; rapid sequence intubation; sedation

### Öz

**Amaç:** Acil serviste hasta seçimi ve hızlı seri entübasyon (HSE) uygulamasının yönetimi klinisyenler için zor olabilir. Bu çalışmada hastanemiz çocuk acil servisinde HSE yapılan hastaların demografik ve klinik özelliklerini ile hasta yönetim stratejilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntemler:** 1 Ocak 2021 ile 1 Ocak 2022 tarihleri arasında çocuk acil servisinde HSE uygulanan 18 yaşından küçük hastalar çalışmaya dâhil edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 11 hasta dâhil edildi. Hastaların medyan yaşı 6 (2-15) idi [minimum (min)-maksimum (maks)], 7'si kızdı (%63,6). Semptom başlangıcından başvuruya kadar geçen süre medyan değeri 120 dakikaydı (min-maks 15 dakika-2 hafta). HSE endikasyonları travma (n=5), kafa içi kitle (n=4), ventriküloperitoneal şant disfonksiyonu (n=1), dirençli status epileptikus (n=1) idi. Hastaların Glasgow Koma skala skorları ortanca değeri 8 (min-maks 4-15) idi. Hastaların tamamında fokal nörolojik defisit mevcuttu. İlk nörogörüntüleme yöntemi 10 (%90.9) hastada kraniyal tomografiydi ve beş hastada (%45,4) intrakraniyal kanama mevcuttu. HSE'ye bağlı hiçbir hastada komplikasyon izlenmedi. Hastalardan ikisi exitus oldu (intrakraniyal kanama ve şant disfonksiyonu nedeniyle). Birinci ay kontrollerinde beş hastada dizartri, yürüme bozukluğu, hemiparezi, görme bozukluğu gibi nörolojik defisitler tespit edildi.

**Sonuç:** Bu retrospektif çalışma, akut nörolojik semptomlarla acil servise başvuran ve kafa içi basıncının artmasını ve daha fazla beyin hasarını önlemek için HSE uygulanan kritik hasta çocukları tanımladı.

**Anahtar Sözcükler:** Çocuklar; hızlı seri entübasyon; sedasyon

Raziye Merve Yaradılmış<sup>1</sup>, İlknur Bodur<sup>1</sup>, Muhammed Mustafa Güneşlioğlu<sup>1</sup>, Betül Öztürk<sup>1</sup>, Aytaç Göktaş<sup>1</sup>, Orkun Aydın<sup>1</sup>, Ali Gungör<sup>1</sup>, Can Demir Karacan<sup>1</sup>, Nilden Tuğgun<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Pediatric Emergency, Dr. Sami Ulus Pediatrics Training and Research Hospital, University of Health Science

Received/Geliş : 29.06.2022

Accepted/Kabul: 20.12.2022

DOI: 10.21673/anadoluklin.1137449

Corresponding author/Yazışma yazarı

Raziye Merve Yaradılmış

University of Health Science, Dr. Sami Ulus Pediatrics Training and Research Hospital, Department of Pediatric Emergency, Ankara, Türkiye  
E-mail: karaomermerve@hotmail.com

### ORCID

R. M. Yaradılmış: 0000-0003-1202-8564  
İlknur Bodur: 0000-0002-4135-5700  
M. M. Güneşlioğlu: 0000-0002-9260-6776  
Betül Öztürk: 0000-0002-8000-3599  
Aytaç Göktaş: 0000-0002-0242-2368  
Orkun Aydın: 0000-0002-3155-540X  
Ali Gungör: 0000-0003-4139-3480  
Can D. Karacan: 0000-0001-5301-8106  
Nilden Tuğgun: 0000-0002-5359-4215



## INTRODUCTION

It is vital to ensure the management of the airway and ventilation in critically ill children. The selection of appropriate premedication, induction drugs, and paralytic agents is important for the success of endotracheal intubation and the minimization of complications. Rapid sequence intubation (RSI) describes a coordinated, sequential process of preparation, sedation, and paralysis to facilitate tracheal intubation (1). A quick and systematic approach is essential for the preparation and execution of the RSI process. It is recommended to use RSI by clinicians trained in tracheal intubation for most children who need emergent intubation and are not in cardiac arrest (1,2). Primary indications for RSI include trauma, change of consciousness, intracranial mass or suspected herniation, acute burns, and conditions with a high risk of aspiration (3). Patient selection and management of RSI applications in the emergency department can be challenging for clinicians.

In this study, we aimed to describe the demographic and clinical characteristics of the patients who underwent RSI in our hospital's pediatric emergency department (PED).

---

## MATERIAL AND METHODS

### Study Design and patient selection

The study was a single-center, retrospective, and descriptive case study. Our hospital is a tertiary pediatric hospital located in Ankara (the capital of Turkey), and during the pandemic period, approximately 120,000 patients applied annually to our emergency department. Clinical Research Ethics Committee of Dr. Sami Ulus Maternity and Child Health and Diseases Training and Research Hospital approved this study (Date: 06.04.2022, Decision no: E-22/04-318). We retrospectively analyzed the patients that were admitted to the PED and intubated between 1 Jan 2021 and 1 Jan 2022 from the hospital database. In this study, we included patients 1 month to 18 years who received treatment with RSI through induction and paralytic agents. Patients who were in deep coma or had cardiac arrest, given only induction agents for intubation, or intubated without sedation were excluded from the study.

### Data collection

Patients' demographic (age, gender) and clinical features (symptoms, examination findings), duration between the onset of the symptoms to the emergency room, the Glasgow Coma Scale (GCS) scores, the final diagnosis, emergency management, and treatment were recorded. Neuroimaging methods [cranial computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), angiography, and venography] and all physical examination findings were recorded. The drugs used in the RSI application process, their side effects, and complications, if any, were also recorded. The protocol of our hospital RSI includes preoxygenation, premedication (atropine for patients under one year old, lidocaine for over one year and fentanyl), the use of induction agents (midazolam, ketamine), and paralyzing agents (rocuronium). Possible complications were determined as esophageal intubation, right bronchial intubation, trauma (tongue, lips, teeth, pharynx, and trachea), pharyngeal-esophageal perforation, and hypoxia, hypocapnia, and dysrhythmia and aspiration pneumonia.

### Outcomes

The primary outcome was the symptoms and signs of patients undergoing RSI in the PED. Secondary outcomes were the final diagnosis of patients, the indications for RSI application, and adverse outcomes of drugs.

### Statistical analyses

Statistical Package for the Social Sciences package program for Windows Version 28.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for the statistical analysis. The variables were investigated using visual (histogram, probability plots) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov) to determine whether they were normally distributed. In descriptive statistics, categorical variables are expressed as number (*n*), percentage (%), and continuous variables are expressed as mean ( $\pm$ ), standard deviation (SD) or median, minimum (min), and maximum (max) values.

---

## RESULTS

During the study period, endotracheal intubation was performed on 30 patients with different indications in

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the cases

	Gender	Age (year)	Symptom	Symptom duration	Examination findings	GCS	RSI
Case 1	Female	13	Syncope	30 minutes	Eyes: Right no light reflexes, fixed dilated, anisocoria. Left limb: Hemiparasia, hyperactive DTR, left babinsky +	8	Lidocaine Midazolam Rocuronium
Case 2	Male	3	Fall from height Vomiting	15 minutes	Lethargy, right-lateralized eyes	8	Lidocaine Midazolam Rocuronium
Case 3	Male	6	Speech disorder Vomiting	2 hours	Confusion, sign of meningeal irritation (neck stiffness)	9	Lidocaine Fentanyl Midazolam Rocuronium
Case 4	Female	2	Fall from height Seizure	15 minutes	Stupor, DTR areflexia, anisocoria	4	Lidocaine Midazolam Rocuronium
Case 5	Female	11	Headache Speech disorder	2 weeks	Lethargy, DTR areflexia	8	Lidocaine Ketamine Rocuronium
Case 6	Female	9	Altered mental status Contraction of the arms	15 minutes	Stupor, Babinski+, right-lateralized eyes	4	Midazolam Rocuronium
Case 7	Male	2	Sleep	12 hours	Stupor, DTR areflexia, anisocoria	4	Lidocaine Midazolam Rocuronium
Case 8	Female	3	Gait disturbance Involuntary beats in the left leg	24 hours	Hemiparesis of the lower left limb	15	Lidocaine Midazolam Rocuronium
Case 9	Female	3	Gait disturbance Vomiting	10 days	Ataxia, papilledema	14	Lidocaine Midazolam Rocuronium
Case 10	Female	14	Headache Syncope	30 minutes	Lethargy, DTR areflexia, Babinski +, right clonus	7	Midazolam Rocuronium
Case 11	Male	15	Headache Vomiting Amnesia	1 week	Change in consciousness at follow-up	8	Fentanyl Midazolam Rocuronium

GCS; Glasgow coma scale, RSI; Rapid sequence intubation, DTR; deep tendon reflex, CT; computed tomography, MRI; magnetic resonance imaging

the emergency room [cardiopulmonary arrest (n=9), deep coma (n=1), respiratory failure (n=4), shock (n=1), neurological emergencies (n=15)]. There were 11 patients who underwent RSI. RSI indications were trauma (n=5), intracranial mass (n=4), ventriculoperitoneal shunt dysfunction (n=1), and refractory status epilepticus (n=1). The median age of the patients was 6 years (min-max 2-15), and 7 of the patients were female (63.6%). The median time from the onset of symptoms to admission was 120 minutes (min-max 15 minutes-2 weeks). The clinical characteristics of the patients were given in a table (Table 1). All patients

had focal neurological deficits during the examination. The median GCS score of the patients was 8 (min-max 4-15). Neuroprotective therapy was started, and RSI was administered to all patients in the emergency department. There were two cases with GCS above 13 [arteriovenous malformation (n=1) and medulloblastoma (n=1)]. They were referred to an external center for an emergency operation in neurosurgery. RSI was applied to prevent the risk of increased intracranial pressure and/or herniation and to provide stabilization during the transfer phase.

Table 2. Neuroimaging findings and management of the cases

	Neuroimaging	Neuroimaging finding	Diagnosis	Treatment
Case 1	CT	Subdural hematoma in right cerebral hemisphere, right lateral ventricle decompressed, tonsillar herniation	Intracranial hemorrhage	Neuroprotective therapy Surgical decompression
Case 2	CT	Hypodense area in the frontal region	Intracranial hemorrhage	Neuroprotective therapy
Case 3	CT	Hematoma in the right temporoparietal	Encephalitis Intracranial hemorrhage	Neuroprotective therapy Encephalitis treatment
Case 4	CT	Subdural hematoma, ventricular decompression	Intracranial hemorrhage	Neuroprotective therapy Surgical decompression
Case 5	CT MRI	Subdural empyema, meningoenkephalitis	Complicated sinusitis Subdural empyema	Neuroprotective therapy surgical drainage Antibiotherapy
Case 6	CT	Normal	Refractory status epilepticus	Neuroprotective therapy Antiepileptic therapy
Case 7	CT	VP shunt, bilateral ventricular decompression	VP shunt dysfunction	Neuroprotective therapy Antibiotherapy
Case 8	CT	Hemorrhagic lesion of the supratentorial level, parasagittal area	Arteriovenous malformation	Neuroprotective therapy Surgical resection
Case 9	MRI	Cystic lesion with diffusion restriction in the cerebellar hemisphere, lateral ventricles are significantly dilated	Medulloblastoma	Neuroprotective therapy Surgical resection
Case 10	CT	Large area of parenchymal hemorrhage in the right frontal lobe	Intracranial hemorrhage	Neuroprotective therapy Surgical decompression
Case 11	CT	Hyperdense area of (30x28x33mm) in the left posterior parietal region, minimal shift to the right, right ventricle slightly faint	Intracranial abscess	Neuroprotective therapy Surgical drainage Antibiotherapy

CT; computed tomography, MRI; magnetic resonance imaging, VP; ventriculoperitoneal shunt

Drugs administered during RSI are shown in Table 1. Intravenous (IV) lidocaine was given to 8 patients (73%) at the premedication stage and IV midazolam was given to 10 patients (90.9%) at the induction stage. Intravenous rocuronium was administered to all patients for the stage of paralysis. Patients were hemodynamically stable at all stages of RSI. The gag reflex of one of the patients who was not given lidocaine was not sufficiently suppressed. One patient that brought in due to a fall from a height could not be intubated in the first 10 minutes after a paralytic agent. Positive pressure ventilatory support was provided to this patient, who was considered to have a difficult airway (short neck and micrognathia), with the help of a balloon mask. The patient was intubated by an experienced clinician during the follow-up. Patients with urgent neurosurgical pathology were referred to a neurosurgery center for surgery. Two patients died due to intracranial hemorrhage and shunt dysfunction. Neurological deficits such as hemiparesis, gait disturbance, and visual impairment were detected in 5 patients in the first month of control.

The first neuroimaging method was cranial CT in 10 (90.9%) patients. One patient underwent imaging with cranial CT and MRI, and one patient underwent imaging with only cranial MRI. Intracranial hemorrhage was present in 45.4% of the patients (5 patients). Neuroimaging methods and findings of the patients were given in Table 2.

## DISCUSSION AND CONCLUSION

This retrospective study identified critically ill children who were admitted to the emergency department with acute neurological symptoms and underwent RSI to prevent increased intracranial pressure and further brain damage. A fall from a height and a change in consciousness were the main complaints of applicants. The median GCS score of the patients was 8 and all patients had at least one focal neurological deficit. In neuroimaging, 90.6% of patients had a neurosurgical pathology and these patients were operated on in a neurosurgical clinic.

Rapid sequence intubation reduces pain, suppresses the gag reflex, and prevents agitation in children requiring intubation (1,4). RSI increases intubation success and survival. Simultaneous use of paralytic agents with sedation in emergency departments is not as common as in intensive care units. Patient selection and management of RSI applications in the emergency department can be challenging for clinicians. Endotracheal intubation in the emergency department can be performed in many different clinical situations (3). Many reasons require intubation, such as lack of oxygenation and ventilation, inability to maintain and/or protect the airway, potential for clinical deterioration, and securing the airway during referral. Except for one patient in our study, all cases had intracranial emergent pathology requiring surgical intervention; intracranial hemorrhage (n=5), subdural empyema (n=1), intracranial abscess (n=1), arteriovenous malformation (n=1), ventriculoperitoneal shunt dysfunction (n=1) and medulloblastoma (n=1). Patients had different altered states of consciousness and intracranial pathologies. Intracranial lesions, mainly trauma (abscess, tumor, hematoma, cyst, etc.) increase the intracranial pressure and can cause herniation (5). Improper management of increased intracranial pressure can also result in morbidity and mortality. RSI was applied to our patients to provide respiratory control and prevent neurological complications.

It has been emphasized in the literature that RSI can be applied in all patients who are not in cardiac arrest or deep coma, and there are no definite contraindications (6). In contrast, sedation and paralysis eliminate spontaneous breathing and protective airway reflexes, which can cause aspiration and hypoxemia if the patient cannot be intubated (7). Considering the current risks, clinician experience and appropriate patient selection are important in RSI practice. The clinician should be skilled in alternative choices in cases that cannot be intubated. Sugammadex, which reverses the effect of neuromuscular blockade, can be used in the use of rocuronium (8). In our study, a patient with malformation could not be intubated after sedation and paralysis, and positive pressure ventilation could be provided with a balloon mask for a short time. Although alternative methods can be successful in cases where difficult intubation or difficult airway

risk is predicted, the decision not to perform or postpone RSI should not be forgotten due to the possible risks.

Atropine, lidocaine, and opiate derivatives may be preferred at the premedication stage of rapid consecutive intubation to regulate bradycardia, and hemodynamic changes, reduce intracranial pressure, and prevent gag reflex (9-11). Lidocaine is often preferred for children over the age of one year, and atropine is often preferred in infants. Lidocaine was the preferred premedication agent according to the age of our patients in this study. It was effective in preventing vagal stimulation and gag reflex. Lidocaine was not administered in three patients, and the gag reflex was not sufficiently blocked only in one. Suppressing the gag reflex is an important step to prevent secondary brain damage in patients with intracranial pathology. Although the number of patients in this study is insufficient, we think that routine administration of drugs such as lidocaine at the premedication stage will be more useful.

While etomidate, midazolam, ketamine, propofol, and thiopental were recommended at the induction stage; etomidate, which is associated with a decrease in the risk of hypotension, was considered the first agent to be preferred (12,13). Especially etomidate, midazolam, and ketamine are preferred in the emergency department. Midazolam was the first-choice induction agent in 90.9% of patients in this study, because etomidate was not available in our hospital. The drug must be accessible in the department for the drug preference. Rocuronium was used for all patients at the stage of paralysis. A recently published meta-analysis compared the efficacy of succinylcholine with rocuronium and concluded that succinylcholine is superior in providing appropriate intubation conditions, but it has more contraindications and side effects in children (14,15). Considering this report, the use of rocuronium may be safer in these patients.

One of the noteworthy situations in the studies conducted on the RSI ratio and success in the literature is the knowledge and experience of the clinician on this issue (3,16). In these studies, it has been shown that less experienced clinicians have a low number of successful intubations and a high tendency to avoid paralytic agents (due to their possible complications). We believe that the experience of clinicians with pre-

medication, induction, and selection of paralytic agents will increase the success of RSI.

This study had some limitations. It reflects single-center data, and the number of patients is limited. Although there is an RSI protocol in our hospital, the choice of drug in the premedication phase belongs to the clinician, causing some differences according to the clinician in charge.

This retrospective study identified critically ill children who underwent RSI in the PED. It can be safer to provide airway management with RSI, especially in critically ill patients who have acute changes in consciousness, require urgent intubation, and have a high risk of complications due to increased intracranial pressure. Multicenter prospective studies are needed to evaluate the diversity of indications and possible side effects in RSI application.

#### Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declares that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study

#### REFERENCES

- Bennett BL, Scherzer D, Gold D, et al. Optimizing Rapid Sequence Intubation for Medical and Trauma Patients in the Pediatric Emergency Department. *Pediatr Qual Saf*. 2020;5(5):e353.
- Stollings JL, Diedrich DA, Oyen LJ, Brown DR. Rapid-sequence intubation: a review of the process and considerations when choosing medications. *Ann Pharmacother*. 2014;48(1):62-76.
- Sukys GA, Schwartsman C, Reis AG. Evaluation of rapid sequence intubation in the pediatric emergency department. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(4):343-9.
- Heschl S, Meadley B, Andrew E, Butt W, Bernard S, Smith K. Efficacy of pre-hospital rapid sequence intubation in paediatric traumatic brain injury: A 9-year observational study. *Injury*. 2018;49(5):916-20.
- Kukreti V, Mohseni-Bod H, Drake J. Management of raised intracranial pressure in children with traumatic brain injury. *J Pediatr Neurosci*. 2014;9(3):207-15.
- Gerardi MJ, Sacchetti AD, Cantor RM, et al. Rapid-sequence intubation of the pediatric patient. Pediatric Emergency Medicine Committee of the American College of Emergency Physicians. *Ann Emerg Med*. 1996;28(1):55-74.
- Frerk C, Mitchell VS, McNarry AF, et al. Difficult Airway Society 2015 guidelines for management of unanticipated difficult intubation in adults. *Br J Anaesth*. 2015;115(6):827-48.
- Schaller SJ, Lewald H. Clinical pharmacology and efficacy of sugammadex in the reversal of neuromuscular blockade. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(9):1097-108.
- Jones P, Dauger S, Denjoy I, et al. The effect of atropine on rhythm and conduction disturbances during 322 critical care intubations. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(6):e289-97.
- Fastle RK, Roback MG. Pediatric rapid sequence intubation: incidence of reflex bradycardia and effects of pretreatment with atropine. *Pediatr Emerg Care*. 2004;20(10):651-5.
- Pallin DJ, Dwyer RC, Walls RM, Brown CA 3rd; NEAR III Investigators. Techniques and Trends, Success Rates, and Adverse Events in Emergency Department Pediatric Intubations: A Report From the National Emergency Airway Registry. *Ann Emerg Med*. 2016;67(5):610-615. e1.
- Oglesby AJ. Should etomidate be the induction agent of choice for rapid sequence intubation in the emergency department?. *Emerg Med J*. 2004;21(6):655-9.
- Zuckerbraun NS, Pitetti RD, Herr SM, Roth KR, Gaines BA, King C. Use of etomidate as an induction agent for rapid sequence intubation in a pediatric emergency department. *Acad Emerg Med*. 2006;13(6):602-9.
- Tran DT, Newton EK, Mount VA, Lee JS, Wells GA, Perry JJ. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(10):CD002788.
- Bohringer C, Moua H, Liu H. Is There Still a Role for Succinylcholine in Contemporary Clinical Practice?. *Transl Perioper Pain Med*. 2019;6(4):129-35.
- Gnauck K, Lungo JB, Scalzo A, Peter J, Nakanishi A. Emergency intubation of the pediatric medical patient: use of anesthetic agents in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 1994;23(6):1242-7.



# Abdülhak Molla ve Tıbbîye’de çiçek aşısı uygulamasının başlangıcı

Abdülhak Molla and the beginning of smallpox vaccination at the Tibbiye



## Öz

**Amaç:** Hekimbaşı Abdülhak Molla'nın Türk tıbbının modernleşmesine katkıları ve Tıbbîye’de çiçek aşısı uygulamasının başlangıcı incelenmiştir.

**Yöntemler:** Döneme ait temel kaynaklar ve konuyla ilgili monografiler taranarak karşılıklı okuma yapılmıştır.

**Bulgular:** Abdülhak Molla Türkiye'nin modernleşme yönünde kritik bir dönüşüm yaşadığı yıllarda üst seviyede görevlerde bulunmuştur. Şahsi özellikleri yanında çevresi ve özellikle Mustafa Behçet Efendi'nin kardeşi olması Molla'nın faaliyetlerinde rol oynamıştır. İki kardeş birbirini takip eden görevleri ve ortak vizyonları ile hem tıp eğitiminin hem de sağlık hizmetlerinin modernleşmesinde öncü bir kurum olan Tıbbîye'nin kuruluşunda rol oynamışlardır. Çiçek aşısı uygulamasının başlaması bu dönemde yaşanan dönüşümün sonuçlarını örneklendirmektedir.

**Sonuç:** Abdülhak Molla görev aldığı dönüşüm sürecinde modernleşme vizyonunu sürdürerek Türk tıbbına katkıda bulunmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** Çiçek aşısı; Hekimbaşı Abdülhak Molla; Tıbbîye-i Şâhâne

## Abstract

**Aim:** The contributions of Chief Physician Abdülhak Molla to the modernization of Turkish medicine and the beginning of smallpox vaccine application in Medical School were examined.

**Methods:** The basic sources of the period and the monographs on the subject were reviewed and cross reading was made.

**Results:** Abdülhak Molla held high-level positions during the years when Turkey was undergoing a critical transformation towards modernization. In addition to his personal characteristics, his environment and especially his brotherhood of Mustafa Behçet Efendi played a role in Molla's activities. The two brothers played a role in the establishment of Tibbiye, a pioneering institution in the modernization of both medical education and health services, with their successive missions and shared visions. The start of smallpox vaccination exemplifies the results of the transformation experienced in this period.

**Conclusion:** Abdülhak Molla has contributed to Turkish medicine by maintaining the vision of modernization during the transformation process he has been involved in.

**Keywords:** Chief physician Abdülhak Molla; smallpox vaccination; Ottoman Imperial Medical School

## Mahmut Alpertunga Kara<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Medeniyet Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik  
AD

Geliş/Received : 13.09.2022

Kabul/Accepted: 05.10.2022

DOI: 10.21673/anadoluklin.1174852

Yazışma yazarı/Corresponding author

Mahmut Alpertunga Kara

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Kuzey Kampüs, Ünalın Mahallesi, Ünalın Sok,  
D-100 Karayolu Yanyol, Üsküdar, İstanbul,  
Türkiye

E-posta: alpertunga.kara@medeniyet.edu.tr

ORCID

M. A. Kara: 0000-0002-2031-3042

## GİRİŞ

Türkiye'de tıp alanında kalıcı etkisi olan modernleşme çalışmaları 1826'da Yeniçeri Ocağı'nın kaldırılmasından sonra başlamıştır. Tıp özellikle ve öncelikle askerlikle ilişkisi yüzünden odak noktası olmuştur, ancak halkın sağlığı da her zaman önde gelen bir kaygıdır. İlk adım yeni ordunun ihtiyacı için yeni usûlde hekim yetiştirecek bir okulun açılması olmuş, ancak bu okul sadece hekim yetiştirmekle kalmamış, hem tıp alanında modernleşmenin öncüsü hem de uzun süre halk sağlığı hizmetlerinin merkezi olmuştur. Hekimbaşı Mustafa Behçet Efendi ile birlikte kardeşi Hekimbaşı Abdülhak Molla da konuyla ilgili önemli hizmetleri bulunan kişiler arasındadır. Süreç Sultan II. Mahmud ve Sultan Abdülmecid'in desteğiyle açılan tıp okulları üzerinden devam etmiştir (1-5). Bu çalışmada Abdülhak Molla'nın hizmetleri ortaya konmaya çalışılacak ve günümüzde de aktif bir tartışma konusu olan aşılama konusuna tarihî bir perspektif sağlamak üzere çiçek hastalığına karşı mücadelenin başlangıç dönemi ele alınacaktır.

## GEREK VE YÖNTEMLER

On dokuzuncu asır Türk tıbbının modernleşmesi bakımından önemli bir dönemdir. Bu devre ait zengin kaynak bulunmaktadır. Arşiv belgeleri, dönemin şahitlerinin eserleri ve bu dönemde çıkan yayınlar yanında dönemi ele alan pek çok makale ve kapsamlı inceleme eserleri bulunmaktadır. Bu çalışmada tezkiye, vekayiname ve arşiv belgeleri gibi esas kaynaklarla birlikte konuyla ilgili monografik çalışmalar da ele alınarak kaynakların karşılaştırmalı okuması yoluyla sonuca gidilmiştir. Çalışma için etik kurul onayı gerekmemektedir.

## BULGULAR

### Abdülhak Molla'nın hayatı ve eserleri

Abdülhak Molla 1 Rebiü'l-evvel 1201 (22 Aralık 1786) tarihinde İstanbul'da doğmuştur. Üçü de kendisi gibi hekimbaşı olan, Büyük Hayrullah Efendi'nin torunu, Mustafa Behçet Efendi'nin kardeşi ve Küçük Hayrullah Efendi'nin babasıdır (6-8).

Molla'nın ağabeyi Mustafa Behçet Efendi, çalışmalarıyla tıp tarihimizde mühim bir mevki işgal eder.

1774'te İstanbul'da doğmuş, medrese eğitiminden sonra 1796'da saray hekimi olmuş, 1803-1807 arasında ilk defa, 1817-1822 arasında ikinci; 1823'ten itibaren 1834'teki vefatına kadar üçüncü defa hekimbaşılık görevinde bulunmuştur (3,8,9-11). Arapça, Farsça, Fransızca, İtalyanca ve Latince bilen Mustafa Behçet Efendi'nin, Çiçek Aşısı Risalesi, Frengi Tedavisi Risalesi ve Kolera Risalesi gibi tıbbi dair telif ve tercüme pek çok eseri bulunmaktadır (9,12).

İki kardeş çocukluklarında, Hekimbaşı Büyük Hayrullah Efendi tarafından tababet tahsili için Venedik'e gönderilmiş, fakat yaşı henüz küçük olduğu için, ağabeyinin aksine Abdülhak Molla bu seyahatten pek faydalanamamıştır (13). Abdülhak Molla medrese tahsilinden sonra 30 yaşında iken, ağabeyinin hekimbaşılığı sırasında Eski Saray'a hâssa hekimi tayin edilmiştir (3,6-8,14,15). 1823'te Yeni Saray'da hekim olarak görevlendirilmiş, (15) 1827'de Asâkir-i Hâssa hekimbaşılığına getirilmiştir (6-8,15). Aynı yıl açılan Tıbhâne-i Âmire'nin muallim kadrosunda bulunmuştur (3).

Abdülhak Molla, ağabeyinin ölmesi üzerine 1834'te Hekimbaşı olmuş, (8-10,14) aynı zamanda Tıbhâne nâzirliğine de tayin edilmiştir (6-8). Hekimbaşılığı sırasında, 1837 yılında, Osmanlı ordularının ilâç ihtiyacını karşılamak için bir Merkez Eczâhânesi kurmuş ve bu kurumun idaresine Eczacı F. Della Sudda Paşa getirilmiştir (16). 1837'de Hekimbaşılıktan azledilmiştir (6-8,10,14). Bulaşıcı hastalıkların önlenemeyişi ve karantina faaliyetlerinin etkin bir şekilde sürdürülebilmesi ihtiyacı sonucunda 1838 yılında kurulan Karantina Meclisi'nin ilk döneminde görev almıştır. Hariciye Nezâreti bünyesinde teşkil edilen Meclis-i Tahaffuz-ı Ūlâ reisliğine getirilmiş, Nezâret-i Umûr-ı Sıhhiye ve Mevâdd-ı Tibbiye ve Tahaffuziye görevi de kendisine verilmiştir (17,18). Daha sonra karantina nizâmlarını düzenlemek üzere Avusturya'dan uzman istenmiş ve Doktor Minas görevlendirilmiştir (17). Avusturya'dan istenen uzmanlar gelince Abdülhak Molla görevinin bitmiş olması ve memuriyetine lüzum kalmamış olması bildirilerek, karantina nezaretinden uzaklaştırılmıştır (17,19).

Abdülhak Molla 1839-1845 tarihleri arasında ikinci defa Hekimbaşılık görevini sürdürmüştür (6-8,14). Bu dönem Molla'nın meslekî hayatının en hareketli dönemidir. Bu dönemde Dr. Bernard Türkiye'ye da-

vet edilmiş ve yeniden teşkil edilen tıp okulu Mekteb-i Tıbbiye Türk tıbbındaki modernleşmenin öncüsü ve çekirdeği olmuştur. 1840 yılından itibaren çiçek aşısının mecburi kılınması ve aşılama faaliyetinin başlaması gibi uygulamalar da Tıbbiye ile açılan çığırın uzantılarıdır (20). Molla 1848'de sıbyân mektepleri ile rüşdiye mekteplerinin ıslahı ve dârü'l-fünûn açılması için kurulan Meclis-i Maarif'in reisi olmuş, aynı yıl üçüncü defa Hekimbaşılığa getirilmiş ve 1849'a kadar bu görevde kalmıştır (6-8,14, 21). 21 Şaban 1270 (19 Mayıs 1854) günü Bebek'teki yalısında vefat etmiştir (7,8,10,14). Cenazesi II. Mahmud Türbesi haziresine defnedilmiştir (6).

Abdülhak Molla'nın bilgili, güzel konuşan biri olduğu, şiir yazdığı ve hoşsohbet bir zat olduğu bildirilmektedir (14,22). Molla padişahın sadece tabibi değil aynı zamanda nedimi durumundadır, şakacı ve muzip bir kişi olarak tasvir edilmektedir (8). Hekimbaşı sıfatıyla kaleme aldığı Ruzname, Sultan II. Mahmud'un ölümüne sebep olan hastalığı sırasındaki müşahadelere ihtiva etmektedir (8,13). 1828 Rus savaşı sırasında, Sultan II. Mahmud Rami kışlasında kalırken asâkir-i şâhâne tabib-i hâssası sıfatı ile onunla birlikte bulunmuş, bu sırada meydana gelen olayları Tarih-i Liva adıyla bir günlük halinde kaydetmiştir (8,10,13). Mustafa Behçet Efendi'nin başlamış olduğu, eski Şark hekimliği ile ilgili bazı folklorik bilgiler ihtiva eden, Hezar Esrar adındaki eseri yazmaya, ağabeyinin vefatından sonra 850. maddeden itibaren devam etmiştir, fakat onun da tamamlayamadığı eser ancak oğlu Hayrullah Efendi tarafından bitirilebilmiştir (13,23,24).

### **Tıbbiye'nin açılması**

Osmanlı döneminde modern tıp eğitimi yönünde atılan ilk adım olarak Tıbhâne-i Âmire'nin açılması görülmektedir. 17. asrın ikinci yarısından başlayarak Avrupa yazarlarından tercüme yolu ile modernleşme yönünde çabalar görülmüşse de 19. asır başlarına kadar köklü bir gelişme sağlanamamıştır. 1805'te Kuruçeşme'de bir Rum tıp mektebi ve 1806'da Kasımpaşa'da Tıbhâne adıyla bir mektep açılmış, ama bunlar devrin kargaşası içinde kaybolmuştur. Henüz faal bulunan medreselerin de yenilik yönünde bir faaliyetleri izlenmemektedir. Ancak Yeniçeriliğin lâğvından sonra yenilik faaliyeti hız kazanmış ve bu meyanda bir de tıp mektebinin açılmasına karar ve-

rilmiştir (25-27). Tıbhâne-i Âmire'nin açılması yeni ordu kurulması ile doğrudan ilgilidir. Ordunun sağlık meseleleri ile yakından ilgilenen ve durumdan memnun olmayan Sultan II. Mahmud, bu duruma bir çare bulmak üzere Hekimbaşı'nı görevlendirmiştir. Böylece gerekli sayıda ehliyetli hekimleri yetiştirecek bir tıp mektebinin açılması uygun görülerek padişaha arz edilmiş, o da bunu kabul etmiştir (27,28). Hekimbaşı yazdığı taktirle ordunun hasta askerlerinin tedavisi için iyi hekimlere ihtiyaç bulunduğunu, eski tıbbi tatbik eden mevcut hekimlerin yeni tıbbi icra edemediklerini, bir hekimin ikisini de bilmesi gerektiğini, bunun için de yabancı dilde tahsil etmek şart olduğunu belirtmiştir (26,27,29). Yapılan hazırlıkların ardından 15 Şaban 1242 (14 Mart 1827)'de Vezneciler'de Tulumbacıbaşı Konağında Tıbhâne-i Âmire açılmıştır (2,3,29,30). Mektep nezaretine tayin edilen Mustafa Behçet Efendi derslerin çoğuna girmekte olup, Abdülhak Molla, Osman Sâib Efendi, İtalya'da tıp tahsil etmiş bulunan Tabip İstefanaki ve Fransızca tıp okuyan Boğos Efendi gibi şahıslar da muallim kadrosundadır (2,3).

Tıbhâne-i Âmire 1838 yılında Galata Sarayı'na taşınmıştır. Okuldan istenen verimin alınamadığı düşüncesiyle, Hekimbaşı Abdülhak Molla ile İstefanaki Efendi, Avrupa'dan, "Mekteb-i Tıbbiye'yi yeniden tensik ve ıslâha muktedir" bir müdür ve muallim celbedilmesi gerektiğini bildirmişler ve Viyana Sefareti ile haberleşilerek "Viyana Mekteb-i Tıbbiyesi muallimlerinden Bernard" davet edilmiştir. 1838 yılı sonunda İstanbul'a gelen Karl A. Bernard Tıbbiye'nin yeniden teşkili ile görevlendirilmiştir (1-3,25,31-33). Dr. Jacop Neuner ve Eczacı Hoffmann da Bernard ile birlikte İstanbul'a gelmişlerdir (34). Diğer bir Avusturyalı hekim Sigmund Spitzer de okulda görevlendirilmiştir (35). Okula "Dârü'l-Ulûmü'l-Hikemîye-i Osmânîye ve Mekteb-i Tıbbiye-i Adliye-i Şâhâne" adı verilmiştir. Sultan Abdülmecid bu yeni okulla yakından ilgilenmiştir. (32) Yapılan reform faaliyetinde Bernard ile birlikte Abdülhak Molla, Spitzer, Riegler, Hardy, Charko, Verneuille, Claud, Wartbichler, Karatodori, İstefan Bogos, Raşid ve Osman Sâib efendiler gibi pek çok şahıs çalışmıştır. (1, 3, 36, 37) Öğretim dili Fransızca olacaktır, fakat öğrencilerin çoğu bu dili iyi bilmemektedir. Fransızca öğretimi için Rouet kardeşler görevlendirilerek çalışmalara başlanmıştır (1). Doktor İstefan, Bernard'ın

yardımcılığına, Hekimbaşı Abdülhak Molla da okul nazırlığına atanmışlardır (1,3). Okul 1839 yılı başında faaliyete geçmiştir (25,34). Bernard idari görevinin yanında ders de anlatmakta, klinik dersleri Avusturya Hastanesi'nde hasta başında vermektedir. Anatomi ve patoloji dersleri için kadavra kullanılmaktadır (1).

Eğitim faaliyetine ek olarak halk sağlığı alanında da Tıbbîye'nin rol oynamaya başlaması 1840'ta kurum bünyesinde Meclis-i Umûr-ı Tıbbîye'nin kurulması ile olmuştur. Mecliste Hekimbaşı ile birlikte okulun muallimleri ve tanınmış hekimler görev yapmaktadır. İlk ele alınan konu halen görev yapmakta olan hekimlerin durumudur. İstanbul'da halk Tıbbîye'de muayene olabilmektedir, ancak taşrada bu imkân bulunmamaktadır. Sahada hekim olarak çalışan kişiler kendi kendilerini yetiştirmiş ve her nasılsa bir belge edinmiş ehli-yetsiz kişilerdir. Meclis bu kişilerin imtihan edilmeleri, başarılı olanlara birer şehâdetnâme ve çalışma ruhsatı verilmesi, başarısız olanların ise faaliyetten men edilmesi yönünde karar almıştır. Meclis daha sonra Sağlık Bakanlığı gibi çalışarak yurdun her tarafına gönderilecek sağlık personelinin seçilmesi atanması ve görevden alınması işlerine de bakmaya başlamıştır (1,2). Bu dönemde Abdülhak Molla eczacı dükkânı açmak isteyenlerin imtihana tabi tutulmaları ve başarılı olmaları halinde durumlarını belgeleyen bir tezkire verilmesi usûlünü getirmiştir (16). Meclis-i Tıbbîye'nin hekimbaşına ait görevleri yürütüyor olması gerekçesiyle 1850 yılında hekimbaşılık kurumu kaldırılmıştır (4).

### **Çiçek aşısı uygulamasının başlaması**

Aşılama bireysel bağışıklık sağlamanın yanında toplumsal bağışıklığa da katkıda bulunmasıyla bulaşıcı hastalıkların mobidite ve mortalitesini azaltmak bakımından önemli ve maliyet-etkin bir yöntemdir. Ancak aşı uygulamasının insanlar tarafından reddi sorun olabilmektedir. Dünyada 1990'lardan itibaren başlayan aşı reddi akımı 2010 yılından sonra Türkiye'de de etkisini göstermeye başlamıştır. Ret sebepleri arasında aşılardan toksik kimyasal maddeler içerdiği, aşı üreten firmaların kâr amacıyla art niyetli hareket ettikleri ve doğal yöntemlerin aşılardan daha iyi olduğu gibi iddialar yanında aşılardan muhtemel yan etkileri de yer almaktadır. Aşı reddinin ivmeli artışı devam ederse salgın hastalıklarla ilgili problem yaşanabileceğinden endişe edilmektedir (38). İronik bir şekilde, kökeni itibarıyla

aslında geleneksel bir yöntem olan çiçek aşısı tarihteki en başarılı aşı olarak bilinmektedir. Metodun Batı ülkelerinde yayılmaya başladığı dönemde dedikodulara dayanan aşı karşıtı fikirler de ortaya çıkmıştır ve bunlar günümüzdeki aşı karşıtı görüşlere benzerlik göstermektedir. Özellikle İngiltere'de aşının mecburi şekilde uygulanmasıyla ilgili çalışmalar tepki çekmiş ve aşıya muhalefeti körüklemiştir. İtirazlar hem orta sınıftan hem de çalışan sınıftan gelmiş, hekimler de aşıya karşı çıkanlara katılmıştır. Bernard Shaw aşılamaı caddilik olarak vasıflandırmıştır. Buna mukabil 1722'de Londra'da ve 1726'da Boston'da yapılan çalışmalar, aşılamayla mortalitenin 1/6'dan 1/50'ye düştüğünü göstermektedir. Tekniğin geliştirilmesiyle bu oran 1/500 seviyesine düşmüştür (39).

Çiçek hastalığına dair en eski ipuçları hastalığın MÖ 10.000 yılı civarında Kuzey Doğu Afrika'da ortaya çıktığını göstermektedir. Milattan önceki yıllarda Mısır'da, Hindistan'da ve Çin'de görüldüğü bilinmektedir. Amerika kıtasına Avrupalılar tarafından taşınan hastalık yerli nüfusu ağır şekilde etkilemiştir. Ölüm oranı çok yüksek olan hastalık yüzünden 18. asırda Avrupada her yıl 400.000 kişi ölmekte, sağ kalanların üçte biri kör olmaktadır. Hastalık ayrıca sağ kalanlarda ağır şekilde iz bırakmaktadır. Çiçek hastalığına Latince lekeli anlamına gelen varius kelimesinden türemiş bir kelime olan variola ismini İsviçreli piskopos Marius 570 yılında vermiştir (40). Ebûbekir er-Râzî (865-925) *Kitâbu'l-Cederi ve'l-Hasbe* adlı eserinde çiçek hastalığı ile kızamık arasındaki farkı açıklamıştır (41). Razi'ye göre hastalık havadan kaynaklanmaktadır. İngiltere'de kayıtlara geçen ilk çiçek vakası 1561 yılında görülmüştür. Ertesi yıl Kraliçe Elizabeth hastalık yüzünden ölümden dönmüştür. Çiçek hastalığını bir kere geçiren kişinin tekrar hasta olmadığı eski çağlardan beri bilinmektedir (42). Çiçek aşısının tarihte ne zaman ve tam olarak nasıl ortaya çıktığı bilinmemekle birlikte, hastalığın kalıcı bağışıklık bıraktığı bilgisinden hareketle düşünülmüş olması mümkündür. Geleneksel aşı metodu variolasyon adıyla bilinir ve çiçek hastalarından alınan materyalin kullanılması esasına dayanır.

Variolasyon metodunda cilt altına virüs bulaştırılır. Genellikle olgunlaşmış püstülden alınan materyalle iletilmiş bir lanset kullanılır. Uygulama kola veya bacağı yapılabilir. İşlemin riskleri de bulunmaktadır, hastalığa ve başkalarına bulaştırmaya yol açabilir. Çi-

çekle birlikte sifilis gibi başka hastalıkların da bulaşması mümkündür. Aşılama çok eski zamanlardan beri Afrika, Hindistan, Çin gibi farklı yerlerde uygulanmaktadır. Uygulamanın birbirinden bağımsız olarak farklı ülkelerde başladığı düşünülmektedir (40). Dünyanın farklı yerlerinde bilinen metodun Batı'ya ulaşması Türkiye üzerinden gerçekleşmiştir.

Bir Osmanlı hekimi olan Emanuel Timoni 1714'te *Philosophical Transactions of the Royal Society*'de Türkiye'de uygulanan teknik hakkında bir yazı yayınlamış, ancak İngiliz hekimleri konuyla ilgilenmemiştir. Aşının İngiltere'de uygulanmaya başlamasında Lady Mary Wortley Montague'nün ısrarlı gayretleri etkili olmuştur. Lady Mary bir dönem Türkiye'de büyükelçi olarak görev yapan Edward Wortley Montague'nün eşidir. 1717'de ailesiyle birlikte Türkiye'ye gelen Lady Mary, Türkiye'den yazdığı bir mektupta aşılama tekniğini tasvir etmektedir. Mektuba göre aşı uygulayan yaşlı kadınlar bir iğne yardımıyla aşı materyalini tatbik etmektedir. Aşılananlar birkaç gün ateşlenerek yatmakta ve aşıya bağlı olarak çok az skar kalabilmektedir. Her yıl binlerce kişi aşı yaptırmaktadır. Lady Mary 1718'de elçilik hekimi Charles Maitland'dan beş yaşındaki oğlunu aşılmasını istemiştir. Aile 1721'de İngiltere'ye döndüğünde, dört yaşındaki kızını kraliyet hekimlerinin huzurunda aşılatmıştır. Aynı yıl Maitland önce altı mahkûm, sonra birkaç yetim çocuk üzerinde aşı denemesi yapmış, başarısı görülünce 1722'de Galler Prensesi'nin iki kızı aşılanmıştır (40,42).

Bu gelişmelerden sonra aşılama tekniği Avrupa'da yayılmaya başlamıştır. Aşıya bağlı risk doğal hastalığa göre çok düşüktür; dolayısıyla Avusturya, Prusya, Fransa ve Rusya gibi ülkelerde kraliyet aileleri aşıyı desteklemiştir. Variolasyon uygulaması 1721'de Amerika'da Rahip Cotton Mather ve Dr. Zabdiel Boylston tarafından kolonilere tanıtılmıştır. Bu tarihte Boston'da çiçek salgını başlayınca Mather'in desteğiyle Boylston gönüllüleri aşılama başlamıştır. Bununla birlikte aşı karşıtları da ortaya çıkmış, şiddetli bir tartışma başlamış ve bir ara Mather'in evi bombalanmıştır. Mather ve Boylston doğal çiçek enfeksiyonuyla ölüm oranının %14 olmasına mukabil aşıyla %2 olduğunu göstermişlerdir (40).

İngiltere'de aşının uygulanmaya başlamasıyla birlikte itirazlar da gündeme gelmiş, aşı yaptırmamanın günah olduğunu iddia eden vaizler görülmüştür. Çiçek

hastalığı bulaştırmanın tehlikeli olması, koruyuculuğunun şüpheli olması gibi gerekçelerle, hekimlerden de itirazlar gelmiştir. Ancak aradan 30 yıl geçtiğinde aşının taraftarları çoğalmaya başlamış, 1752'de Worcester piskoposu Dr. Maddox kilisede aşı lehine bir vaaz vermiştir. Bu dönemde aşılama bütün ülkeye tedicen yayılmaya başlamıştır. Ancak aşının kan alma, purgatif kullandırma gibi prosedürler eşliğinde ve uzun süre yatak istirahatiyle birlikte uygulanması ve masraflı olması topluma yayılmasını engellemektedir. 1762'de Robert Sutton aşı uygulamanın daha pratik bir yolunu geliştirmiş ve bundan sonra aşılama bütün İngiltere'ye hızla yayılmaya başlamıştır (42).

Variolasyon konusunda tartışmalar sürerken hekim Edward Jenner (1749-1823) tarafından yeni bir metod geliştirilmiştir. Jenner çocukken kendisine çiçek aşısı uygulanmıştır. Aşı reaksiyonunu ağır geçirmiş, hayatta kalmış, ancak hastalık iz bırakmıştır (42). Daha sonra bir hekimin yanında çırak olarak çalıştığı sırada bir sütçü kızın inek çiçeği geçirdiği için çiçek hastalığına yakalanmayacağını söylediğini duyar. O dönemde süt sağan kızların çiçek hastalığına yakalanmadıkları yönünde bir inanış bulunmaktadır (40). 1785'te taşra hekimi olarak çalışmaya başlayan Jenner, 1796'da inek çiçeğinin koruyuculuğu konusunda bir deneme olarak hastalığı geçiren bir kızdan aldığı materyali bir erkek çocuğuna inoküle eder. Çocuk inek çiçeği geçirip iyileştikten sonra çiçek hastalığı inoküle eder, ancak çocuk hastalanmaz. Bulgularını önce 1797'de *Philosophical Transactions*'de yayınlamaya çalışmış, ama yeterli delil sunmadığı gerekçesiyle reddedilmiştir. Denemelerini birkaç vak'a daha ekleyerek 1798'de özel olarak kitapçık şeklinde bastırır. İnek kelimesinin Latincesi vacca ve inek çiçeği hastalığının ismi de vaccinia olduğundan, buluşuna vaksinasyon adını verir (40,42).

Jenner'in buluşu birden bire yaygın bir kabul görmemiş, aşının etkinliği sorgulanmıştır. Çok sayıda hekim yeni aşıyı desteklemektedir ve rahipler arasında da aşı uygulayanların görünmesiyle birlikte yeni aşı topluma yayılmaya başlamıştır. Ancak inek çiçeğinin bir hayvan hastalığı olması ve hayvanlara ait bir şeyi insanlara bulaştırma düşüncesi tereddütlere yol açmaktadır. 18. asrın son çeyreğinde şiddetlenen çiçek salgını, 19. asrın başında hafiflemiştir. Bu dönemde hekimler halkı variolizasyondan vazgeçirip vaksinas-



yonu aşıtırmaya çalışmaktadır. 1800 yılından itibaren yeni aşı diğer Avrupa ülkelerinde ve Amerika'da da uygulanmaya başlamış, Avrupada variolasyon yasaklanmaya ve vaksınasyon mecbur tutulmaya başlamıştır. Bavyera 1807'de, Danimarka 1810'da ve Rusya 1812'de mecburi aşı uygulamasına geçmiştir (40,42). İngiltere'de uzun tartışmalardan sonra 1840'ta kabul edilen kanunla variolasyon tamamen yasaklanmış ve 1853'te çıkan bir kanunla vaksınasyon mecburi hale getirilmiştir (42). Aşı sayesinde hastalık 1950'lere kadar Kuzey Amerika ve Avrupada pek çok bölgede kontrol altına alınmış, Dünya Sağlık Örgütü'nün 1967'de başladığı küresel bir kampanya ile on yıl içinde hastalık eradike edilmiş ve 1980'den itibaren de aşılama son verilmesi tavsiye edilmiştir (40).

Yeni aşı Türkiye'de de bilinmektedir, Mustafa Behçet Efendi Guisepe Marshall'ın vaksınasyon hakkındaki eserini yayımlandığı yıl (1801) Risale-i Telkih-i Bakarî adıyla tercüme etmiştir (5). Ancak uygulamanın başlaması, Abdülhak Molla'nın ikinci hekimbaşılık dönemine rastlayan 1840 tarihinde alınan kararla olmuştur. Önce çiçek aşısı yaptırmanın dinen caiz olup olmadığına dair bir tereddüt olmuşsa da Şeyhülislam'ın olumlu fetva vermesiyle Tıbbiye'de aşı yapılmasına başlanmıştır. Aşı yapma görevi Dr. İstefanaki'ye verilmiştir. Başta aşı Avrupadan temin edilmektedir. Aşının yayılmasını temin etmek amacıyla ile çeşitli yerlere nöbet mahalleri kurulmuş ve aşı yapmak üzere seyyar hekimler görevlendirilmiştir. Boğaziçi'nde aşı için bir kayığın dolaşması sağlanmış ve Anadolu'ya aşıcılar yollanmıştır. Abdülhak Molla kontrole gelmediği için aşısının tutmamış olduğu anlaşılabilen ve sonra çiçek hastalığından ölenler olduğunu öğrendiğinde, aşı kayıtlarının düzenli tutulması ve kontrole gelmeyenlerin takip edilmesi talimatını vermiş ve bu şekilde ölümler önlenmiştir. 1841-1844 yıllarında toplam 5274 çocuğa aşı yapılmıştır. 1847'de 7000 çocuk okulda, 9000 çocuk bürolarda ve 4000 çocuk askeri hastanelerde aşılanmıştır (4,5,20,43). Bu arada 1845 yılında şiddetli bir çiçek salgını görülmesi üzerine çocukların mutlaka aşılanması gerektiği ve aşılatmayanların cezalandırılacağı hakkında resmi bir duyuru yapılmıştır (20). Kendisi de çiçek hastalığının izlerini taşıyan Sultan Abdülmecid, 1845'te çıkan çiçek salgınına yakından takip etmiştir. Bu dönemde Abdülhak Molla'nın yerine göre gelen Hekimbaşı İsmail Paşa

askerlerin aşılanmasına nezaret etmiş ve konu hakkında halkı bilgilendirmek için Menâfiü'l-Etfâl adlı kitabı kaleme almıştır. Kitap Türkçe yanında, Ermenice, Rumca ve Yahudi İspanyolcası dillerinde de basılmış ve halka dağıtılmıştır (4). Aşı üretimi ve dağıtımı, aşıcı yetiştirilmesi ve aşı uygulaması yanında halkın bilgilendirilmesi de Tıbbiye'nin faaliyetleri arasındadır (5). Görüleceği üzere 1840-45 arası dönemde Abdülhak Molla döneminde başlatılan uygulama görev değişikliğinden sonra da aynı ciddiyetle sürdürülmüştür.

Sultan Abdülmecid 1846'da halkın durumunu yerinde görmek üzere bir Rumeli gezisine çıkmıştır. Büyük bir maiyetle birlikte seyahat etmektedir ve yol boyunca konaklanan noktalarda, daha önce çiçek hastalığına yakalanmamış kişilere çiçek aşısı yapılmıştır. Hekimbaşı ailelere çiçek aşısı hakkında bilgi vermiş, akabinde çocuklar padişahın huzurunda aşılanmıştır. Aşı yapılan çocuklara hediyeler de verilmiştir. Seyahat sırasında erişkinlere de aşı yapılmış, Müslüman çocukları yanında Hristiyan ve Yahudi çocukları da aşılanmıştır (44). Padişah halk arasında mevcut aşı karşıtı fikirlere karşı mücadele kapsamında aşı memurlarını evlere göndererek halkın bilgilendirilmesini ve aşı için izin alınmasını sağlamıştır (5). 1846 tarihinde mektepli ve mektepsiz bütün çocuklara mecburi surette aşı yapılması hakkında resmî bir tebliğ neşredilmiş, ancak bu mecburiyet tatbik edilememiştir (20).

Tıbbiye'nin açıldığı dönemde Müslüman halkın faydalanabileceği modern sağlık kurumları hemen mevcut değildir. 1841'den itibaren Tıbbiye hocaları mektebin muayenehanesinde nöbetleşe hasta bakmaya başlar. Ancak bilhassa geceleri şehrin farklı yerlerinden Galatasaray'a ulaşmak zor olduğu için, Sultan Abdülmecid'in isteği üzerine Abdülhak Molla'nın düzenlemesiyle, 1845'ten itibaren eczacı dükkânlarında nöbet tutulması uygulamasına başlanır ve ilk nöbet mahalli olarak Beyazıt'ta bir mahal seçilir. Yine 1845'te çiçek salgını sırasında nöbet mahallinde verilen hizmete çiçek aşısı uygulaması da eklenir. 1847'den itibaren Eyüp ve Üsküdar'da da birer nöbet mahalli açılır. Eczahanelerde nöbet uygulamasına son verildikten sonra da bir müddet daha aşı uygulaması devam etmiştir (45). Nöbet mahallerinin haricinde, inşaatı bitmiş, fakat henüz faaliyete geçmemiş bulunan Gureba Hastanesi'ne de 20 Ocak 1846 tarihli bir iradeyle hekim tayin edilmiş ve aşı merkezi açılmıştır.

Nöbet mahalleriyle beraber bu dört merkezde toplam 2500 çocuk aşılanmıştır (46). 1847-48 döneminde imamlara kendi bölgelerinde yapılan aşılama faaliyetinin kaydını tutup üç ayda bir Hekimbaşına rapor verme görevi tevdi edilmiştir (5). 1885 yılında çiçek aşısı uygulamasına düzen getirmek üzere bir talimatname yayınlanmış, ardından 1892 tarihinde kabul edilen bir nizamname ile aşı tamamen mecburi hale gelmiş ve 1892-1897 yılları arasında yurt çapında 600.000 çocuğa çiçek aşısı yapılmıştır (20).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Süheyl Ünver, Abdülhak Molla hakkında “tıbbî ve ilmî eserlerle ibkayı nam edememiş ise de memleketimizde tababetin Garp’taki esasları dâhilinde yenilenmesinde büyük tesirleri olmuştur” demektedir (13). Bulgular bu hükmü desteklemektedir, Molla’nın en çok göze çarpan yönü idareci tarafıdır. İki kardeş hekimbaşılının, Mustafa Behçet Efendi’nin ve Abdülhak Molla’nın şahsî meziyetleri kadar, içinde buldukları çevre de gelişmelerde kritik rol oynamıştır. Hekimbaşı çıkaran bir aileden gelen kardeşler küçük yaşta Batı ile tanışmışlar, bunun yanında devrin en yüksek yöneticileri ile yakın ilişki içinde olmuşlardır. Türkiye’nin büyük bir dönüşüm içinde olduğu bir dönemde sağlık idaresinde en yüksek makamlarda bulunan bu iki kardeşin birbirlerine destek olarak ortak bir modernleşme vizyonunu sürdürmeleri sürece olumlu katkıda bulunmuştur. Ağabeyi gibi ilmî tarafıyla temayüz etmiş olmamakla birlikte, Abdülhak Molla ağabeyinin ölümüne kadar ona destek olmuş, daha sonra da aynı çizgiyi devam ettirmiştir. Gelişme eğitim alanında başlamış, ama sağlık uygulamaları da eğitimle iç içe bir şekilde ilerlemiştir. Tıbbîye’nin açılmasıyla birlikte ihtiyaç duyulan uzmanların yurt dışından getirilmesi sürecin dönüm noktasıdır. Abdülhak Molla ve Dr. Bernard uyumlu bir şekilde çalışmışlar ve Tıbbîye’yi gelişmenin merkez üssü haline getirmişlerdir. Bugün modern tıp eğitimi veren bütün kurumlar Tıbbîye’nin devamı vasfındadır. Çiçek aşısı konusunda yapılan çalışmalar da Tıbbîye’nin öncü vasfının güzel bir örneğidir. Abdülhak Molla’nın sürece katkısı, diğer alanlardaki katkısına benzer şekilde, akademik vasıf taşımaktan çok idari mahiyettedir. Çiçek aşısı konusundaki gelişmeler Mustafa Behçet Efendi’nin döneminden itibaren bilin-

mektedir, ancak uygulama konusundaki karar idareci olarak Abdülhak Molla tarafından verilmiştir. Karar kâğıt üstünde kalmamış, Molla tarafından uygulama takip edilmiştir. Modern aşı dünya ile aynı zamanda Türkiye’de uygulanmaya başlamış ve olumlu sonuç alınmıştır. Türk tıbbının dönüşümü pek çok kişinin katkısıyla gerçekleşmiştir ve bu kişiler arasında Hekimbaşı ailesinin katkısı büyüktür. Abdülhak Molla da zincirin önemli bir halkası olarak tıp tarihimizde iz bırakmış ve minnetle anılmayı hak etmiştir.

## Açıklama

Bu çalışma yazarın uzmanlık tezinden (İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deontoloji ve Tıp Tarihi Anabilim Dalı - Hekimbaşı Abdülhak Molla ve Türk Tıbbının Batılılaşmasına Katkıları, 1999. Danışman: Arslan Terzioğlu) türetilmiş ve güncel kaynaklara dayanarak gözden geçirilmiştir.

## Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazar bildirecek bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder. Yazar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadığını da beyan eder.

## KAYNAKLAR

1. Özbay K. Türk Asker Hekimliği Tarihi. İstanbul: 1976.
2. Gâlib Atâ. Tıp Fakültesi. İstanbul: 1341.
3. Rıza Tahsin. Kazancıgil A, editor. Tıp Fakültesi Tarihçesi (Mir’at-ı Mekteb-i Tıbbiye). İstanbul: 1991.
4. Yıldırım N. Tıphâne-i Âmire ve Mekteb-i Tıbbiye-i Şahaneden İstanbul Tıp Fakültesi’ne 1827-1933. İstanbul: Betim Kitaplığı; 2019.
5. Ülman YI. Galatasaray Tıbbiyesi - Tıbbiye’de Modernleşmenin Başlangıcı. İstanbul: İstanbul Bilgi Üniversitesi Yayınları; 2017.
6. Dâvud Fatîm Efendi. Tezkire-i Hâtîmetü’l-Eş’âr (Fatîm Tezkiresi). [İstanbul: 1271].
7. Şemseddin Sâmî. Kâmusü’l-A’lâm. İstanbul: 1311. Abdülhak Efendi maddesi; p. 3064.
8. İnal İMK. Son Asır Türk Şairleri, Cüz 1. İstanbul: 1969.
9. Uzluk FN. Hekimbaşı Mustafa Behçet. Ankara: 1954.
10. Bursalı Mehmed Tâhir. Özen İ, editor. Osmanlı Müellifleri. İstanbul: 1975.
11. Sarı N. T.D.V. İslâm Ansiklopedisi. İstanbul: TDV; 1992. Behçet Mustafa Efendi; p. 5:354.
12. Demirhan Erdemir A. Ondokuzuncu Yüzyılda Üç

- Ünlü Türk Hekimi ve Bazı Belgeler. *İst Tıp Fak Mecm.* 1983;46:198-205.
13. Ünver S. Abdülhak Molla. Tedavi Kliniği ve Laboratuvarı. 1941;10(37):1-6 (ayrı baskı).
  14. Mehmed Süreyya. Akbayar N, editor. Sicill-i Osmânî. İstanbul: Tarih Vakfı Yurt Yayınları; 1996.
  15. Hızır İlyas. Tarih-i Enderûn (Letâif-i Vekâyî'-i Enderûniye). İstanbul: 1276.
  16. Baytop T. Sultan Mahmud II Döneminde İstanbul'da Eczacılık. In: 1. Türk Tıp Tarihi Kongresi-Kongreye Sunulan Bildiriler. Ankara: Türk Tarih Kurumu Yayınları; 1992.
  17. Sarıyıldız G. Karantina Meclisi'nin Kuruluşu ve Faaliyetleri. *Belleten.* 1994;58(222):329-76.
  18. Şehsuvaroğlu BN. Türkiye Karantina Tarihine Giriş II Türkiye'de Karantina Teşkilatının Kuruluşu. *İst Tıp Fak Mecm.* 1957(4):601-24 (ayrı baskı, İstanbul: İsmail Akgün Matbaası; 1958).
  19. Şehsuvaroğlu BN. Türkiye Karantina Tarihine Giriş III. *İst Tıp Fak Mecm.* 1958(1)146-169 (ayrı baskı).
  20. Ünver S. Türkiyede Son Bir Buçuk Asırlık Çiçek Aşısı Tarihimize ve Dünya Yüzünde Tarihine Bir Bakış. In: Ünver S, editor. Türkiyede Çiçek Aşısı ve Tarihi. İstanbul: 1948.
  21. Ahmed Cevdet Paşa. Baysun C, editor. Tezâkir (40-tetimme). Ankara: Türk Tarih Kurumu Basımevi; 1986.
  22. Ahmed Cevdet Paşa. Tarih-i Cevdet cilt 12. Dersaadet: 1301.
  23. Yıldırım N. Dünden Bugüne İstanbul Ansiklopedisi. İstanbul: Kültür Bakanlığı-Tarih Vakfı; 1993. Abdülhak Molla; p. 31.
  24. Demirhan Erdemir A. T.D.V. İslâm Ansiklopedisi. İstanbul: TDV; 1988. Abdülhak Molla; p. 1:211.
  25. Terzioğlu A. Türk İslâm Hastaneleri ve Tababetinin Avrupâda Tıbbî Rönesans'ı Etkilemesinden Türk Tıbbının Batılılaşmasına. İstanbul: 1992.
  26. Ergin O. İstanbul Tıp Mektepleri Enstitüleri ve Cemiyetleri. İstanbul: 1940.
  27. Altıntaş A. Tiphâne-i Âmire'ye Adım Adım. Tarih ve Toplum. 1998;29(117):132-7.
  28. Cumhurbaşkanlığı Devlet Arşivleri, Hatt-ı Hümayûn 19308.
  29. Cumhurbaşkanlığı Devlet Arşivleri, Cevdet Sıhhiye 1287.
  30. Cumhurbaşkanlığı Devlet Arşivleri, Cevdet Sıhhiye, 27.
  31. Terzioğlu A. Die Hofspitäler und andere Gesundheitseinrichtungen der osmanischen Palastbauten unter Berücksichtigung der Ursprungsfrage sowie ihre Beziehungen zu den abendländischen Hofspitälern. München: 1979.
  32. Besim Ömer. Nevsâl-i Âfiyet, Cilt 1. İstanbul: 1315.
  33. İsfendiyaroğlu F. Galatasaray Tarihi. İstanbul: 1952.
  34. Terzioğlu A. Sultan II. Mahmud'un Son Hastalığı ile İlgili Dr. K. A. Bernard'ın Viyana'ya Gönderdiği Raporlar ve Galatasaray'da Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane'nin 17 Şubat 1839'da Açıldığına Dair Diğer Belgeler. In: XI. Türk Tarih Kongresi. Ankara: Türk Tarih Kurumu Basımevi; 1994 (ayrı baskı).
  35. Ahmed Refik. Sultan Abdülmecid Hân'ın Sarayında Doktor Spitzer'in Hâtürâtı. Tarih-i Osmânî Encümeni Mecmuası. 1331;5(34): 599-622.
  36. Ünver S, Belger M. Tam Bir Asır Evvel İstanbul Tıbbiye Mektebinde Avusturyalı Bir Muallimi Evvel: Dr. C. A. Bernard. *İst Tıp Fak Mecm.* 1940;3(11)1420-5.
  37. Ünver S. Osmanlı Tababeti ve Tanzimat Hakkında Yeni Notlar. In: Tanzimat I. İstanbul: Maarif Matbaası; 1940.
  38. Bozkurt HB. Aşı Reddine Genel Bir Bakış ve Literatürün Gözden Geçirilmesi. *Kafkas J Med Sci.* 2018; 8(1):71-6.
  39. Stewart AJ, Devlin PM. The history of the smallpox vaccine. *J Infect.* 2006;52(5):329-34.
  40. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Baylor University Medical Center Proceedings.* 2005;18:21-5.
  41. Bayat AH. Tıp Tarihi. İstanbul: Merkezefendi Geleneksel Tıp Derneği; 2010.
  42. Williamson S. The Vaccination Controversy. Liverpool: Liverpool University Press; 2007.
  43. Ünver S. Risale-i Telkîh-i Bakarı (Aşıcıbaşı Mustafa). In: Ünver S, editor. Türkiyede Çiçek Aşısı ve Tarihi. İstanbul: 1948.
  44. Mercan M. Sultan Abdülmecid'in Rumeli Gezisi Hakkında Bazı Tespitler. *Tarih İncelemeleri Dergisi.* 2009; 24(1):81-100.
  45. Yıldırım N. İstanbul'da Nöbet Mahalleri Nöbet Eczaneleri - (1845-1895). *Osmanlı Bilimi Araştırmaları.* 2005;6(2):151-82.
  46. Yıldırım N. Gureba Hastanesi'nden Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi'ne. İstanbul: Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi; 2013.

# Effects of chronic administration of thymoquinone on penicillin induced epileptiform activity in rats



Siçanlarda kronik uygulanan timokinonun penisilin ile oluşturulmuş epileptiform aktivite üzerine etkileri

## Abstract

**Aim:** Thymoquinone (TQ) is derived from *Nigella Sativa* (NS) which is a traditional medicinal plant used as a spice, and medication in traditional medicine. This study aims to investigate the chronic effects of TQ, which has been shown anticancer, antioxidant, and neuroprotective effects, on experimental penicillin-induced epilepsy models in rats.

**Methods:** Forty-nine adult male Wistar rats were used in this study. The rats were divided into 7 groups as; sham (S), control (penicillin, CONT), diazepam (DZM), 10 mg/kg TQ (TQ10), 50 mg/kg TQ (TQ50), 10 mg/kg TQ+DZM (TQ10+DZM) and 50 mg/kg TQ+DZM (TQ50+DZM). TQ was administered intraperitoneally for 21 days. Epileptiform activity (EA) was initiated by intracortical administration of penicillin. Electrocorticographic (ECoG) data obtained from the recordings were analyzed. The latency, frequency, and amplitude of EA waves were analyzed statistically.

**Results:** There was no EA in the sham group. However, it was observed that the first spike-wave latency increased significantly in TQ10 and TQ50 groups compared to the CONT group. Except for some time periods, there was no significant difference between the groups according to spike-wave frequency, and spike-wave amplitude.

**Conclusions:** It was observed that the application of chronic thymoquinone on the experimental penicillin-induced EA model in rats did not affect the frequency and amplitude of spike-wave representing epileptic seizures. However, TQ was found to prolong the latency of the first EA.

**Keywords:** Electrocorticography; epilepsy; nigella sativa; rat; thymoquinone

## Öz

**Amaç:** Timokinon (TQ), geleneksel bir tıbbi bitki olan ve geleneksel tıpta baharat ve ilaç olarak kullanılan *Nigella sativa* (NS)'den elde edilmiştir. Bu çalışmanın amacı, antikanser, antioksidan ve nöroprotektif etkileri bilinen TQ'nun siçanlarda deneysel penisilin kaynaklı epilepsi modelinde kronik etkilerini araştırmaktır.

**Yöntemler:** Bu çalışmada kırk dokuz adet erişkin erkek Wistar siçan kullanıldı. Siçanlar sham (S), kontrol (penisilin, CONT), diazepam (DZM), 10 mg/kg TQ (TQ10), 50 mg/kg TQ (TQ50), 10 mg/kg TQ+DZM (TQ10+DZM) ve 50 mg/kg TQ+DZM (TQ50+DZM) olmak üzere 7 gruba ayrıldı. TQ, 21 gün süresince intraperitoneal olarak uygulandı. Penisilin intrakortikal uygulanması ile epileptiform aktivite (EA) oluşturuldu. Kayıtlardan elde edilen elektrokortikografik veriler analiz edildi. EA dalgalarının latansı, frekansı ve amplitüdü istatistiksel olarak analiz edildi.

**Bulgular:** Sham grubunda EA gözlemlenmedi. Ancak TQ10 ve TQ50 gruplarının ilk diken-dalga latansının CONT grubuna göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi. Diken-dalga frekansı ve diken-dalga amplitüdü bakımından bazı zaman periyotları dışında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

**Sonuç:** Siçanlarda deneysel penisilinle oluşturulmuş EA modelinde kronik TQ uygulamasının, epileptik nöbetleri temsil eden herhangi bir diken dalga frekansını ve amplitüdünü etkilemediği gözlemlendi. Ancak, TQ'nun ilk EA başlama süresini uzattığı belirlendi.

**Anahtar Sözcükler:** Timokinon; epilepsi; elektrokortikografi; nigella sativa; siçan

Ersin Beyazcicek<sup>1</sup>,  
Duru Aslihan Avcı<sup>1</sup>,  
Ozge Beyazcicek<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Physiology,  
Medical School, Duzce  
University

Received/Geliş : 31.08.2022

Accepted/Kabul: 06.10.2022

DOI: 10.21673/anadoluklin.1168238

Corresponding author/Yazışma yazarı

Ersin Beyazcicek

Duzce University, Medical School,  
Department of Physiology, 81620, Düzce,  
Türkiye.  
E-mail: beyazcicek13@gmail.com

## ORCID

Ersin Beyazcicek: 0000-0002-6817-4512  
Duru Aslihan Avcı: 0000-0003-0135-7119  
Ozge Beyazcicek: 0000-0002-8617-4380

## INTRODUCTION

Epilepsy is one of the most common neurological disorders. Even though epilepsy is not a disease, but a symptomatic condition caused by various factors (such as genetic factors, traumatic brain injury, central nervous system infections, stroke, or structural brain lesions including brain tumors), and yet, any cause is not found in nearly 65% of the patients (1).

Nowadays, there are about 70 million patients with active epilepsy who need treatment and have continuous seizures. It has been found that thirty percent of these people are resistant to all antiepileptic drugs (2). Besides that, the adverse impact profile of current antiepileptic drugs (AED) used in epileptic treatment is quite wide. Therefore, efforts to find more effective AED with low adverse impact profiles and inexpensive, ones and to shed light up the mechanisms of epilepsy are still intensely continued today. 85% of epilepsy cases are seen in developing countries. 60-90% of epilepsy patients living in these countries cannot be treated due to insufficient healthcare resources and financial difficulties (3).

Approximately 70% of epilepsy patients are treated by monotherapy of existing antiepileptic drugs. Herbal products play a prominent role in the progress of the new AED. Many herbs are known to have anticonvulsant effects. Numerous phytochemical, pharmacological, and electrophysiological studies have been performed on these anticonvulsive plants, which are increasing daily.

The chemical contents of NS seeds, which are used as a medication in traditional medicine and as a spice in kitchens, vary slightly depending on the geographical region and climate in which the plant is grown. The seeds include on average 37% fixed oil, protein, alkaloid, saponin, and 1.45% essential oil. TQ, which is an essential oil and makes up the largest part of the bioactive essential oil of black seed ( $C_{10}H_{10}O_2$ ; the molecular weight is 164.2 g/mol), has been used as a medicine for more than 2000 years. Studies have shown that TQ, which has antioxidant, anti-inflammatory, and anti-neoplastic effects, has a suppressor effect on cell proliferation in a large number of cancer types (4). On the other hand, it is a substance with very few known side effects (5). At the same time, Al-Naggar *et al.* demonstrated the analgesic and central nervous system

(CNS) suppressive activity of NS oil (4). It has been reported that TQ performed its antinociceptive effect through opioid receptors (5). Recently, some neuropharmacological effects of TQ have been demonstrated. Among these neuropharmacological effects of TQ like anticonvulsant effects, muscle relaxants, and hypnotic effects, its effects on motor coordination and locomotor activity were also investigated (6,7).

The fact that the effects of chronic TQ use on penicillin-induced experimental epilepsy model have not been demonstrated, and that this model constitutes the prototype of focal motor and generalized seizures in humans constituted the main factor in our preference for this model in our study. Another factor is the mechanism of action of penicillin. TQ can increase GABAergic transmission through opioid kappa receptors, which generally affect  $Ca^{2+}$  channels and block cellular  $Ca^{2+}$  influx (8-10). These results suggest that the anticonvulsant effect of TQ is mediated by opioid kappa receptors.

This study aims to look into the effects of chronic administration of TQ on penicillin-induced epileptiform activity in rats.

---

## MATERIALS AND METHODS

### Animals

Wistar male rats ( $230 \pm 30$  g, aged 12 weeks,  $N=49$ ) were used in the study. All animals were obtained from the Duzce University, Experimental Animals Research Center (Duzce, Turkiye). They were housed as five animals per cage and kept at room temperature ( $21 \pm 2^\circ C$ ). Rats fed *ad libitum*. All studies were applied between 08:00-10:00 a.m. Ethical approval was got from the Animal Research Local Ethics Committee of Duzce University (date: 07.05.2018, decision no: 2018/4/4).

### Drugs and doses

Thymoquinone was administered intraperitoneally (i.p.) to the rats at 10 and 50 mg/kg (Sigma, Missouri, US) in our study. It was thawed in dimethyl sulfoxide (DMSO, Loba Chemie, Mumbai, India). Then it was diluted with saline (1:4, v/v). For positive control, it was used 2 mg/kg diazepam, and for anesthetic 1.25 g/kg dose of Urethane (Sigma, Missouri, USA) was injected into the animals.



## Surgical procedure

The methods which are used in this study for the surgical and electrophysiological recording were the same as those defined in previous publications (11,12) the influence of nitric oxide (NO). A stereotaxic frame (Harvard Instruments, MA, USA) were used to fix urethane anesthetized animals. Before placing rats in the stereotaxic frame, they were shaved from the head to clear the scalp of feathers. Then scalp of the rats was opened up through the midline, from front to back using a scalpel. Before the bone, which is above the left cerebral cortex, was removed, it was thinned with a drill.

## Experimental groups

In the study, all animals have been divided into seven groups (Table 1). S group, which only underwent surgical procedures. DZM group, which only received 2 mg/kg diazepam. CONT group, which only received Penicillin G (500IU/2 µl, i.c.). TQ10 group, which received TQ+Penicillin G. TQ50 group, which received TQ+Penicillin G. TQ10+DZM group, which received TQ+diazepam and Penicillin G. TQ10+DZM group, which received TQ+diazepam and Penicillin G.

It was reported in previous studies that TQ and DMSO did not show any EA. Therefore, groups of only TQ and DMSO were not used in the current study (13,14) and a large part of these patients are resistant to antiepileptic drugs discovered so far. In addition, side effect profiles of these drugs are very wide. Rapamycin that is an inhibitor of mammalian target of rapamycin (mTOR). Except for penicillin, all of the substances used in the study were administered intraperitoneally for 21 days (Figure 1).

## Creation of penicillin-induced epileptiform activity

Application of intracortical penicillin caused to start EA. Administration of penicillin to induce EA was performed by injecting 500 IU/2 µl penicillin intracortically. Penicillin was applied to the somatomotor cortex with a microinjector (701N, Hamilton Co., Reno, NV, USA). The coordinates of injection were 2 mm lateral, 1 mm anterior, and 1.2 mm depth of the Bregma line.

## Electrophysiological records

Rats were prepared for the surgical operation at the end of the 21<sup>st</sup> day. Firstly animals were anesthetized with 1.25 g/kg of urethane i.p. Then the left part of the bone was re-

moved, and two silver/silver chloride ball electrodes were superimposed on the somatomotor cortex area. Electro-corticographic (ECoG, PowerLab/8SP, ADInstruments Pty Ltd, NSW, Australia) was recorded in the courses of the experiment after the electrodes were placed. Before the penicillin administration, five minutes of basal activity recording was taken. The administration of intracortical penicillin (500 IU / 2 ul) induced EA. Analysis of the data records was performed by using the PowerLab Chart v.8.0 software package (ADInstruments Pty Ltd., CO, US). The duration of the ECoG recordings for each animal was 125 mins. Bipolar spike and spike-wave complexes, which are EA markers, were examined. Moreover, in the 120 minutes-periods of ECoG recordings of each animal the mean, median, minimum, and maximum values of spike-wave frequency and amplitudes per 5 minutes were measured and used as data.

## Statistical analysis

All data were digitized and calculated from the records with Chart software. For measuring differences between groups in latency, frequency, and amplitude of spike-wave data Kruskal-Wallis test was used. It was used to examine the differences between the groups in terms of latency, the frequency of spike-wave, and spike-wave amplitude in each period. Also, different groups were determined by the post hoc Dunn test.  $p < 0.05$  was accepted as the statistical significance level, and the Statistical Package for the Social Sciences package program version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for all statistical computations.

## RESULTS

### Electrocorticographic results

All the substances used in the study were tested on at least seven animals to investigate whether they affected the ongoing basal activity. Accordingly, it was determined that 10 and 50 mg/kg doses of TQ used did not affect basal activity. No epileptic activity discharge was observed in the S group.

### Determination of penicillin-induced epileptiform activity

Penicillin causes epileptic discharges in the cortex, and this can be clearly recorded with ECoG records. In the

Table 1. Experimental groups

Group	N	Group name	Substance	Dose
1	7	Sham (S)	Saline	1 ml/kg/day
2	7	Control (penicillin, CONT)	Saline	1 ml/kg/day
3	7	Diazepam (DZM)	Diazepam	2 mg/kg/day
4	7	10 mg/kg TQ (TQ10)	TQ+ Penicillin	10 mg/kg/day
5	7	50 mg/kg TQ (TQ50)	TQ+ Penicillin	50 mg/kg/day
6	7	10 mg/kg TQ +Diazepam (TQ10+DZM)	TQ+ Diazepam + Penicillin	10 mg/kg/day+2mg/kg/day
7	7	50 mg/kg TQ+Diazepam (TQ50+DZM)	TQ+ Diazepam + Penicillin	50 mg/kg/day+2mg/kg/day

S: Sham, CONT: Control, DZM: Diazepam, TQ: Thymoquinone, TQ10:10 mg/kg Thymoquinone, TQ50: 50 mg/kg Thymoquinone

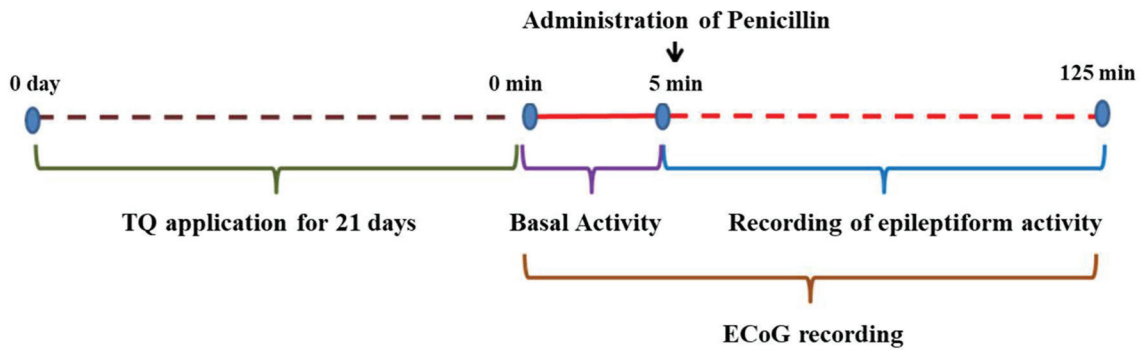


Figure 1. Schematic representation of the experiment procedure (TQ: Thymoquinone, ECoG : Electrocorticographic, min: minute)

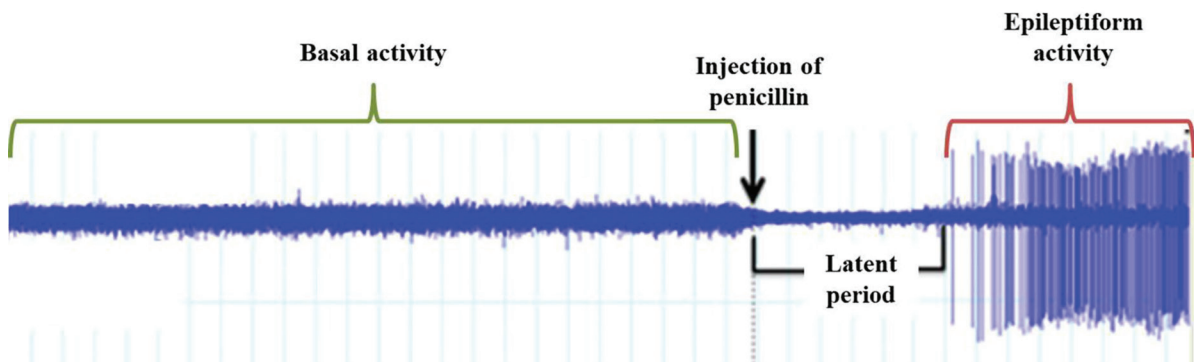


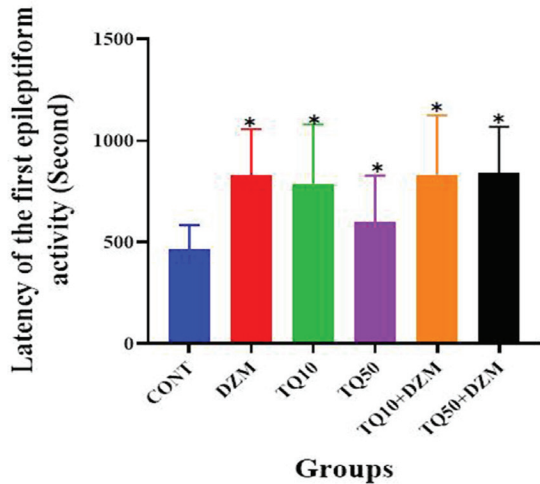
Figure 2. Observed changes in ECoG waves after penicillin G injection (ECoG : Electrocorticographic)

CONT group, EA manifested itself in the emergence of spike-wave patterns in ECoG recordings 5-10 minutes after penicillin was injected 1.2 mm below the cortex surface (Figure 2). These epileptic discharges, which started approximately 5-10 minutes after penicillin administration, ended after 6-7 hours of administration of it.

In the CONT group, the average spike-wave count was 1.28 and spike-wave amplitude was found as 2,689 mV between the 6<sup>th</sup>-10<sup>th</sup> mins, the first period after penicillin administration. The period in which the

average spike-wave frequency is highest is found between 86<sup>th</sup> -90<sup>th</sup> mins and counts as 155, while the period with the highest spike-wave amplitude was found to be between 16<sup>th</sup>-20<sup>th</sup> mins and is as 3.323 mV. In the CONT group, the average number of spike waves between 116<sup>th</sup>-120<sup>th</sup> mins, which is the last period, was found to be 84.57, while the spike-wave amplitude was found to be 1.720 mV.

The latency period started instantly after the penicillin injection. The latency period manifested itself



**Figure 3.** Latency time of the first EA (CONT; Control, DZM; Diazepam, TQ; Thymoquinone, TQ10; 10 mg/kg Thymoquinone, TQ50; 50 mg/kg Thymoquinone, \*Significance compared to CONT group,  $p < 0.05$ )

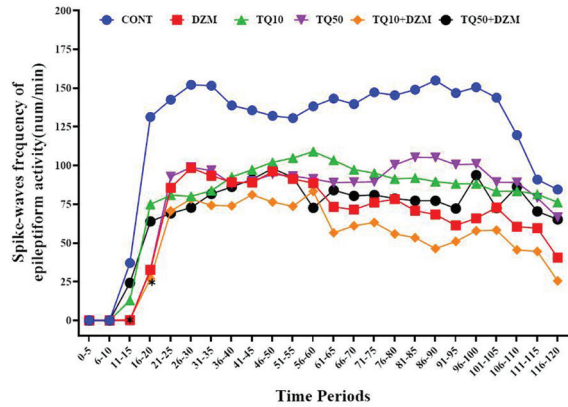
with waves of lower amplitude than basal activity, lasting an average of 442.28 seconds in the CONT group. After this period, instantaneous, irregular spike-wave beginnings were monitored, and the epileptic process began, usually without a significant transition period.

### Latency of the first epileptiform activity

Spike waves of EA after penicillin administration began to be seen between the 5<sup>th</sup>-14<sup>th</sup> mins (Figure 3). When the groups were compared according to the starting time of the first EA, a statistically significant difference was found between the groups ( $p = 0.007$ ) (Figure 3). It was seen that the mean EA onset time of all groups was statistically higher than the CONT group when the groups were examined in more detail ( $p < 0.05$ ).

### Time-dependent effect of chronic thymoquinone administration on the spike-wave frequency of epileptiform activity

EA was found in the ECoG recordings of the 5-minute basal activity recordings from the chronic groups. After the penicillin administration, a certain number of spike-wave frequency values were obtained in 24 different measurements taken in 5-minute periods (Figure 4) for 120 mins. The results of spike-wave frequency values measured at different times are given below. When Figure 4 is examined, no statistically significant



**Figure 4.** Median values of spike-wave frequency of EA (number/min) obtained from recording after penicillin (CONT; Control, DZM; Diazepam, min: minute, TQ; Thymoquinone, TQ10; 10 mg/kg Thymoquinone, TQ50; 50 mg/kg Thymoquinone, \*Significance compared to CONT group,  $p < 0.05$ )

difference was found between the average number of spike waves of all groups during 120 minutes (except between the 11<sup>th</sup> -15<sup>th</sup> and 16<sup>th</sup> -20<sup>th</sup> minutes) recording after penicillin administration ( $p > 0.05$ ). However, a statistically significant difference was found between the groups in the spike-wave frequency recordings between the 11<sup>th</sup> -15<sup>th</sup> and 16<sup>th</sup> -20<sup>th</sup> minutes ( $p = 0.001$  and  $p = 0.015$ , respectively).

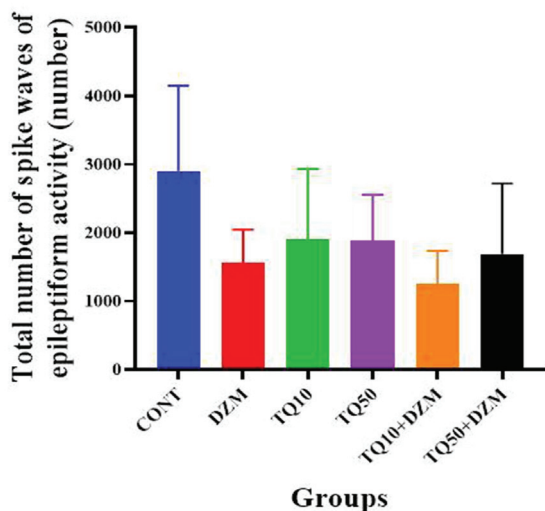
### The effect of chronic thymoquinone administration on total epileptiform activity spike wave frequency

The average number of spike waves that occurred during 120-minute ECoG recording after penicillin administration in the groups was evaluated. As a result of the comparison of the total spike-wave numbers according to their average, no statistically significant difference was found between the groups ( $p = 0.147$ ) (Figure 5).

### The effect of chronic thymoquinone administration on the spike-wave amplitude of epileptiform activity

The findings including the effects of the applied substances on EA amplitude were shown in Figure 6.

There was no statistically significant difference between the groups in terms of the average spike wave amplitudes taken from all groups between 0-95<sup>th</sup> and 116<sup>th</sup> -120<sup>th</sup> minutes after the penicillin administration



**Figure 5.** Total of spike-wave frequency of EA (number/min) obtained from recording after penicillin (CONT; Control, DZM; Diazepam, TQ; Thymoquinone, TQ10; 10 mg/kg Thymoquinone, TQ50; 50 mg/kg Thymoquinone, \*Significance compared to CONT group,  $p < 0.05$ )

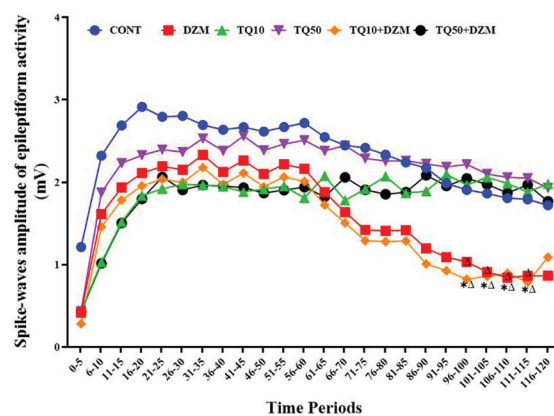
( $p > 0.05$ ). On the contrary, it was shown that there was a statistically significant difference in spike-wave amplitudes of the groups between 96<sup>th</sup> -115<sup>th</sup> minutes ( $p$  values  $p = 0.037$ ,  $p = 0.015$ ,  $p = 0.020$ , and  $p = 0.012$ , respectively).

In the results of the groups between 96<sup>th</sup>-100<sup>th</sup> minutes, it was revealed that the average EA spike-wave amplitude of the TQ10+DZM group was statistically lower than the TQ10, TQ50+DZM and TQ50 groups ( $p$  values, respectively,  $p = 0.025$ ,  $p = 0.016$ , and  $p = 0.012$ ). In addition, the averages of the spike-wave amplitude of the DZM group were found to be statistically lower than the TQ50+DZM and TQ50 groups ( $p$  values  $p = 0.046$  and  $p = 0.036$ , respectively).

The results of the groups between 101<sup>st</sup> -105<sup>th</sup> minutes were shown that the average of the EA spike-wave amplitude of the TQ10+DZM was statistically lower than the CONT, TQ10, TQ50+DZM and TQ50 groups ( $p$  values, respectively,  $p = 0.022$ ,  $p = 0.007$ ,  $p = 0.020$ , and  $p = 0.009$ ). In addition, the averages of the spike-wave amplitude of the DZM group were determined that statistically lower than the TQ10 and TQ50 groups ( $p$  values  $p = 0.024$  and  $p = 0.029$ , respectively).

## DISCUSSION AND CONCLUSION

In the present study, the effect of 10 and 50 mg/kg doses of TQ, administered to the rats intraperitoneally for 21



**Figure 6.** Spike-wave amplitude of EA (mV) median values obtained from recording after penicillin (CONT; Control, DZM; Diazepam, EA; epileptiform activity, TQ; Thymoquinone, TQ10; 10 mg/kg Thymoquinone, TQ50; 50 mg/kg Thymoquinone, \*Significance compared to others group,  $p < 0.01$ ,  $\Delta$ Significance compared to others group,  $p < 0.05$ )

days, on penicillin-induced EA was investigated. The EA records, which were taken from ECoG recordings, were found to be compatible with the literature (15) the interaction between these systems remain elusive. Therefore, the present study was initiated to evaluate the possible interactions between cannabinoid compounds and NMDA receptor antagonist in the penicillin-induced epileptiform activity in rat. In the first set of experiments, 30min after intracortical injection of penicillin, five different doses of memantine (3,5-dimethyl-1-adamantanamine hydrochloride, 1, 2.5, 5, 10 or 20mg/kg. Intracortical administration of 500 IU penicillin G to rats under urethane anesthesia caused an EA which was recorded in the form of spike-wave components from the cortex surface within 3<sup>rd</sup>-8<sup>th</sup> minutes, and the activity reached its maximum frequency and amplitude at approximately 30 minutes. Based on previous literature information, DMSO and TQ alone were not applied in this study. (13,14) and a large part of these patients are resistant to antiepileptic drugs discovered so far. In addition, side effect profiles of these drugs are very wide. Rapamycin that is an inhibitor of mammalian target of rapamycin (mTOR. It has been reported in the literature that TQ and DMSO which is used as a solvent do not cause any EA (13,14) and a large part of these patients are resistant to antiepileptic drugs discovered so far. In addition, side effect profiles of these



drugs are very wide. Rapamycin that is an inhibitor of mammalian target of rapamycin (mTOR). This suggests that TQ consumption will not cause any EA either in patients with epilepsy or in healthy individuals

In the ECoG records obtained from rats induced with penicillin, in which EA was induced with penicillin, the first EA initiation times after penicillin administration were evaluated. The first EA onset times of all groups were found statistically longer than the CONT group. Although the initial EA onset times of the TQ10+DZM and TQ50+DZM groups in which TQ and DZM were administered in combination were longer than the TQ10 and TQ50 groups treated with only TQ, however, it was not statistically significant. Similarly, the onset time of the first EA in the TQ10 group was longer than in the TQ50 group, but it was not statistically significant. In addition, there was no significant difference between TQ administration and DZM groups used in epilepsy treatment. According to these results, chronic administration of TQ caused a two-fold delay in the onset time of penicillin-induced EA, compared with the CONT. The results of the CONT group are consistent with other studies in the literature (16,17). Latency results for TQ are consistent with different epilepsy models such as pentylenetetrazole (PTZ) and maximal electroshock seizure (MES) (16).

According to the EA spike-wave frequency average values in the recordings of different doses of TQ, there was no significant difference in all time intervals of 2 hours except between the first 11<sup>th</sup> -20<sup>th</sup> minutes. Although the spike-wave frequencies of the groups decreased compared to the CONT group from the beginning of the first EA, however, it was observed that it was not statistically significant. Our findings show some differences between with literature, but they have similar results with some literature (18,19).

According to the EA spike-wave amplitude median values in the recordings of different doses of TQ; there was no significant difference in all time intervals of 2 hours except between the 96<sup>th</sup> -115<sup>th</sup> minutes. In the time interval of 96<sup>th</sup> -115<sup>th</sup> minutes; TQ caused a decrease in spike-wave amplitude. According to these results; it can be said that TQ has a reducing effect on the EA spike wave amplitude, and thus reducing effect occurs 90 minutes after the application of the TQ. These findings are consistent with the literature (16,20).

Hosseinzadeh *et al.* reported that the PTZ-induced status epilepticus (SE) model, intracerebroventricular administration of 200  $\mu$ M and 400  $\mu$ M TQ prolonged the onset of the first EA in the PTZ-induced status epilepticus (SE) model(16). In the same study, it was reported that the administration of naloxone (10  $\mu$ M icv) with a 200  $\mu$ M dose of TQ, which is used in the treatment of epilepsy, prolongs the onset of the first EA and reduces the seizure duration (16). The antiepileptic effect of TQ is likely due to an opioid receptor-mediated enhancement of GABAergic stimulation. In addition, another study reported the antiepileptic effect of TQ in mice using PTZ and MES-induced epilepsy models: Indeed, it has been reported that 50 and 100 mg/kg doses of TQ increase the effect of sodium valproate in both PTZ and MES models (20). In addition, the administration of the combination of phenobarbital and TQ in the PTZ-induced rat model showed a stronger anticonvulsant effect compared to the administration of phenobarbital alone (21). In another study, it was reported that TQ and vitamin C showed anticonvulsant effects by activating the GABAB1R/CaMKII/CREB pathway (22). In a penicillin-induced epilepsy model, TQ has been reported to have antiepileptic activity in rats. In the study, it was reported that 10, 50, and 100 mg/kg TQ administration prolonged the onset of the first EA and decreased the spike-wave frequency and amplitude of the EA (14)Medical School, Duzce University, Duzce, Turkey, between October 2013 and December 2014. Animals were divided into the following 7 groups: sham, control, only thymoquinone, vehicle (Dimethylsulfoxide. Another epilepsy model is the SE model created by bilateral administration of 0.5  $\mu$ g icv kainic acid to rats. Rats were cured with TQ for 4 days. It has been reported that TQ significantly reduces spontaneous motor seizures, and decreased neuronal degeneration in the brain. (23). In another study, TQ reduced brain injury in the lithium-pilocarpine rat model. It has been shown that TQ prolongs the initiation latency of the first EA (24).

Experimental epilepsy models are used to elucidate the mechanisms underlying epilepsy and to investigate the effects of many different substances thought to have antiepileptic effects on epilepsy. Thus, it is trying to develop a permanent and effective treatment method for epilepsy, which is an important health problem.



GABA<sub>A</sub> receptors are considered the foremost inhibitory control system in the brain. It is thought that the underlying cause of convulsant activities is the weakening or disappearance of this inhibitory activity (17). Decreased pause activity disrupts the inhibitory-excitatory imbalance in the excitatory direction, leading to the formation of a neural environment suitable for the initiation and propagation of EA (25)3-dione (CNQX. Sometimes excessive activation of N-methyl-D aspartate (NMDA) receptors, a type of glutamate receptor, causes epileptiform activities (26)kainate and N-methyl-d-aspartate (NMDA. In both cases, EA can be reduced by using competitive or non-competitive NMDA channel antagonists (blockers) and other non-NMDA glutamate receptors (15)the interaction between these systems remain elusive. Therefore, the present study was initiated to evaluate the possible interactions between cannabinoid compounds and NMDA receptor antagonist in the penicillin-induced epileptiform activity in rat. In the first set of experiments, 30min after intracortical injection of penicillin, five different doses of memantine (3,5-dimethyl-1-adamantanamine hydrochloride, 1, 2.5, 5, 10 or 20mg/kg.

GABA receptors in the CNS, GABA<sub>A</sub> and GABA<sub>B</sub>, are suppressed when exposed to picrotoxin or competitive antagonist bicuculline, resulting in the formation of EA (27)modulation of GABA(A. Epileptiform field potentials and paroxysmal depolarization shifts can be created by the administration of the GABA<sub>A</sub> receptor antagonist bicuculline or the GABA<sub>A</sub> channel blocker picrotoxin, and this activity can be blocked by various antagonists. Therefore, the relative increase in excitatory neurotransmitter (especially glutamate) release due to the elimination or weakening of the inhibitory effect of GABA in the brain will cause excessive stimulation in the brain.

Cortical pyramidal cells also play an active role in the EA created by penicillin. In the epilepsy model created by penicillin; potentials linked to GABA<sub>A</sub> and GABA<sub>B</sub> receptors contribute to the sudden depolarization shifts observed in cells (14)Medical School, Duzce University, Duzce, Turkey, between October 2013 and December 2014. Animals were divided into the following 7 groups: sham, control, only thymoquinone, vehicle (Dimethylsulfoxide. Penicillin applied directly to the cortex causes inhibition of GABA receptors by

acting similarly to bicuculline and thus suppressed GABA activity initiates local EA by disrupting the inhibitory system of the brain (28).

Marangoz *et al.* suggested that 500 IU cortical penicillin injection may cause EA to become dependent on increased excitatory activity by suppressing the effect of the cortical GABA system and disrupting the inhibition balance (29). Another similar study has done by Chen *et al.* (30). In the study, rats were given 2.5-5 million IU / kg i.p. penicillin administration caused the emergence of spike activity after 45 ± 31 minutes and the emergence of mature seizure activity after 71 ± 38 minutes.

Consequently, we showed that TQ has a protective effect on the penicillin model epilepsy, as in other experimental epilepsy models. The limitation of this study, we did not conduct molecular and biochemical analyzes. However, it has the potential to be the first research to study the effects of chronic thymoquinone electrophysiologically in a penicillin-induced epileptiform activity model. The present study examined the protective effect of TQ before penicillin. Conducting molecular and biochemical studies with a multidisciplinary approach on the long-term protective effect of TQ during seizures will shed light on the issue. As a result; as in experimental epilepsy models, we can say that 10 mg/kg and 50 mg/kg doses of TQ's protective effect can be beneficial in epileptic patients.

### Acknowledgement

We express our gratitude to Dr. Mehmet Ali Sungur for the study's statistical analysis.

### Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declares that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

### Author Contributions

EB and OB conceived and designed research; EB DAA and OB performed experiments; EB, DAA and OB analyzed data; EB, DAA and OB interpreted results of experiments; EB, DAA and OB prepared figures; EB and OB drafted manuscript; EB and OB edited and revised manuscript; EB, DAA and OB approved final version of manuscript.

## REFERENCES

1. Ankarali S, Beyazcicek E, Kilinc E, et al. The effect of rose oil on penicillin-induced epileptiform activity in rats: an electrophysiological study. *Konuralp Tıp Derg.* 2018;10(3):360–8.
2. You Y, Chen W, Li M, Zhang T, Jiang Y, Zheng X. Automatic focal and non-focal EEG detection using entropy-based features from flexible analytic wavelet transform. *Biomed Signal Process Control.* 2020;57:101761.
3. Feigin VL, Nichols E, Alam T, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):459–80.
4. Al-Naggar TB, Gómez-Serranillos MP, Carretero ME, Villar AM. Neuropharmacological activity of *Nigella sativa* L. extracts. *J Ethnopharmacol.* 2003;88(1):63–8.
5. Abdel-Fattah AFM, Matsumoto K, Watanabe H. Antinociceptive effects of *Nigella sativa* oil and its major component, thymoquinone, in mice. *Eur J Pharmacol.* 2000;400(1):89–97.
6. Verma R, Sartaj A, Qizilbash FF, et al. An Overview of the Neuropharmacological Potential of Thymoquinone and its Targeted Delivery Prospects for CNS Disorder. *Curr Drug Metab.* 2022;23(6):447–59.
7. Kaymak E, Akin AT, Öztürk E, Karabulut D, Kuloğlu N, Yakan B. Thymoquinone has a neuroprotective effect against inflammation, oxidative stress, and endoplasmic reticulum stress in the brain cortex, medulla, and hippocampus due to doxorubicin. *J Biochem Mol Toxicol.* 2021;35(11):e22888.
8. Pottou FH, Ibrahim AM, Alammari A, et al. Thymoquinone: Review of Its Potential in the Treatment of Neurological Diseases. *Pharm* 2022, Vol 15, Page 408. 2022;15(4):408.
9. Meral I, Esrefoglu M, Dar KA, et al. Effects of *Nigella sativa* on apoptosis and GABA<sub>A</sub> receptor density in cerebral cortical and hippocampal neurons in pentylene-tetrazol induced kindling in rats. *Biotech Histochem* 2016;91(8):493–500.
10. Fard AA, Saboory E, Tahmazi Y, Rasmi Y, Dindarian S, Parsamanesh N. Effect of orally-administrated thymoquinone during pregnancy on litter size, pentylene-tetrazol-induced seizure, and body weight in rat offspring. *Iran J Basic Med Sci.* 2021;24(1):30.
11. Yildirim M, Marangoz AH, Ayyildiz M, Ankarali S, Marangoz C. The interactions of nitric oxide and adenosine on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2011;71(2):208–19.
12. Ögün MN, Çetinkaya A, Beyazçiçek E. The effect of vortioxetine on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Arq Neuropsiquiatr.* 2019;77(6):412–7.
13. Ankaralı S, Beyazçiçek E, Ankaralı H, Demir Ş. The Effect of Rapamycin on Penicillin- Induced Epileptiform Activity in Rats: An Electrophysiological Study/ Rapamisinin Sıçanlarda Penisilinle Oluşturulmuş Epileptiform Aktivite Üzerine Etkisi: Bir Elektrofizyolojik Çalışma. *Anadolu Klin Tıp Bilim Derg.* 2016;21(3):197–206.
14. Beyazcicek E, Ankarali S, Beyazcicek O, Ankarali H, Demir S, Ozmerdivenli R. Effects of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Neurosciences.* 2016;21(2):131–7.
15. Cakil D, Yildirim M, Ayyildiz M, Agar E. The effect of co-administration of the NMDA blocker with agonist and antagonist of CB1-receptor on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Epilepsy Res.* 2011;93(2–3):128–37.
16. Hosseinzadeh H, Parvardeh S, Nassiri-Asl M, Mansouri MT. Intracerebroventricular administration of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, suppresses epileptic seizures in rats. *Med Sci Monit.* 2005;11(4).
17. Raza M, Alghasham AA, Alorainy MS, El-Hadiyah TM. Potentiation of Valproate-induced Anticonvulsant Response by *Nigella sativa* Seed Constituents: The Role of GABA Receptors. *Int J Health Sci (Qassim).* 2008;2(1):15–25.
18. Beyazcicek E, Ankarali S, Beyazcicek O. the Effect of Thymoquinone on Penicillin-Induced Epileptiform Activity in Rats. *Epilepsia.* 2014;55(SI):193.
19. Benhelima A, Kaid-Omar Z, Hemida H, Benmahdi T, Addou A. Nephroprotective and diuretic effect of *Nigella sativa* L seeds oil on lithiasic wistar rats. *African J Tradit Complement Altern Med.* 2016;13(6):204–14.
20. Raza M, Alghasham AA, Alorainy MS, El-Hadiyah TM. Beneficial Interaction of Thymoquinone and Sodium Valproate in Experimental Models of Epilepsy: Reduction in Hepatotoxicity of Valproate. *Sci Pharm.* 2006;74(4):159–73.
21. Mostafa R, Moustafa Y, Science ZM. Thymoquinone alone or in combination with phenobarbital reduces the seizure score and the oxidative burden in pentylene-tetrazole-kindled rats. 2012;185–92.
22. Ullah I, Badshah H, Naseer MI, Lee HY, Kim MO. Thymoquinone and vitamin C attenuates pentylene-tetrazole-induced seizures via activation of GABAB1 recep-

- tor in adult rats cortex and hippocampus. *Neuromolecular Med.* 2015;17(1):35–46.
23. Brito S, Journal MR. Thymoquinone enhances neurogenesis to a greater extent in middle-aged than in young aged rat in chronic epilepsy. *Faseb J.* 2016;561–651.
  24. Shao YY, Li B, Huang YM, Luo Q, Xie YM, Chen YH. Thymoquinone attenuates brain injury via an antioxidative pathway in a status epilepticus rat model. *Transl Neurosci.* 2017;8(1):9–14.
  25. Lee WL, Hablitz JJ. Initiation of epileptiform activity by excitatory amino acid receptors in the disinhibited rat neocortex. *J Neurophysiol.* 1991;65(1):87–95.
  26. Parsons CG, Stöffler A, Danysz W. Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system - too little activation is bad, too much is even worse. *Neuropharmacology.* 2007;53(6):699–723.
  27. Krishek BJ, Moss SJ, Smart TG. A functional comparison of the antagonist bicuculline and picrotoxin at recombinant GABA(A) receptors. *Neuropharmacology.* 1996;35(9–10):1289–98.
  28. Martin JH. The collective electrical behavior of cortical neurons: The electroencephalogram and the mechanisms of epilepsy. *Princ Neural Sci.* 1991;3:778–91.
  29. Marangoz C, Ayyildiz M, Agar E. Evidence that sodium nitroprusside possesses anticonvulsant effects mediated through nitric oxide. *Neuroreport.* 1994;5(18):2454–6.
  30. Chen RC, Huang YH, How SW. Systemic penicillin as an experimental model of epilepsy. *Exp Neurol.* 1986;92(3):533–40.

# Is modified constraint-induced movement therapy effective in improving motor performance in patients with hemiplegia?



Modifiye zorunlu kullanım terapisi hemipleji hastalarında motor performansı iyileştirmede etkili midir?

## Abstract

**Aim:** To investigate the effect of modified constraint-induced movement therapy (mCIMT) on upper extremity motor recovery, performance, and functional independence in addition to conventional rehabilitation in stroke patients.

**Methods:** The study included 40 participants, including 20 chronic stroke cases in the intervention group (IG) (64.45±9.18 years) and 20 chronic stroke cases in the control group (CG) (64.45±9.18 years) who met the selection criteria. IG received mCIMT with regular physiotherapy, while CG received only regular physiotherapy. The patients were evaluated with the Motor Activity Log-28 (MAL-28), the Functional Independence Measure (FIM), and the Fugl-Meyer Upper Extremity Scale (FMUES) before treatment, immediately after treatment (post-treatment), and at three months after treatment (follow-up).

**Results:** The MAL-28 and FIM scores significantly increased in both groups compared with the baseline values after treatment and at the third-month follow-up ( $p<0.05$ ). After treatment and at the third-month follow-up, the FMUES scores significantly increased in both groups compared with the baseline values ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** This study showed that mCIMT added to conventional therapy improved upper extremity motor function, performance, and functional independence in chronic stroke patients; however, mCIMT had no additional benefit to conventional therapy.

**Keywords:** Hemiplegia; physical functional performance, stroke rehabilitation

## Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, inmeye bağlı hemipleji gelişmiş hastalarda konvansiyonel rehabilitasyona ek olarak modifiye zorunlu kullanım terapisinin (mZKT) üst ekstremit motor iyileşme, performans ve fonksiyonel bağımsızlık üzerindeki etkisini araştırmaktır.

**Yöntemler:** Çalışmaya; çalışma grubu (64,45±9,18 yıl) 20 olgu, kontrol grubu (64,45±9,18 yıl) 20 olgu olacak şekilde toplam 40 kronik inme olgusu dâhil edilmiştir. Çalışma grubu düzenli fizyoterapi ile mZKT alırken, kontrol grubu sadece düzenli fizyoterapi aldı. Hastalar tedavi öncesi, tedavi sonrası ve tedavi sonrası 3. ayda Motor Aktivite Günlüğü-28 (MAG-28), Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü (FBÖ) ve Fugl-Meyer Üst Ekstremit Skalası (FMÜES) ile değerlendirildi.

**Bulgular:** MAG-28 ve FBÖ skorları tedavi sonrası ve üçüncü ay takibinde başlangıç değerlerine kıyasla her iki grupta da istatistiksel açıdan anlamlı olarak arttı ( $p<0.05$ ). Tedavi sonrası ve üçüncü ay takibinde, FMUES skorları başlangıç değerlerine göre her iki grupta da anlamlı olarak arttı ( $p<0.001$ ).

**Sonuç:** Bu çalışma, konvansiyonel tedaviye eklenen mZKT'nin kronik inmeli hastalarda üst ekstremit motor fonksiyonunu, performansını ve fonksiyonel bağımsızlığını iyileştirdiğini göstermiştir; ancak, mZKT'nin geleneksel tedaviye kıyasla ek bir faydası olmamıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Hemipleji, fiziksel fonksiyonel performans, inme rehabilitasyonu

Emre Sahin<sup>1</sup>, Merve Akdeniz Leblebicier<sup>2</sup>, İsmail Saracoglu<sup>3</sup>, Aysun Ozlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Tavşanlı Doç. Dr. Mustafa Kalemlı State Hospital

<sup>2</sup> Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Faculty of Medicine, Kütahya University of Health Sciences

<sup>3</sup> Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Faculty of Health Sciences, Kütahya University of Health Sciences

Received / Geliş : 10.03.2022

Accepted / Kabul: 14.10.2022

DOI: 10.21673/anadoluklin.1085612

Corresponding author/Yazışma yazarı

Merve Akdeniz Leblebicier

Kutahya Health Sciences University, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Kutahya, Türkiye  
E-mail:merve1985akdeniz@hotmail.com

## ORCID

Emre Sahin: 0000-0002-4925-1295  
Merve A. Leblebicier 0000-0002-6147-300X  
İsmail Saracoglu: 0000-0002-2621-2357  
Aysun Ozlu: 0000-0002-1912-6039

## INTRODUCTION

Stroke is a cause of a high degree of disability (1) and negatively affects different areas of physical and social function (2), therefore patients need neurorehabilitation following stroke. Stroke causes adult disability worldwide (3) and 80% of patients with stroke have a motor impairment (4). Recovery from upper limb impairment is crucial since it ensures independence during daily activities (5). Spontaneous recovery processes over several days or weeks after the onset of stroke promote neural reorganization and recovery (6).

Although motor recovery is observed in the early period of stroke; motor deficit may persist in the upper extremity in the chronic phase. However, it has been found that 80% of patients with mild paresis in the upper extremity and only 20% of those with severe paresis can regain full upper extremity function after stroke (7). In the motor development process after stroke, lower extremity functions generally improve in the short term whereas upper extremity and hand functions improve in the long term. In the process of chronic stroke; it is very important to develop motor learning strategies to reduce motor impairment (8,9).

In recent years, numerous stroke rehabilitation programs have been proposed to improve limb function following a stroke. Conventional therapies, such as the Bobath concept, proprioceptive neuromuscular facilitation exercise therapy, occupational therapy, and the use of a brace or other device are common treatment approaches (8,9). A meta-analysis study showed that such programs were effective in enhancing motor function (10). However, this conventional therapy is often time-consuming with a low compliance rate, and outcomes often depend on the experience and ability of medical personnel. Besides, It is also questionable whether these methods are sufficient to induce the neural-plasticity-based motor improvement of the disabled limb (11). Therefore, novel adjuvant therapies added to conventional methods could be more efficient in regaining the functional recovery of the impaired limb in stroke patients.

Constraint-induced movement therapy (CIMT) is a novel adjuvant treatment option based on the prevention of intact upper extremity use in hemiplegic patients and the compulsory use of the affected extremity. Many studies have shown that CIMT improves hemiplegic up-

per extremity functions in the acute and chronic phases of stroke (12,13). CIMT is considered to accelerate healing through brain remodeling (axonal and dendritic sprouting), called neuroplasticity (14). Additionally, in correlation with the motor improvement via the application of CIMT, it has been proven to increase the volume of grey matter in the sensorimotor cortex, mostly in the anterior motor areas, and the hippocampus on both sides of the brain, (15) as well as resulting in other neuroplastic brain changes (16-19).

The classic CIMT protocol involves the restriction of the patient's use of the intact upper extremity for 80-90% of the time while awake and applying an intense motor exercise program to the affected extremity for at least six hours a day (20). However, this protocol causes application difficulties in daily life, and therefore the modified CIMT (mCIMT) protocol with different intensities and durations of exercise has been developed (21-23).

There are limited studies in the literature on the efficacy of mCIMT as an adjuvant therapy. In addition, available studies have reported conflicting results in the chronic period. Therefore, in the current study, we aimed to investigate the efficacy of mCIMT in upper extremity motor recovery, performance, and functional independence when added to conventional physiotherapy in chronic stroke patients.

---

## MATERIALS AND METHODS

This was a prospective, single-blinded, randomized, controlled study. All participants were informed about the procedures and assessments to be performed in the study, and those who agreed to participate signed consent forms. The study was conducted between March 2019 and February 2020 and Clinical Research Ethics Committee of the Kutahya Health Science University (date: 09.01.2019; decision no: 2019/01-3). The methods used in this study were reported using the CONSORT statement.

### Participants

#### *Recruitment and setting*

Patients who were followed up with a diagnosis of hemiplegia during the study period were screened for eligibility by an independent physician and sub-



sequently invited to participate in the study. All the participants were informed in advance about the procedures and assessments to be performed in the study.

### Inclusion criteria

- Age between 18 and 75 years
- Diagnosed with hemiplegia at least six months ago
- Having at least 10 degrees of extension in the wrist, metacarpal, and interphalangeal joints

### Exclusion criteria

- Poor cooperation
- Presence of an additional chronic systemic disease
- Uncontrolled hypertension
- Having a history of botulinum toxin therapy for upper extremity
- Presence of heart failure
- Presence of contracture in the upper extremity
- Presence of shoulder-hand syndrome
- Having hearing or vision problems

### Study procedures

After patients were randomly divided into two groups [intervention group (IG) and control group (CG)], evaluation by a blinded investigator followed by four weeks of treatment by a different investigator. At the end of the treatment and 12 weeks after the treatment the participants were reevaluated by the same blinded investigator. Patients in IG received conventional physiotherapy and mCIMT, while patients in CG received conventional physiotherapy.

### Interventions

Control group received 28 sessions of standard conventional physiotherapy for 4 weeks, approximately 120 minutes per day, and each day of the week.

The conventional physiotherapy program included neural facilitation techniques tailored to each patient, range of motion exercises, strengthening exercises, motor skills training, occupational therapy, and speech therapy if necessary.

The patients in IG received mCIMT in addition to the conventional physiotherapy explained above. mCIMT involved the restraint of the non-involved extremity using a sling. The participants in IG were taught how to apply the sling and encouraged to wear it on

their less-impaired upper extremities for six hours a day over four weeks, including four weekends (28 days in total). On each weekday, the participants received motor task training with the involved extremity for two hours a day for four weeks (40 hours in total) (24).

### Outcomes

Data on age, gender, height, body weight, body mass index, duration of the stroke, affected side, chronicity, and education level of the participants were recorded. The upper extremity functions of the participants were evaluated by the same physician (E.S.) before, upon completion, and 12 weeks after the treatment. The Motor Activity Log-28 (MAL-28) score was the primary outcome measure, and the Functional Independence Measure (FIM) and the Fugl-Meyer Upper Extremity Scale (FMUES) scores were the secondary outcome measurements.

### The Motor Activity Log-28 (MAL-28)

MAL-28 consists of two sub-scales: MAL-28 Amount of Use (AOU), which measures how often the patient uses the affected side upper extremity for each activity, and Quality of Movement (QOM), which questions how well the patient can perform the activity when using this extremity. In both subscales, the patient is evaluated with full and half points ranging from 0 to 5 (0,0.5,1,1.5,...,4.5, and 5). High scores indicate a higher use and movement quality (25). The Turkish version of the MAL-28 AOU and QOM scales were previously determined to be reliable (Intraclass Correlation Coefficient: 0.97 and 0.96, respectively) and internally consistent (Cronbach's  $\alpha$ : 0.96 for both) (26).

### The Functional Independence Measure (FIM)

The level of disability was measured with the Functional Independence Measure (FIM). Developed as a measure of disability in different disease groups, the FIM includes measuring patients' self-care independence, including sphincter muscle control, mobility, communication, and social cognition. The scale is ordinal and has 18 seven-level items (1: total assistance, 7: full independence) (27). In the FIM, 13 items evaluate motor functions, and five items evaluate cognitive functions. Küçükdeveci et al. (28) showed that the Turkish version of the scale is valid and reliable.

### The Fugl-Meyyer Upper (FMUES)

FMUES is a widely used stroke-specific, performance-based measure of impairment. It is designed to assess reflex activity, movement control, and muscle strength in the upper extremity of people with post-stroke hemiplegia. The scale includes four subsections (A: Shoulder region, B: Wrist region, C: Hand region, and D: Coordination and speed). The patient's inability to perform the activity at any level is evaluated as 0 points, the partial performance of the activity is evaluated as 1 point, and the complete performance of the activity is evaluated as 2 points. The total score ranges from 0 to 66 points (29).

### Blinding

During the assessment, researchers were blind to group distribution. The principal investigator was not involved in the treatment and evaluation processes of the individuals and the data analysis processes. In addition, the participants were asked not to tell the researcher who evaluated the treatment methods they received.

### Statistical analysis

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, IBM, Armonk, NY, USA), version 21.0. Continuous variables were given as mean  $\pm$  standard deviation values, and categorical variables were given as numbers (percentage). The Chi-square test was used to compare categorical variables between groups. The distribution of the data was analyzed with the Shapiro-Wilk test. Since the data represents normal distribution and parametric assumptions were met, the independent samples t-test was used to compare independent groups. In the comparison of dependent groups, a non-parametric Friedman test of differences among repeated measures was conducted. The significance level was  $p < 0.05$ .

## RESULTS

This study was completed with 40 participants, including 20 chronic stroke patients in IG (mean age,  $64.45 \pm 9.18$  years) and 20 chronic stroke patients in CG (mean age,  $64.45 \pm 9.18$  years). There were 11 men (55%) and 9 women (45%) in each group. Table 1 presents the age,

gender, height, body weight, body mass index (BMI), stroke duration, and education levels of the individuals participating in the study. In the comparison of the demographic data of the patients included in the study, no statistically significant difference was found in terms of height, body weight, BMI, duration of disease, affected side, type of stroke, and education level (Table 1).

### Primary outcomes

There were no significant differences between the two groups in terms of the MAL-28 AOU and MAL-28 QOM scores before treatment ( $130.30 \pm 11.57$  and  $87.08 \pm 12.60$ , respectively,  $p = 0.394$  for IG and CG  $123.78 \pm 21.50$  and  $90.68 \pm 17.47$ , respectively,  $p = 0.291$  for CG). Both after treatment and at the third-month follow-up, the MAL-28 AOU and QOM scores significantly increased in both groups compared with the baseline values ( $p = 0.011$  in IG and  $p < 0.001$  in CG for MAL-28 AOU, and  $p < 0.001$  in IG and  $p < 0.001$  in CG for MAL-28 QOM). However, there was no significant difference in the mean MAL-28 AOU and QOM of the two groups ( $p = 0.377$  and  $p = 0.466$ , respectively) (Table 2).

### Secondary outcomes

There were no significant differences between IG and CG in the FIM scores before treatment ( $93.75 \pm 14.64$  and  $93.95 \pm 17.77$ , respectively,  $p = 0.745$ ). After treatment and at the third-month follow-up, the FIM scores significantly increased in both groups compared with the baseline values ( $p = 0.015$  for IG and  $p = 0.018$  for CG). However, there was no significant difference in the mean FIM scores between the two groups ( $p = 0.976$ ).

IG and CG did not significantly differ in terms of the FMUES A, B, C, and D scores before treatment ( $p = 0.838$ ,  $p = 0.501$ ,  $p = 0.589$ , and  $p = 0.280$ , respectively). Both after treatment and at the third-month follow-up, the FMUES A, B, C, and total scores significantly increased in both groups compared with the baseline values ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.018$ ,  $p = 0.005$ , and  $p < 0.001$ , respectively for IG and  $p < 0.001$ ,  $p = 0.001$ ,  $p = 0.001$ , and  $p < 0.001$ , respectively for CG). In addition, no significant difference was observed in the mean FMUES A, B, C, D, and total scores between the two groups ( $p = 0.780$ ;  $p = 0.442$ ;  $p = 0.966$ ,  $p = 0.338$ , and  $p = 0.923$ , respectively) (Table 3).

**Table 1.** Demographic characteristics of the groups

	Intervention Group (n = 20) (Mean ± SD)	Control Group (n = 20) (Mean ± SD)	p value
Age (years)	64.45 ± 9.18	64.45 ± 9.18	0.957
Height (cm)	164.55 ± 9.51	164.65 ± 10.17	0.975
Weight (kg)	74.56 ± 10.87	75.60 ± 11.78	0.777
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.46 ± 4.16	27.82 ± 4.26	0.789
Duration of disease (months)	36.55 ± 27.86	30.20 ± 29.32	0.242
<b>Affected side</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Left	9 (55)	4 (20)	
Right	11 (55)	16 (80)	0.096
<b>Type of stroke</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Hemorrhagic	4 (20)	3 (15)	0.681
Ischemic	16 (80)	17 (85)	
<b>Education level</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Illiterate	3 (15)	4 (20)	
Primary school	12 (60)	9 (45)	
Middle school	1 (1)	2 (2)	0.837
High school	2 (10)	3 (15)	
University	2 (10)	2 (10)	

Cm: Centimeter, kg: Kilogram, BMI: Body mass index, kg/m<sup>2</sup>: Kilogram/meter square, n: Number of participants, SD: Standard deviation, p: Level of significance

**Table 2.** Changes in primary outcomes from the baseline to the post-treatment and third-month follow-up evaluations

Variables	Intervention Group			Control Group			Inter-group Comparison Mean differences in changes between groups at third month [95% CI]	p value
	Baseline (Mean ± SD)	After treatment (change from baseline) (Mean ± SD)	Third-month (change from baseline) (Mean ± SD)	Baseline (Mean ± SD)	After treatment (change from baseline) (Mean ± SD)	Third-month (change from baseline) (Mean ± SD)		
<b>MAL-28 (AOU)</b>	130.0 ± 11.57	0.80 ± 0.66*	0.93 ± 0.71*	123.78 ± 21.50	3.17 ± 1.22*	3.62 ± 1.40*	-4.83 [-6.11 ; 15.78]	0.377
<b>MAL-28 (QOM)</b>	87.08 ± 12.60	7.17 ± 4.79*	6.84 ± 4.78*	90.68 ± 17.47	6.10 ± 4.37*	6.00 ± 4.52*	2.96 [-13,12 ; 7,20]	0.466

MAL-28: Motor Activity Log-28 , AOU: Amount of Use, QOM: Quality of Movement, Standard deviation, CI: Confidence level, p: Level of significance, \*: p<0.05

## DISCUSSION AND CONCLUSION

In this study, we investigated the efficacy of mCIMT in chronic stroke patients and determined that both IG and CG showed improvement in upper extremity function after the treatment and third-month follow-up. However, mCIMT was not found to be superior to conventional treatment.

One of the primary goals of neurorehabilitation is the functional improvement of the upper limb after a stroke (30). It has been reported that only 20% of patients can regain full upper extremity function (31). This may be due to the more complex structure of the upper extremity and most daily life activities being performed with the unaffected extremity. One of

**Table 3.** Changes in secondary outcomes from the baseline to the post-treatment and third-month follow evaluations

Variables	Intervention Group			Control Group			Between Group Comparison	p value
	Baseline (Mean ± SD)	After treatment (change from baseline) (Mean ± SD)	Third-month (change from baseline) (Mean ± SD)	Baseline (Mean ± SD)	After treatment (change from baseline) (Mean ± SD)	Third-month (change from baseline) (Mean ± SD)	Mean differences in changes between groups at third month [95% CI]	
<b>FIM score</b>	93.75 ± 14.64	1.05 ± 0.83*	1.85 ± 1.46*	93.95 ± 17.77	1.45 ± 1.10*	1.45 ± 1.10*	-0.20 [-9,97 ; 9,57]	0.976
<b>FMUESA score</b>	23.60 ± 3.50	2.00 ± 0.41*	1.95 ± 1.41*	22.90 ± 5.23	2.35 ± 2.42*	2.45 ± 2.42*	0.10 [-2,92 ; 3,12]	0.780
<b>FMUESB score</b>	5.60 ± 2.11	0.40 ± 0.51*	0.40 ± 0.51*	6.00 ± 2.87	0.75 ± 0.51*	0.75 ± 0.51*	-0.63 [-2,21 ; 0,94]	0.442
<b>FMUESC score</b>	11.75 ± 2.77	0.20 ± 0.06*	0.20 ± 0.06*	11.15 ± 2.96	1.15 ± 0.18*	1.15 ± 0.18*	-0.33 [-1,62 ; 1,55]	0.966
<b>FMUESD score</b>	2.95 ± 1.10	0.25 ± 0.03	0.25 ± 0.03	2.65 ± 1.35	0.25 ± 0.02	0.25 ± 0.02	0.30 [-0,32 ; 0,92]	0.338
<b>FMUESTotal score</b>	49.90 ± 7.13	2.85 ± 2.71*	2.80 ± 2.70*	48.85 ± 10.11	5.00 ± 4.82*	4.60 ± 4.82*	-0.27 [-5,80 ; 5,27]	0.923

FIM: Functional Independence Measure, FMUES: Fugl-Meyer Upper Extremity Scale, SD: Standard deviation, CI: Confidence level, p: Level of significance, \*: p<0.05

the various rehabilitation interventions that have been investigated for upper extremity recovery is mCIMT, which is based on neural plasticity mechanisms (32). According to the literature, deficits in the upper extremity may affect the life quality negatively, and there is a correlation between hand skills and independence when performing daily life activities (33). In our study, we found that conventional treatment could improve upper extremity functions, but mCIMT had no additional contribution to conventional treatment in improving upper extremity functions.

In the current study, improvement in FIM scores was observed as a result of treatment in both the study and control groups. Even if they were patients in the chronic period, the improvement in the FIM score was also detected at the third-month follow-up. This showed that the rehabilitation received by the patients, even in the chronic phase, was effective in improving the upper extremity function while performing the activities of daily living.

In our study, the analysis of motor activity scores (MAL-QOM and MAL-AOU) showed that the motor functions of both groups were better than the baseline at the third-month follow-up, but there was no sig-

nificant difference between the groups. There was no significant difference between the post-treatment and third-month follow-up MAL-28 scores in the study group and control group. Studies are showing that early rehabilitation in neural recovery and neuroplasticity has very successful results in treatment (32,33). The lack of significant changes in functional independence and upper motor function can be explained by the chronic stage of the disease.

Similar results were found in a study by Barzel et al., although the participants received a home CIMT program rather than a supervised program applied in our study. Barzel et al. included 71 stroke patients and compared conventional treatment with home CIMT. The home CIMT group applied this program for 5 days/week for four weeks with 2h/day of restriction. The primary outcomes were the MAL-QOM and Wolf Motor Function Test scores. The patients in both groups improved but the results showed that CIMT was not superior to the conventional rehabilitation intervention (34). In contrast with these studies, Wu et al. investigated the functional and psychological effects of mCIMT in elderly stroke patients and reported significant improvement in the Stroke Impact Scale,

FIM, MAL-28, and Beck Depression scores compared to the mCIMT group receiving only conventional therapy (35).

The optimal dosage of mCIMT remains unclear but should be within the specified CIMT protocol range. In our study, the mCIMT groups received four hours of conventional therapy every day for four weeks with 6h/day of restriction. In a previous study by Dromerick et al., early CIMT therapy was given 90 days later after stroke and standard CIMT and high-intensity CIMT were compared. The standard CIMT group received occupational therapy 2 h/day and wore restraint gloves 6 h/day, and the high-intensity CIMT group received occupational therapy 3h/day with restriction 90% of the waking hours. The authors found that the high-intensity CIMT group had significantly less upper extremity motor improvement at 90 days. They concluded that the high-intensity CIMT therapy negatively affected spontaneous motor learning (36). In our study, similar results were obtained, confirming that the total application time of the daily restriction period should be regulated. Long-term treatment (over four weeks without interruption) may be the reason for the lack of difference in improvement between our two groups.

We determined the number of patients based on similar studies and did not perform a power analysis, which can be considered one of the limitations of the study. As with other limitations, the treatment plan was not made by questioning the dominant extremity of the patients. Patients were not evaluated according to the presence of neglect syndrome. We were also unable to investigate possible effect modifiers, such as cognitive disorders, dyspraxia, and type of stroke.

This study showed that both mCIMT and conventional therapy improved upper extremity motor function, performance, and functional independence in chronic stroke patients; however, mCIMT had no additional benefit to conventional therapy. Future studies can investigate the efficacy of mCIMT with different intensities and duration in larger chronic stroke populations.

#### Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declares that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study

#### REFERENCES

- Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. *Lancet*. 2011;377(9778):1693–702.
- Coupar F, Pollock A, Rowe P, Weir C, Langhorne P. Predictors of upper limb recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2012;26(4):291–313.
- Shanthi Mendis. Stroke disability and rehabilitation of stroke: World Health Organization perspective. *Int J Stroke*. 2013;8(1):3-4.
- Rathore S. S., Hinn A.R., Cooper L.S., Tyroler H.A., Rosamond W.D. Characterization of incident stroke signs and symptoms findings from the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*. 2002;33(11):2718-21.
- Langhorne P, Coupar F, Pollock A. Motor recovery after stroke: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8(8):741–54.
- Stinear CM., Byblow WD. Predicting and accelerating motor recovery after stroke. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(6):624-30.
- Nakayama H, Jorgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. Recovery of upper extremity function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994;75(4):394–8.
- Özcan O, Turan B. Hemipleji rehabilitasyonu In: Özcan O, Arpacıoğlu O, Turan B. (ed). *Nörorehabilitasyon*. 2nd ed. Bursa: Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri; 2000:61-82.
- Dalyan Aras M, Çakıcı A. İnme rehabilitasyonu In Oğuz H, Dursun E, Dursun N. (ed). *Tibbi Rehabilitasyon*. 2nd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004:589-617.
- Veerbeek JM, Van Wegen E, Van Peppen R, et al. What is the evidence for physical therapy post stroke? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(2):e87987.
- Saposnik G, Levin M, Outcome Research Canada (SOR-Can) Working Group. Virtual reality in stroke rehabilitation: A meta-analysis and implications for clinicians. *Stroke*. 2011; 42(5): 1380–6.
- Dromerick AW, Edwards DF, Hahn M. Does the application of constraint-induced movement therapy for upper extremity after ischemic stroke. *Stroke*. 2000;31(12):2984-8.
- Taub E, Uswatte G, King DK et al. A placebo-controlled trial of constraint-induced movement therapy for upper extremity after stroke. *Stroke*. 2006;37(4):1045-9.
- Young JA, Tolentino M. Neuroplasticity and Its applications for rehabilitation. *Am J Ther*. 2011;18(1):70-80.
- Gauthier LV, Taub E, Perkins C, Ortmann M, Mark VW, Uswatte G. Remodeling the brain: plastic structural



- brain changes produced by different motor therapies after stroke. *Stroke*. 2008;39(5):1520–5.
16. Liepert J, Bauder H, Miltner WHR, Taub E, Weiller C. Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke*. 2000;31(6):1210–6.
  17. Kopp B, Kunkel A, Mühlhnickel W, Villringer K, Taub E, Flor H. Plasticity in the motor system related to therapy-induced improvement of movement after stroke. *Neuroreport*. 1999;10(4):807–10.
  18. Schaechter JD, Kraft E, Hilliard TS, et al. Motor recovery and cortical reorganization after constraint-induced movement therapy in stroke patients: a preliminary study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2002;16(4):326–38.
  19. Wittenberg GF, Chen R, Ishii K, et al. Constraint-induced therapy in stroke: magnetic-stimulation motor maps and cerebral activation. *Neurorehabil Neural Repair*. 2003;17(1):48–57.
  20. Brady K, Garcia T. Constraint-induced movement therapy (CIMT): Pediatric applications. *Dev Disabil Res Rev*. 2009;15(2):102–11.
  21. Harvey RL, Roth EJ, Yu DT, Celnik P. Stroke syndromes. In: Braddom RL (ed). *Physical Medicine and Rehabilitation*. China 4<sup>th</sup> ed. Elsevier Saunders; 2011:1177–222.
  22. Kwakkel G, Veerbeek JM, Van Wegen EEH, Wolf SL. Constraint-induced movement therapy after stroke. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):224–34.
  23. Sirtori V, Corbetta D, Moja L, Gatti R. Constraint induced movement therapy for upper extremities in stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;7(4):CD004433.
  24. Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, et al. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA*. 2006;296(17):2095–104.
  25. Uswatte G, Taub E, Morris D, et al. The Motor Activity Log-28. *Neurology*. 2006;67(7):1189–94.
  26. Ersöz Hüseyinsinoğlu B, Razak Özdiñçler A, Erkan Oğul Ö, Krespi Y. Reliability and validity of Turkish Version of Motor Activity Log-28. *Turk J Neurol*. 2011;17(2):83–9.
  27. Ottenbacher KJ, Hsu Y, Granger C V, Fiedler RC. The reliability of the functional independence measure: A quantitative review. *Arch Phys Med Rehabil*. 1996;77(12):1226–32.
  28. Küçükdeveci AA, Yavuzer G, Elhan AH, et al. Adaptation of the Functional Independence Measure for use in Turkey. *Clin Rehabil*. 2001;15(3):311–9.
  29. Page SJ, Fulk GD, Boyne P. Clinically Important Differences for the Upper-Extremity Fugl-Meyer Scale in People With Minimal to Moderate Impairment Due to Chronic Stroke. *Physical Therapy*. 2012;92(6):791–8.
  30. Jacquin-Courtois S. Hemi-spatial neglect rehabilitation using non-invasive brain stimulation: or how to modulate the disconnection syndrome? *Ann Phys Rehabil Med*. 2015;58(4):251–8.
  31. Nakayama H, Jorgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. Recovery of upper extremity function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994;75(4): 394–8.
  32. Sawaki L, Butler AJ, Leng X, et al. Constraint-induced movement therapy results in increased motor map area in subjects 3 to 9 months after stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008;22(5):505–13.
  33. da Silva ESM, Santos GL, Catai AM, et al. Effect of aerobic exercise prior to modified constraint-induced movement therapy outcomes in individuals with chronic hemiparesis: a study protocol for a randomized clinical trial. *BMC Neurol*. 2019;19(1):196.
  34. Barzel A, Ketels G, Stark A, et al. Home-based constraint-induced movement therapy for patients with upper limb dysfunction after stroke (HOMECIMT): a cluster-randomised, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015;14(9):893–902.
  35. Wu C-Y, Chen C-L, Tsai W-C, Lin K-C, Chou S-H. A randomized controlled trial of modified constraint-induced movement therapy for elderly stroke survivors: changes in motor impairment, daily functioning, and quality of life. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88(3):273–8.
  36. Dromerick AW, Lang CE, Birkenmeier RL, et al. Very Early Constraint-Induced Movement during Stroke Rehabilitation (VECTORS): A single-center RCT. *Neurology*. 2009;73(3):195–201.

# Böbrek iskemi ve reperfüzyon hasarında kreatin monohidrat desteğinin etkileri

Effects of creatine monohydrate supplementation in renal ischemia and reperfusion injury



## Öz

**Amaç;** Böbrek nakli ya da cerrahi girişimler sırasında gelişebilen iskemi ve reperfüzyon hasarı etkisini hücrelerdeki enerji metabolizmasının bozulması ve oksidatif stresin artmasına yol açarak gösterir. Popüler sporcu destek ürünü olan kreatin monohidrat endojen bir bileşiktir. Hücrelerin enerji metabolizmasını etkileyerek oksidatif stresi azalttığı ve antioksidan etki gösterdiği bilinmektedir. Böbrekte deneysel olarak oluşturulan iskemi reperfüzyon hasarı sonrasında artan oksidatif strese ve yapısal düzeyde izlenen hasara karşı kreatin monohidratın olası etkisinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

**Yöntemler:** Çalışmada Sprague Dawley (270-380 gr) türü 24 adet erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar rastgele dört gruba ayrıldı: Grup 1: Kontrol grubu, Grup 2: Iskemi/ Reperfüzyon grubu, Grup 3: Iskemi/ Reperfüzyon +Kreatin monohidrat (Kreatin 2 g/kg/gün), Grup 4: Kreatin monohidrat (2 g/kg/gün) olarak düzenlendi. Grup 2 ve Grup 3'teki sıçanlara intraperitoneal anestezi sonrası 45 dakika boyunca sol renal arterin klemplenmesiyle renal iskemi oluşturuldu ve 45. dk'nın sonunda klempl uzaklaştırıldıktan sonra sol bôbreğin parlak kırmızı renge ulaşması reperfüzyonun sağlanması olarak kabul edilerek karın ön duvarı kapatıldı. Grup 3 ve Grup 4'deki sıçanlara 3 gün süresince kreatin monohidrat (2g/kg/gün) distile su içinde çözülerek gavaj yoluyla uygulandı. Reperfüzyondan 72 saat sonra genel anestezi altında kardiyak kan, sol böbrek dokuları alındıktan sonra sakrifiye edildiler. Böbrek dokuları ışık ve elektron mikroskopta değerlendirildi. Plazma örneklerinde total oksidan ve antioksidan stres parametreleri ölçüldü.

**Bulgular:** Iskemi ve reperfüzyon modelinde ince yapı düzeyinde glomerüler kapillerlerdeki belirgin eritrosit stazı saptandı. Bunun yanında glomerüller endotelin ve podositlerin hücre bütünlüğünün korunamadığı izlenirken proksimal tübüllerdeki hücrelerde de şişme sonucu tübül lümenin tıkanıdığı görüldü. Kreatin uygulanan gruplarda total antioksidan seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artması yeniden yapılanma sürecinin pozitif yönde ilerlediğinin göstergesi olarak yorumlandı.

**Sonuç:** Sonuç olarak uygulanan yöntemden kaynaklandığı düşünülen eritrosit stazı nedeniyle dolaşımın tam olarak sağlanamadığı ve buna bağlı olarak kreatin monohidrat desteğinin yapısal düzeyde belirgin olumlu etki göstermediği düşünüldü.

**Anahtar Sözcükler:** Böbrek; elektron mikroskobu; iskemi-reperfüzyon hasarı

## Abstract

**Aim:** Ischemia and reperfusion injury, can occur during kidney transplantations surgery, showing their effects by disrupting cellular energy metabolism and increasing oxidative stress. Creatine monohydrate, a popular sport supplement, is an endogenous compound. It is known that it reduces oxidative stress through effecting the energy metabolism of cells and has an antioxidant effect. It was aimed to evaluate the possible effect of creatine monohydrate against the increased oxidative stress and structural damage mediated by experimentally induced renal ischemia-reperfusion injury in this study.

**Methods:** Twenty-four male Sprague Dawley (270-380 gr) rats were used in the study. Rats were randomly divided into four groups: Group-1: Control group, Group-2: Ischemia/Reperfusion group, Group-3: Ischemia / Reperfusion+ Creatine monohydrate (2g/kg/day), Group-4: Creatine monohydrate (2g/kg/day). After anesthesia, a midline abdominal incision was performed in the related groups and renal ischemia was induced by clamping left renal artery during 45 min. At the end of ischemia the non-traumatic clamp was removed and kidney reperfusion was noted as return of blush color. Afterward, abdominal posterior wall was closed. Creatine monohydrate (2 g/kg/day) was dissolved in distilled water and given to the rats with oral gavage in Group-3 and Group-4 for 3 days. After 72 hours of reperfusion, cardiac blood and left kidney tissues were taken under general anesthesia and they were sacrificed. Kidney tissues were evaluated by light and electron microscopy. Total antioxidant and oxidant stress parameters were also measured in the plasma samples.

**Results:** In the ischemia and reperfusion model, significant erythrocyte stasis was detected in the glomerular capillaries at ultrastructural level. In addition, it was observed that the integrity of the glomerular endothelial cells and podocytes could not be preserved, while the tubule lumen was occluded as a result of the swelling of epithelial cells. The statistically significant increase in the total antioxidant level in the creatine administered groups was interpreted as an indicator of the positive progress of the remodeling process.

**Conclusions:** As a result, it was observed that creatine monohydrate supplementation did not show a significant beneficial effect a structural level, since the circulation could not be fully restored due to erythrocyte stasis caused by the procedure.

**Keywords:** Electron microscopy; ischemia-reperfusion injury; kidney

Fatma Helvacioğlu<sup>1</sup>, Tayfun Göktaş<sup>2</sup>, Hande Özge Altunkaynak Çamca<sup>3</sup>, Tuğçe Şirinoğlu<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

<sup>3</sup> Sağlık Bilimleri Fakültesi, Gülhane Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı

<sup>4</sup> Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı

Geliş/Received : 17.06.2022

Kabul/Accepted: 14.10.2022

DOI: 10.21673/anadoluklin.1132144

Yazışma yazarı/Corresponding author

Fatma Helvacioğlu

Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
E-posta: fatmahelvacioglu@gmail.com

## ORCID

Fatma Helvacioğlu: 0000-0002-6026-0045

Tayfun Göktaş: 0000-0002-6727-3084

Hande Ö. A. Çamca: 0000-0002-4547-7756

Tuğçe Şirinoğlu: 0000-0003-0364-0401

## GİRİŞ

İskemi, dokunun bir bölümünün ya da tamamının kanla beslenmesinin kesilmesine ya da önemli ölçüde azalmasına bağlı olarak dokunun perfüzyonundaki yetersizlik sonucu dokuların ve organların oksijenden yoksun kalması olarak tanımlanır. İskemi ve reperfüzyon (IR) hasarı klinikte sıklıkla aort klemplenmesi, renovasküler cerrahi, travma gibi durumlarda karşılaşıldığı gibi böbrek transplantasyonları sırasında tehlike yaratan koşullardan biridir (1). Hasarın etkisi süresi ile ilişkilidir ve iskemik sürenin artışı böbreğin yeniden yapılanma yetisini azaltır (2). İskemik evrede dokuda kan akımının kesilmesi oksijenin ve besinin azalması oksidatif stresin artmasına, inflamasyonun başlamasına neden olur (2,3). Oksijen desteğinin kesilmesi aynı zamanda hücrelerdeki adenosin trifosfatın (ATP) azalmasına da yol açar (4). Normal koşullar altında hücrelerde glikoliz, oksidatif fosforilasyon ve fosfokreatin enerji sistemi ile sürekli ATP desteği sağlanır. Fosfokreatin, adenosin difosfata (ADP) oksijenden bağımsız olarak fosforil grubu ekler ve hızlı bir şekilde ATP sentezini sağlar. Kreatin ve fosforlanmış formu (fosfokreatin) hücrelerde anaerobik olarak ATP üretiminde önemli rol oynar (5). Hücre içindeki fosfokreatin ve ATP hücredeki enerji miktarını gösterir. Vücuttaki günlük kreatin, gereksinimin bir bölümü karaciğer, böbrek, pankreas ve beyinde arjinin, glisin ve metionin amino asitlerinden sentezlenirken geri kalanı diyetteki et ürünlerinden sağlanır (5-7). En çok iskelet kasında olmak üzere kalp kası, retina, beyin, karaciğer, böbrekler ve testislerde doğal olarak bulunur. Kreatin, hücre ATP düzeyini oksijenden bağımsız olarak dengeleyebilen endojen bir bileşik olmasının yanı sıra yasal olarak kullanılan sporcu destek ürünüdür. Sporcularda ve deneysel çalışmalarda yaygın olarak kullanılan formu kreatin monohidrattır (7,8). Yayınlanan in vivo ve in vitro araştırmalarda kreatin monohidrat desteğinin sporcularda egzersiz performansı ile birlikte kas kitlesini artırdığı vurgulanmaktadır (9-12). Bunun yanı sıra antioksidan özelliği olan kreatinin etkisini hücre içi enerji metabolizması üzerinden gerçekleştirmesi nedeniyle *nörodejeneratif hastalıklarda ve miyopatilerde de potansiyel terapötik* etkileri olduğu bildirilmiştir (5-7,12-15). Bu araştırmada iskemi reperfüzyon modelinde oksidatif strese bağlı oluşan yapısal hasara karşı kreatin monohidrat uygulamasının olası iyileştirci etkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleti Etik Kurulu tarafından 12.03.2018 tarihli DA18/11 karar numarası ile onaylandı ve Başkent Üniversitesi Araştırma fonunca desteklendi. Çalışmada Sprague dawley türü 270-380 gr ağırlığında 24 adet erkek sıçan kullanıldı. Gündüz 12 saat ve gece 12 saat döngüsünde ve  $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'lik denetimli sıcaklıkta tutularak tüm deneklerin su ve besine serbest erişimi sağlandı. Sıçanlar rastgele seçilerek 4 gruba ayrıldı. Deney grupları; Grup 1: Kontrol grubu (K, n=5), Grup 2: İskemi/ Reperfüzyon grubu (IR, n=7), Grup 3: İskemi/ Reperfüzyon+Kreatin monohidrat (IRCM, n=7, kreatin 2 g/kg/gün-normal günlük tüketim dozu) ve Grup 4: Kreatin monohidrat (CM, n=5, kreatin 2 g/kg/gün-normal günlük tüketim dozu) olarak düzenlendi.

IR ve IRCM grubunda bulunan deneklerde 60 ml/kg ketamin ve 10 ml/kg ksilamin ile yapılan genel anestezi altında pedal refleks kontrolünden sonra karın ön duvarları açıldı. Aorta abdominalis yakınından sol renal arter nontravmatik klemp aracılığıyla 45 dakika süresince kompresyon yapılarak böbrekte iskemi hasarı oluşturuldu. Süre sonunda klemp uzaklaştırılarak sol böbreğin reperfüzyonu sağlandı (16,17). Böbrek normal rengini kazandıktan sonra karın ön duvarı 3.0 vikkil ve 2.0 ipek iplik ile dikildi. Önlem amaçlı antibiyotik olarak Baytril K (%5) ve operasyon yerinde cildin daha hızlı iyileşmesi ve korunması için Neocaf sprey (oksitetrasiklin HCl, 5 g) kullanıldı. Kreatin monohidrat desteği uygulanacak Grup 3 ve Grup 4'e kreatin monohidrat ılık distile su içinde çözülerek gavaj yoluyla günde 2 g/kg dozunda deneklere uygulandı (13). Reperfüzyondan 72 saat sonra aynı anestezi yöntemleri uygulanarak tüm gruplardan kardiyak kan örnekleri ve sol böbrek dokuları alındı.

## Elektron mikroskopik yöntem

Böbreklerden alınan 1mm<sup>3</sup>lük parçalar 0.1M fosfat tamponlu %2.5'lik gluteraldehitte (pH 7.4) 2 saat tespit edildi. Tespit süresi sonrasında tampon ile yıkanan dokular 1 saat %1'lik osmium tetroksit ile ikincil tespitleri yapıldı. Doku örnekleri tamponla yıkandıktan sonra artan alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi. Sonrasında propilen oksitten geçirilen dokular Araldit CY212 kit ile hazırlanan gömme materyaline

gömülerek bloklar hazırlandı. Etüvde (56° C) 48 saat süreyle polimerize edilen bloklardan yarı ince kesitler alınarak toluidin blue ile boyandı. Yarı ince kesitler Leica DM 5000 (Almanya) bilgisayar destekli görüntüleme sisteminde değerlendirildi. İnce kesitler (0.5 mm) uranil asetat-kurşun sitrat ile boyanarak Carl Zeiss Leo 906 E (Almanya) geçirimli elektron mikroskopta (TEM) değerlendirildi (18).

### Histomorfometrik değerlendirme

Toluidin mavisiyle boyanan yarı ince kesitlerde morfometrik inceleme yapıldı. Kesitlerde rastgele seçilen 10 alandan X 400 büyütmede LAS programında (Leica DM 5000, Almanya) fotoğraflanarak tübül lümeninde genişleme, fırçamsı kenar kaybı, çekirdek kaybı (çekirdeğin lümenine atılması), epitel dökülmesi, fokal epitel nekrozu, tübül epitelinin tamamının kaybı açısından yüzdeleri değerlendirildi (19). Tübüllerde görülen değişiklikler: 0-normal; 1-%25'ten daha az; 2-%25-50 arasında; 3-% 51-75 arasında; 4-%75 daha fazla, 5-dokunun tamamında nekroz ve böbrek hasarı görülmesine göre skorlandı (20).

### Total Antioksidan Seviye (TAS) ve Total Oksidan Seviye (TOS) yöntemi

TAS; ABTS (2,2'-azinobis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonate)) molekülü, asidik ortamda (asetat tampunu 30 mmol/l pH 3,6) hidrojen peroksit kullanılarak ABTS+ haline okside edilir. Asetat tampunu içerisinde konsantr (koyu yeşil) ABTS+ molekülü daha stabildir. Daha konsantr ve yüksek pH'a sahip asetat tampunu içinde (0.4 mol/l pH 5.8) dilüe edilme esnasında spontan şekilde koyu yeşil renk yavaşça kaybolur. Örnekte bulunan antioksidan konsantrasyonu oranında bu renk kaybı hızlanır. Bu reaksiyon spektrofotometrik olarak takip edilebilir ve ağarma hızı örnekteki TAS ile ters orantılıdır. Bu reaksiyon suda çözünen vitamin E analogu olan Trolox (6-hidroksi-2.5.7.8-tetrametilchroman-2-karboksilik asit) ile kalibre edilir. Ölçüm sonuçları mmol Trolox equivalent/L olarak ifade edilir (21).

TOS; Örnekte bulunan oksidanlar ferro iyon ( $Fe^{+2}$ )-o-dianisidine kompleksini ferrik iyon ( $Fe^{+3}$ ) haline getirir. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bolca bulunan gliserol molekülleri ile güçlendirilir. Ferrik iyon xylenol orange ile asidik ortamda renkli bileşik oluşturur. Renk yoğunluğu örnekte bu-

lunan oksidan moleküllerinin miktarı ile ilişkilidir. Ölçüm hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ile kalibre edilir. Sonuçlar litre başına mikromolar hidrojen peroksit ekuivalan olarak ifade edilir ( $\mu mol H_2O_2$  Equiv./L) (22).

### İstatistiksel analiz

Çalışmada tanımlayıcı istatistik olarak normal dağılım varsayımı sağlanıyorsa ortalama  $\pm$  standart sapma; sağlanmıyorsa medyan (minimum-maksimum) verilmiştir. Normallik kontrolü Shapiro-Wilk normallik testi ile yapılmıştır. Gruplar arasında incelenen değişkenler açısından farklılık olup olmadığı parametrik test varsayımları sağlanıyorsa Tek Yönlü Varyans Analizi ve farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığının belirlenmesinde Tukey çoklu karşılaştırma testi; varsayımlar sağlanmıyorsa Kruskal-Wallis testi ve Dunn-Bonferroni çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Tüm testlerde I. Tip hata olasılığı 0,05 olarak alınmıştır. Verilerin analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences package program version 25.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı.

## BULGULAR

### TAS ve TOS düzeyleri

İşkemi ve reperfüzyon hasarı oluşturulan deney modelinde kontrol grubuna göre oksidan stresin en fazla IR grubunda arttığı görüldü ( $p<0,001$ ). IR grubuna göre IRCM grubunda total oksidan seviye azalmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p=0.603$ ). Yalnız CM uygulanan grupta ise oksidan seviyenin kontrol grubunun da altına düştüğü görüldü ( $p<0,001$ ). Total antioksidan seviye açısından gruplar değerlendirildiğinde TAS değerinin istatistiksel olarak anlamlı oranda en az IR grubunda olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). IR grubuna göre IRCM grubunda antioksidan seviyenin anlamlı olarak arttığı izlendi ( $p<0,001$ ). Yalnızca CM uygulanan grupta antioksidan seviyenin kontrol grubunun üzerine çıktığı görüldü ( $p<0,001$ ) (Tablo 1).

### Morfometrik bulgular

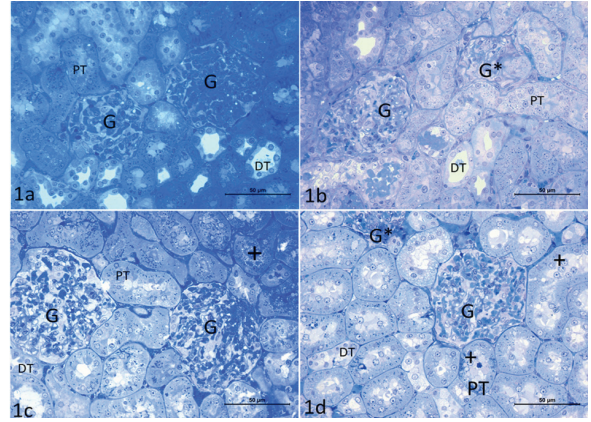
Tübüllerdeki yapısal değişiklikler; fırçamsı kenar kaybı, çekirdek kaybı, epitel dökülmesi, fokal epitel nekrozu, tübül epitelinin tamamının kaybı açısından değeren-



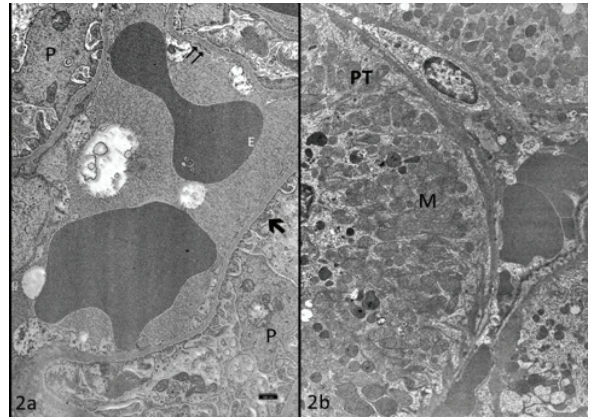
dirildi. Proksimal tübüllerde fırçamsı kenar kaybının kontrol grubuna göre IR grubunda daha fazla olduğu saptandı ( $p<0,001$ ) (Resim 1a-1b). IR grubunda fırçamsı kenar kaybının IRCM grubuna göre anlamlı derecede daha fazla olduğu belirlendi. ( $p=0,031$ ) (Resim 1b-1c). Hücrelerdeki çekirdek kaybı ve tübüllerdeki epitel kaybı dikkate alındığında IR grubunda bu dejeneratif değişiklikler yoğun olarak izlenirken IRCM grubunda bu etkilerin anlamlı olarak azaldığı belirlendi ( $p=0,021$ ;  $p=0,014$ ). IR grubunda bazı alanlarda tübül epitelinin tamamının yitirildiği izlenmesine karşın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p=0,831$ ) (Resim 1a-d) (Tablo 2).

### Elektron mikroskop bulguları

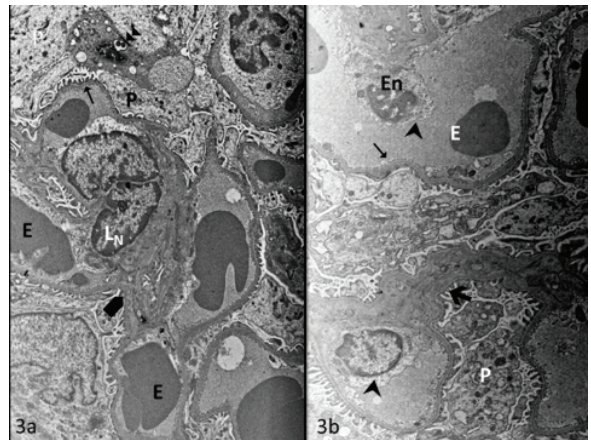
Elektron mikroskopta özellikle glomerüller bileşenler dikkate alındı. Yapılan değerlendirmede kontrol grubunda glomerüller bazal membran, podosit hücreleri pedisellerin düzenleniminin normal olduğu saptandı (Resim 2a). Tübül epitel hücrelerinde yapısal bütünlüğün korunduğu ve mitokondriyonların elektron yoğun matrisli oldukları görüldü (Resim 2b). En belirgin hasar IR grubunda izlendi. Glomerüller kapillerlerin çoğu alanda eritrosit ve lökositler ile dolu olduğu saptandı. Endotel sitoplazmasının bazı bölgelerde trombotik mikroangiopatiji düşündürülen şekilde şiştiği ve granüler materyalle dolu olduğu görüldü. Kapiller bazal membranında ondülasyonlar izlendi (Resim3a- 3b). Pedisellerin düzenleniminin doku genelinde korunmasına karşın hücre gövdesinde belirgin şişme ve mitokondriyon kristallerindeki silinme belirgindi. Bu grupta Bowman zarının parietal yaprağını oluşturan hücrelerde vakuollerin varlığı ve glomerüller bazal membranda laminasyon ayırt edildi (Resim 3c). IR grubunda tübül epitel hücreleri değerlendirildiğinde mitokondriyon yapısının daha iyi korunduğu ancak bazı bölgelerde tübül epitel hücrelerde şişme sonucu lümenlerin kapandığı görüldü (Resim 3d). İskemi- reperfüzyon hasarı sonrasında kreatin uygulanan grupta IR grubunda olduğu gibi kapillerlerde eritrosit ve lökositlerin lümeni tıkayacak şekilde kümelenedikleri izlendi. Endotel hücrelerinin sitoplazmalarının IR grubuna benzer olarak şişmiş ve granüler görümlü elektron yoğun materyalle dolu olduğu izlendi. Glomerüller kapiller lümeninde lökositler ayırt edildi. Podositlerdeki şişme bu grupta da belirgindi.



**Resim 1a-d:** Yarı ince kesit. a: Kontrol grubu, b: IR grubu, c: IRCM grubu, d: CM grubu. G; Glomerül, G\*;Sklerotik glomerül, PT; proksimal tübül, DT; Distal tübül, +; lümeneye atılan çekirdekler (Toluidin Mavisi X400). CM; Kreatin Monohidrat, IR: İskemi Reperfüzyon, IRCM: İskemi Reperfüzyon ve Kreatin Monohidrat.



**Resim 2a-2b:** Kontrol grubu. P; Podosit, E; Eritrosit, →; Pedisel, ⇌; Endotel, PT; proksimal tübül, M; mitokondriyon (Uranil asetat& Kurşun sitrat ax7750- bX2784).



**Resim 3a-3b:** İskemi / Reperfüzyon grubu. P; Podosit, E; Eritrosit, →; Pedisel, ⇌; Endotel, → L; Lökosit çekirdeği, ⇌; Podosit sitoplazması, M; mitokondriyon, >; Endotelde şişme (Uranil asetat& Kurşun sitrat ax7750-bX7750).



Tablo 1. Gruplardaki TAS ve TOS değerleri

	Kontrol (n:5)	IR (n:7)	IRCM (n:7)	CM (n:5)	p değeri
TAS	1,73±0,148	1,29±0,123*	1,78±0,132 <sup>†</sup>	2,05±0,081 <sup>†</sup>	<0,001 <sup>a</sup>
TOS	14,9(13,9–16,8)	32,5(31,4–35,1)*	18,6(16,9–19,9)	11,2(10,5–16,5)*	<0,001 <sup>b</sup>

CM: Kreatin Monohidrat, IR: İskemi Reperfüzyon, IRCM: İskemi Reperfüzyon ve Kreatin Monohidrat., n: Denek sayısı, TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidan Seviye: Varyans Analizi; Ortalama±Standart Sapma. <sup>b</sup> Kruskal-Wallis Test; Medyan (Minimum-Maksimum).  
\* Kontrol grubuna göre farklılığı göstermektedir. <sup>†</sup> IR grubuna göre farklılığı göstermektedir.

Tablo 2. Böbrek tübüllerindeki hasar skorlaması.

	Kontrol (n:5)	IR (n:7)	IRCM (n:7)	CM (n:5)	p değeri
Fırçamsı kenar kaybı	1(1–1)	4(4–5) <sup>a</sup>	2(1–3) <sup>b</sup>	2(1–2)	0,001
Lümeninde çekirdek atılımı	1(1–2)	2(2–5)	1(0–2) <sup>b</sup>	2(1–3)	0,021
Epitel kaybı	1(1–1)	4(3–5)	1(0–3) <sup>b</sup>	2(1–2)	0,001
Tübül epitel kaybı	0(0–0)	0(0–3)	0(0–0)	0(0–0)	0,167
Fokal epitel kaybı	0(0–1)	0(0–5)	0(0–2)	0(0–2)	0,831

CM: Kreatin Monohidrat, IR: İskemi Reperfüzyon, IRCM: İskemi Reperfüzyon ve Kreatin Monohidrat., n: Denek sayısı. <sup>a</sup> Kontrol grubuna göre farklılığı göstermektedir. <sup>b</sup> IR grubuna göre farklılığı göstermektedir. Medyan (Minimum-Maksimum) değerler kullanılmıştır.

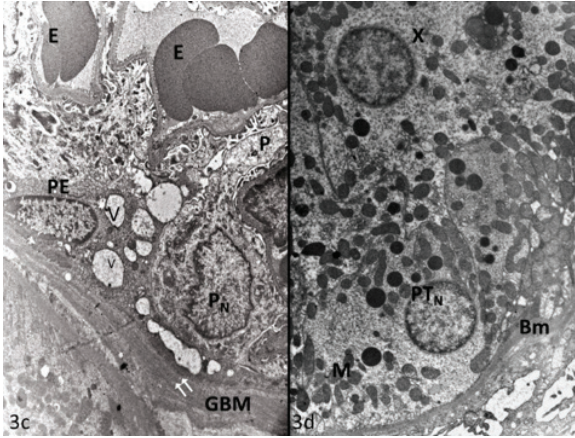
Bazal membranın kalınlığının düzensizleştiği görüldü (Resim 4a). Epitel hücrelerinin şişmesi sonucu tübül lümenlerinin tıkanığı izlendi (Resim 4b). IR ve IRCM örneklerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesinde ince yapı düzeyinde benzer bulgular izlendi. Buna karşın morfolometrik incelemelerde tübüllerde görülen hasarın IRCM grubunda, IR grubuna göre istatistiksel olarak azaldığı saptandı. Kreatin monohidratın IRCM grubunda total oksidan seviyeyi baskımlarken antioksidan seviyesini artırdığı izlendi. Yalnızca kreatin verilen deney grubunda büyük ve küçük büyültmeli resimlerde podosit sitoplazmalarında belirgin şişme, pedisellerin düzenleniminin bozulduğu ve bazal laminanın kalınlaştığı izlendi. Doku genelinde bazı alanlarda farklı düzeylerde nekrotik değişiklikler izlendi (Resim 5a). Elektron mikroskobu değerlendirmelerinde de epitel hücrelerin şişmesi sonucu tübül lümenlerinin tıkanığı görüldü (Resim 5b).

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda böbrekte iske mi ve reperfüzyon modelinin glomerüllerde özellikle endotel hücrelerinde ve podositlerde şişmeye neden olduğu saptandı. Glomerüller kapiller lümenlerinin eritrosit birikimi ile tıkanığı izlendi. Benzer şekilde ince yapı düzeyinde tübüllerin epitel hücrelerindeki şişmeye bağlı olarak tübül

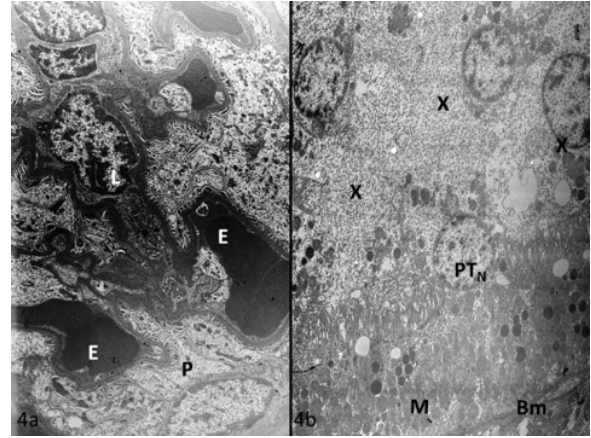
lümenlerinde daralma izlendi. Benzer bulgular kreatin uygulanan gruplarda da görüldü. Total antioksidan seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olması yeniden yapılanma sürecinin pozitif yönde ilerlediğinin göstergesi olarak kabul edildi. İnce yapı düzeyindeki yapısal bulguların bu durumu tam destekler nitelikte olmamasının nedeninin kapiller stazla kendini gösteren dolaşım yetmezliği olarak değerlendirildi.

Böbreklerdeki iske mi-reperfüzyon hasarı akut böbrek hasarının en sık nedenlerinden biridir (2,4,23–26). İnsan böbreğinde bir saatten az süren sıcak iske mi, geçici işlev kaybından neden olurken, üç saat ve daha fazla süren sıcak iske mi ise geri dönüşsüz hasara neden olmaktadır. İskeminin etkisi süresi ile doğrudan ilişkilidir (2). Böbreğin kan damarlarından zengin olması iskemiden çok daha fazla hasar görmesine neden olur. IR hasarının geriye dönebilmesi, glomerülde ve böbrek tübüllerinde hücrelerin yenilenme yeteneğine bağlıdır (9,17,23). Çalışmamızda uygulanan iske mi modeli kısa süreli (45 dk) olmasına karşın iske mi uygulanan gruplarda yapılan elektron mikroskobik incelemelerde yeniden yapılanma sürecinin henüz başlamadığı görüldü. Kapillerlerde görülen eritrosit stazlarının dolaşımı engellemesi nedeniyle hücrelerin yenilenme yeteneğini olumsuz etkilediği görüldü. Deneysel araştırmalar sağlıklı hayvanlarda oluşturulan akut böbrek hasarının kronik böbrek hasarına yatkınlığı

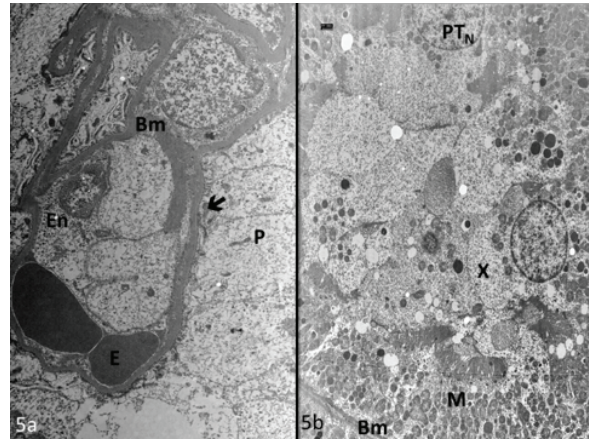


**Resim 3c-3d:** İskemi / Reperfüzyon grubu. PE; Bowman kapsülünün pariyetal epiteli, P<sub>N</sub>; Podosit hücre çekirdeği, V: Vakuol, GBM: Glomerüler bazal membran, Proksimal tübül- BM; Bazal membran; PT<sub>N</sub> Proksimal tübül hücre çekirdeği M: mitokondriyon, X: sitoplazmada şişme (Uranil asetat& Kurşun sitrat aX6000-bX3597).

artırabildiğini vurgularken, klinik verilerde de IR kaynaklı meydana gelen akut böbrek hasarının böbreğin kronik böbrek hasarına yatkınlığı artırdığını doğrulamaktadır (26–30). İskemiden sonra gelişen akut böbrek hasarı glomerüler filtrasyon hızında azalma, tübüller nekroz ve böbrek damarlarında direnç artışıyla da kendini gösterir (23,31–33). İskemi ve reperfüzyon hasarı hücrelerdeki enerji havuzunu etkiler. İskemi sırasında hücre içinde enerjiden zengin fosfatlar (ATP) azalır ve hücre zarındaki membran iyon transportunun yavaşlamasına yol açar (4,31). Hücre içindeki iyonun artışına bağlı olarak hücre içi sıvı miktarı artar ve hücre şişmeye başlar. Bu durum özellikle endotel hücrelerinde belirgin olarak izlenir (4,33). Hasar gören damarlardaki düz kaslar etkili vazokonstriktörler salgılar. Vazokonstriksiyon, hücre şişmesi, ekstrasellüler ödem ve sonrasında lökosit ve trombositlerin endotele yapışmasıyla doku perfüzyonu daha da bozulur (31). Bu açıdan bakıldığında IR hasarının dokudaki ilk hedefi mikrodolaşımdır. İskemik dokuda hem hücre sel rejenerasyonun hem de dokudaki toksik metabolitlerin temizlenmesi için kan akımının tekrar sağlanması gerekmektedir. Ancak endotel hücrelerinin şişmesiyle mikrohematokrit değerın artması reperfüzyon sağlandığında bile kan akımının gerçekleşmesine de engel olur. Hücre içi sıvının artması aynı zamanda kanın viskozitesini de artırır. Dokuda gelişen asidoza bağlı olarak kan hücreleri esnekliğini yitirir (4). Reperfüzyon sağlandıktan sonra kapillerlerdeki akımın tam olarak



**Resim 4a-4b:** İskemi /reperfüzyon+Kreatin grubu. P; Podosit, E, Eritrosit, L; Lökosit çekirdeği, Proksimal tübül -BM; Bazal membran, PT<sub>N</sub>; Proksimal tübül hücre çekirdeği, M: mitokondriyon, X: sitoplazmada şişme (Uranil asetat& Kurşun sitrat aX6000- b X2784).



**Resim 5a-5b:** Kreatin grubu. P; Podosit, E, Eritrosit, →; Pedisel, BM; Bazal membran, PT<sub>N</sub> Proksimal tübül hücre çekirdeği, M: mitokondriyon, X: sitoplazmada şişme (Uranil asetat& Kurşun sitrat aX6000-bx3597)

sağlanmamış olması dokudaki hasarın nedenlerinden biridir. Çalışmamızda ışık mikroskobu düzeyinde endotelde görülen hasar net olarak izlenmemesine karşın elektron mikroskopta yaptığımız değerlendirmelerde özellikle IR grubunda endotel hücrelerdeki şişme ve eritrosit stazı çok belirgindi. IRCM grubunda da endotel hasarının geri dönmediği ve eritrosit stazının devam ettiği görüldü. Bu grupta plazmada artan TAS değerleri saptanmış olmasına karşın kapillerlerdeki akımın tam olarak sağlanmamış olduğunun belirlenmesi yeniden yapılanma sürecinde kreatin monohidratın ince yapı düzeyinde beklenen destekleyici etkisini göstermekte yetersiz kalmış olabileceği sonucuna

varıldı. Deneysel IR modellerinde böbrekte yapısal düzeyde enflamasyon, glomerüller dejenerasyon, interstisiyel alanda ödem, tübül epitel hücrelerinde vakuolizasyon, nekroz ve apoptozis izlendiği belirtilmiştir. Böbrek kanlanması azalmasına bağlı olarak kan, iskemiye metabolik olarak daha hassas olan medulla yönlenir. Bunun sonucunda, değişik oranlarda tübüllerde hasar ve glomerüler filtrasyonda azalma meydana gelir (2,23,34,35). Çalışmamızda yapılan morфометrik değerlendirmede görüldüğü üzere IR grubunda özellikle proksimal tübüllerdeki hasar belirgindi. İnce yapı düzeyinde çoğu alanda mikrovilluslarda kayıp izlendi. Bazı alanlarda tübüldeki epitel hücrelerin şiştiği ve lümenin tıkanmasına yol açtığı görüldü. İskemi ve reperfüzyon olgularında görülen bu yapısal ve işlevsel hasarları geri döndürmek için çeşitli yöntemler ve ilaçlar denenmiştir. Koruyucu ya da tedavi edici etkisi tartışılan anti-inflamatuvar, antioksidan ilaçlar (N-Asetilsistein, Carvacrol, Tadalafil, Luteolin), eritropoietin ve apelin gibi hormonların denendiği araştırmalar bulunmaktadır (1,16,23,36-38). Bu çalışmalardaki ortak sonuç kullanılan etken maddelerin ya da yöntemlerin iskemi reperfüzyonla oluşan hasarı ve hücre düzeyindeki dejeneratif etkileri azalttığını ancak tam iyileşmenin gerçekleştirilemediği yönündedir. IR ile tetiklenen böbrek hasarında önemli rol oynayan patolojik süreçler arasında tübül epitel hücrelerin işlevini yitirmesi, fibrozis, mikrodolaşım bozuklukları, güçlü inflamatuvar reaksiyon, endotel bütünlüğün kaybı, nötrofillerin aktivasyonu ile birlikte reaktif oksijen türlerinin (ROT) salınması olarak belirtilmiştir (4,16,34). ROT'nin ortaya çıkmasını içeren bir dizi hücresel olaylar zinciri IR hasarının oluşturduğu bir diğer sonuçtur (17). İskemi sırasında hücrelerde aşırı miktarda ROT üretilmesi mitokondriyal membran potansiyelini, Fosfokreatin/Kreatin (PCr/Cr) oranını ve ATP tüketimini değiştirir. Hücrede yeterli miktarda kreatin varlığı oksidatif solunumun devam etmesine, az miktarda ROT üretimine neden olurken ve ATP miktarının korunmasına neden olur (38,39). Hücre içinde ATP'nin azalması sonucu sitoplazmada artan  $Ca^{+2}$ , fosfolipaz A2, endonükleaz ve proteazları aktive ederek apoptozu başlatır. İskemi sonrasında hücrede  $Ca^{+2}$  miktarı ve ROT artmıştır. Bu etkiler reperfüzyonda da artarak devam eder. İskemi reperfüzyon sırasında serbest radikalle-

rin oluşumu, membran lipitlerinin peroksidasyonu ve proteinlerin oksidatif hasarları üzerinden böbrek de ciddi yapısal hasara yol açar. Bu nedenle iskemi ve reperfüzyonda oluşan hasarı tedavi etmek / geri döndürmek adına mitokondriyonların bütünlüğünün ve işlevselliğinin de korunması önemlidir (38-41). Barbieri ve ark. 2016 yılında yayınladıklarında araştırmalarında  $H_2O_2$  uyguladıkları fare miyoblastlarına karşı kreatin monohidrat desteği ile mitokondriyal membran bütünlüğünü korunduğunu bildirmişlerdir (42). Çalışmamızda kullandığımız kreatin monohidrat hücrelerdeki enerji havuzunu desteklemesi özelliğine bağlı olarak seçilmiştir. Kreatinin antioksidan etkiye sahip olduğu birçok araştırmada vurgulanmıştır. Sporcu desteği olarak da kullanılan bu ürünle ilgili olarak hem insanlar hem de deney hayvanları ile yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Kas kütlelerini, gücünü ve dayanıklılığını artırdığı bilinen kreatin monohidratın yan etkileri konusunda tartışmalar devam etmektedir (5,10,45-47,11,12,14,15,39,42-44). Pritchard ve Kalra fokal segmental glomerülosklerozlu böbrek hastalığı olan sporcuda kreatin kullanımının böbrekteki hasarı artırdığı, böbrek fonksiyonlarındaki bozulmaya neden olduğu ve kullanımına son verildikten sonra böbrek fonksiyonlarının normale döndüğü bildirmişlerdir (48). Ferreia ve ark.'ın yayınında ise yalnızca kreatin monohidrat desteğinin böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğu vurgulanmıştır (9). Uzun süreli kullanımın böbrek ve karaciğer işlevleri üzerindeki etkilerini değerlendiren bir diğer deneysel araştırmada aspartat transaminaz, gamma-glutamil transpeptidaz, böbrekte üre ve kreatin seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak artırdığını izlenmiştir (6). Buna karşın deneysel araştırmalarda artan doza bağlı olarak kreatin monohidratın karaciğer ve böbrekte toksik bir etkisinin bulunmadığı belirten araştırmalar da bulunmaktadır (47). Poortmans ve Francaux'un sporcular üzerinde yaptığı araştırmasında kısa (10 ay) ve uzun süreli (5 yıl) oral kreatin kullanımının etkisi değerlendirilmiştir. Araştırmacılar kontrol grubu ile kreatinin tüketici grubu arasında plazma içeriği ve kreatinin, üre, albümin için idrar atılımı oranları arasında istatistiksel bir fark bulunmadığını ve her iki grupta glomerüler filtrasyon hızı, tübül reabsorpsiyon ve glomerüler membran permeabilitesinin normal olduğunu bildirmişlerdir.



Sonuç olarak kısa, orta ve de uzun süreli oral kreatin desteğinin sağlıklı bireylerin böbreği üzerinde zararlı etkiler yaratmadığını öne sürmüşlerdir (45). Buna karşın 2005 yılında 20 sporcunun katılımıyla yaptıkları yayında yüksek doz ve kısa süreli (21 gr/14g) kullanımında idrarda sitotoksik etkiye sahip bileşiklerin (metilamin ve formaldehit) atılımının arttığını belirtmişlerdir. Bu metabolitlerin böbrek fonksiyonlarında olumsuz bir etki olmadığı belirtilmiştir. Kreatin metabolize olurken önce metilamine sonra da formaldehite dönüşür. Bu iki metabolit sitotoksik etkiye sahiptir (49,50). Nasseri, kreatin monohidratın desteğinin direnç egzersizi ile birlikte daha az toksik etki gösterdiğini bildirmiştir (51). Bizim çalışmamızda bu verilerin aksine yalnızca kreatin verilen gruplarda da yapısal hasar görüldü. Elektron mikroskopla yapılan incelemelerde kreatin uygulanan gruplarda özellikle endotelde, podositlerde şişme ve tübül hücrelerindeki dejenerasyon belirgin olarak ayırt edildi. Dokuda izlenen yapısal hasarın nedenlerinden biri de kreatin monohidratın metabolitlerinin sitotoksik etkisi olabilir. İskemi ve reperfüzyon hasarının böbrek üzerinde farklı yollardan hasar oluşturuıcı etkisi bilinmektedir. Bizim çalışmamızda IR etkisini glomerüler kapillerlerde eritrosit stazı sonucu mikrodolaşımın zayıflatarak, endotel ve podositlerde hücresel bütünlüğün korunamamasına ve benzer şekilde proksimal tübüllerdeki hücrelerin de şişmesine neden olduğu görülmüştür. Bu araştırmada böbrekte antioksidan ve iyileştirici etkilerini tartıştığımız kreatin monohidrat desteğinin, plazma da total antioksidan seviyeyi artırdığı izlenirken ince yapı düzeyinde glomerüllerde ve tübüllerde görülen yapısal hasarlara karşı kısa sürede henüz olumlu etki göstermediği saptanmıştır.

### Teşekkür

Dilasude Demirçinli, Özge Çelik, Yüsrü Elif İnce, Cansu Adıgüzel, Elifnaz Ünal, Zeynep Ünal, Elnur Hasanov'a deney aşamasındaki katkılarında dolayı teşekkür ederiz.

### Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Bu çalışma Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

### KAYNAKLAR

- Hong X, Zhao X, Wang G, Zhang Z, Pei H, Liu Z. Luteolin treatment protects against renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:9783893.
- Nishida T, Hayashi T, Inamoto T, et al. Dual Gas Treatment With Hydrogen and Carbon Monoxide Attenuates Oxidative Stress and Protects From Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *Transplant Proc.* 2018;50(1):250-8.
- Wang P, Isaak CK, Siow YL, O K. Downregulation of cystathionine  $\beta$ -synthase and cystathionine  $\gamma$ -lyase expression stimulates inflammation in kidney ischemia-reperfusion injury. *Physiol Rep.* 2014;2(12):e12251.
- Massberg S, Messmer K. The nature of ischemia/reperfusion injury. *Transplant Proc.* 1998;30(8):4217-23.
- Nomura A, Zhang M, Sakamoto T, et al. Anti-inflammatory activity of creatine supplementation in endothelial cells in vitro. *Br J Pharmacol.* 2003;139(4):715-20.
- Souza WM, Heck TG, Wronski EC, Ulbrich AZ, Boff E. Effects of creatine supplementation on biomarkers of hepatic and renal function in young trained rats. *Toxicol Mech Methods.* 2013;23(9):697-701.
- Juhn MS, Tarnopolsky M. Potential side effects of oral creatine supplementation: a critical review. *Clin J Sport Med.* 1998;8(4):298-304.
- Jäger R, Purpura M, Shao A, Inoue T, Kreider RB. Analysis of the efficacy, safety, and regulatory status of novel forms of creatine. *Amino Acids.* 2011;40(5):1369-83.
- Ferreira LG, De Toledo Bergamaschi C, Lazaretti-Castro M, Heilberg IP. Effects of creatine supplementation on body composition and renal function in rats. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(9):1525-9.
- Lawler JM, Barnes WS, Wu G, Song W, Demaree S. Direct antioxidant properties of creatine. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;290(1):47-52.
- Olsen S, Aagaard P, Kadi F, et al. Creatine supplementation augments the increase in satellite cell and myonuclei number in human skeletal muscle induced by strength training. *J Physiol.* 2006;573(Pt 2):525-534.
- Tarnopolsky MA. Creatine as a therapeutic strategy for myopathies. *Amino Acids.* 2011;40(5):1397-407.
- Ipsiroglu OS, Stromberger C, Ilas J, Höger H, Mühl A, Stöckler-Ipsiroglu S. Changes of tissue creatine concentrations upon oral supplementation of creatine-monohydrate in various animal species. *Life Sci.* 2001;69(15):1805-15.
- Helvacioğlu F, Kandemir E, Karabacak B, et al. Effect of Creatine on Rat Sciatic Nerve Injury: A Comparative Ultrastructural Study. *Turk Neurosurg.* 2018;28(1):128-36.

15. Sestili P, Martinelli C, Colombo E, et al. Creatine as an antioxidant. *Amino Acids*. 2011;40(5):1385-96.
16. Wietzikoski EGG, Foiatto JC, Czczko NG, et al. Tadalafil protector effect during ischemia-reperfusion in rats. *Acta Cir Bras*. 2017;32(11):973-83.
17. Zhou W, Farrar CA, Abe K, et al. Predominant role for C5b-9 in renal ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest*. 2000;105(10):1363-71.
18. Fidan PA, Helvacioğlu F, Dagdeviren A. Intussusceptive growth of vascular bed in human placenta. *Gazi Med J*. 2019;30(3):246-51.
19. Wang L, Wei J, Jiang S, et al. Effects of different storage solutions on renal ischemia tolerance after kidney transplantation in mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;314(3):F381-7.
20. Giraud S, Thuillier R, Codas R, et al. The Optimal PEG for Kidney Preservation: A Preclinical Porcine Study. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):454.
21. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*. 2004;37(4):277-85.
22. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005;38(12):1103-11.
23. Aydogdu N., Kaymak K. Yalçın Ö. Sıçanlarda Böbrek İskemisi/ Reperfüzyon Hasarında N- Asetilsisteinin Etkileri. *Fırat Tıp Dergisi*. 2005;10(4):151-5.
24. Wang HJ, Varner A, Aboushwareb T, Atala A, Yoo JJ. Ischemia/reperfusion-induced renal failure in rats as a model for evaluating cell therapies. *Ren Fail*. 2012;34(10):1324-32.
25. Eltzhig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion--from mechanism to translation. *Nat Med*. 2011;17(11):1391-401.
26. Philipponnet C, Aniot J, Garrouste C, Kemeny JL, Heng AE. Ischemia reperfusion injury in kidney transplantation: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(52):e13650.
27. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(1):223-8.
28. Lo LJ, Go AS, Chertow GM, et al. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2009;76(8):893-9.
29. Zager RA, Johnson AC, Becker K. Acute unilateral ischemic renal injury induces progressive renal inflammation, lipid accumulation, histone modification, and "end-stage" kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;301(6):F1334-45.
30. de Bragança AC, Volpini RA, Mehrotra P, Andrade L, Basile DP. Vitamin D deficiency contributes to vascular damage in sustained ischemic acute kidney injury. *Physiol Rep*. 2016;4(13):e12829.
31. Eltzhig HK, Collard CD. Vascular ischaemia and reperfusion injury. *Br Med Bull*. 2004;70:71-86.
32. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(6):1503-20.
33. Basile DP, Yoder MC. Renal endothelial dysfunction in acute kidney ischemia reperfusion injury. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2014;14(1):3-14.
34. Woolfson RG, Millar CGM, Neild GH. Ischaemia and reperfusion injury in the kidney: Current status and future direction. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9(11):1529-31.
35. Gong DJ, Wang L, Yang YY, Zhang JJ, Liu XH. Diabetes aggravates renal ischemia and reperfusion injury in rats by exacerbating oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Ren Fail*. 2019;41(1):750-61.
36. Ozturk H, Cetinkaya A, Duzcu SE, Tekce BK, Ozturk H. Carvacrol attenuates histopathologic and functional impairments induced by bilateral renal ischemia/reperfusion in rats. *Biomed Pharmacother*. 2018;98:656-61.
37. Bircan B, Çakır M, Kırbağ S, Gül HF. Effect of apelin hormone on renal ischemia/reperfusion induced oxidative damage in rats. *Ren Fail*. 2016;38(7):1122-8.
38. Zhang J, Zou YR, Zhong X, et al. Erythropoietin pretreatment ameliorates renal ischaemia-reperfusion injury by activating PI3K/Akt signalling. *Nephrology (Carlton)*. 2015;20(4):266-72.
39. Meyer LE, Machado LB, Santiago AP, et al. Mitochondrial creatine kinase activity prevents reactive oxygen species generation: antioxidant role of mitochondrial kinase-dependent ADP re-cycling activity. *J Biol Chem*. 2006;281(49):37361-71.
40. Clarke H, Hickner RC, Ormsbee MJ. The Potential Role of Creatine in Vascular Health. *Nutrients*. 2021;13(3):857.
41. Malek M, Nematbakhsh M. Renal ischemia/reperfusion injury; from pathophysiology to treatment. *J Renal Inj Prev*. 2015;4(2):20-7.
42. Persky AM, Brazeau GA. Clinical pharmacology of the dietary supplement creatine monohydrate. *Pharmacol Rev*. 2001;53(2):161-76.
43. Barbieri E, Guescini M, Calcabrini C, et al. Creatine Prevents the Structural and Functional Damage to Mitochondria in Myogenic, Oxidatively Stressed C2C12 Cells and Restores Their Differentiation Capacity. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:5152029.
44. Rahimi R. Creatine supplementation decreases oxidat-



- tive DNA damage and lipid peroxidation induced by a single bout of resistance exercise. *J Strength Cond Res.* 2011;25(12):3448-3455.
45. Poortmans JR, Francaux M. Long-term oral creatine supplementation does not impair renal function in healthy athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31(8):1108-10.
46. Metz J, Small E, Levine SR, Gershel JC. Creatine use among young athletes. *Pediatrics.* 2001;108(2):421-5.
47. Baracho NC, Castro LP, Borges Nda C, Laira PB. Study of renal and hepatic toxicity in rats supplemented with creatine. *Acta Cir Bras.* 2015;30(5):313-8.
48. Pritchard NR, Kalra PA. Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements *Lancet.*1998;351:1252-3.
49. Taes YE, Delanghe JR, Wuyts B, van de Voorde J, Lameire NH. Creatine supplementation does not affect kidney function in an animal model with pre-existing renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(2):258-64.
50. Poortmans JR, Kumps A, Duez P, Fofonka A, Carpentier A, Francaux M. Effect of oral creatine supplementation on urinary methylamine, formaldehyde, and formate. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(10):1717-20.
51. Nasser A, Jafari A. Effects of creatine supplementation along with resistance training on urinary formaldehyde and serum enzymes in wrestlers. *J Sports Med Phys Fitness.* 2016;56(4):458-64.

# Fasting plasma glucose and body mass index as predictors of neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer



Meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi yanıtlarını öngörmeye belirleyici olarak açlık kan şekeri ve vücut kitle indeksi

## Abstract

**Aim:** Obesity is a well-known modifiable risk factor for breast cancer. Impaired fasting glucose is a component of metabolic syndrome and a significant risk for diabetes. We aimed to research the effect of these two major components of metabolic syndrome on neoadjuvant chemotherapy (NAC) response in breast cancer.

**Methods:** We conducted 161 patients who had received NAC from January 2016 to January 2022. Fasting plasma glucose levels were measured at least two times and BMI was recorded before starting NAC. Impaired fasting glucose is defined as plasma glucose levels of 100 to 125 mg per dL. Analyses were compared into two groups according to FPG levels below or above 100 mg/dl and according to BMI obese (BMI $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>), or non-obese (BMI <30 kg/m<sup>2</sup>). The pathologic response was evaluated, and patients were divided into five groups according to the Miller-Payne grading system classified from grade V to I, complete pathologic response, loss of more than 90% of tumor cells, reduced 30% and 90% of tumor cells, lost less than 30% of tumor cells, and had no reduction in cellularity and no change malignant cells respectively

**Results:** In the pathologic responses, 70.8% of patients with impaired fasting glucose levels were grade 1 non-reduction with NAC. Disease free-survival was shorter in the group that had impaired fasting glucose than in the group that had normal fasting plasma glucose (FPG) (p=0.031). In univariate analysis clinical stage 3 (p <0.001), postmenopausal status (p=0.037), human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) negativity (p<0.001), estrogen receptor (ER) positivity (p <0.001), progesterone receptor (PR) positivity (p <0.001) rate were higher in grade 1 unresponsive patients compared to patients with pathological response grade 2, grade 3 and grade 4. In multivariate analysis showed that fasting plasma glucose, clinical stage, HER-2 status, and ER status were independent predictor factors for pathological complete response (pCR). BMI had no impact on pCR. Our trial showed that the ratio of pCR in patients with impaired fasting glucose was 2.5 times lower than that in patients who had normal FPG levels [HR: 2.5, 95%CI 1.08-5.92, p = 0.03].

**Conclusion:** Fasting plasma glucose significantly impacted both pCR and recurrence.

**Keywords:** Blood glucose; breast cancer; neoadjuvant therapy

## Öz

**Amaç:** Obezite, meme kanseri gelişiminde etkili olabilen değiştirilebilir bir risk faktörüdür. Bozulmuş açlık glikozu ise metabolik sendromun bir bileşenidir ve diyabet gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Metabolik sendromun bu iki ana bileşeninin meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi (NAK) yanıtı üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

**Yöntemler:** Ocak 2016'dan Ocak 2022'ye kadar NAK alan 161 meme kanseri hastasını geriye dönük olarak inceledik. Açlık plazma glukoz (APG) seviyeleri en az iki kez ölçüldü ve NAK'a başlamadan önceki vücut kitle indeksleri (VKİ) kaydedildi. Bozulmuş açlık glukozu, 100 ile 125 mg/dl plazma glukoz seviyeleri olarak tanımlandı. Analizler, APG seviyelerine göre 100 mg/dl'nin altındaki ve üzerindeki veya VKİ'ye göre obez (VKİ  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) ve obez olmayan (VKİ <30 kg/m<sup>2</sup>) olacak şekilde karşılaştırılarak yapıldı. NAK yanıtları Miller-Payne derecelendirme sistemine göre, grade 1 yanıtızsız, grade 2 %30'dan az, grade 3 %30 ile %90 arası, grade 4 %90'dan fazla yanıt ve grade 5 patolojik tam yanıt (pTY) olacak şekilde sınıflandırıldı.

**Bulgular:** Bozulmuş açlık glukoz düzeyleri olan hastaların NAK sonrası patolojik yanıtlarının %70.8'i, grade 1 yanıtızsız grubundaydı. Bozulmuş açlık glukozu olan hastalarda, hastaliksız sağ-kalim, normal APG'si olan hastalara göre daha kısaydı (p=0.031). Tek değişkenli analizde, klinik evrenin 3 olması (p<0,001), postmenopozal durum (p=0,037), HER-2 negatifliği (p<0,001), östrojen reseptör (ER) pozitifliği (p<0,001), progesteron reseptör (PR) pozitifliği (p<0,001) patolojik yanıtlara göre grade 1 yanıt vermeyen grupta, grade 2, grade 3 ve grade 4 olan hastalara kıyasla daha yüksekti. Çok değişkenli analizde APG, klinik evre, HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2) durumu ve ER durumu, patolojik tam yanıt için bağımsız öngörücü faktörler olarak bulundu. VKİ'nin pTY üzerinde etkisi gösterilemedi. Çalışmamız, bozulmuş açlık glukozu olan hastalarda pTY oranının, normal APG seviyelerine sahip hastalardakinden 2.5 kat daha düşük olduğunu gösterdi [HR: 2.5, %95 CI 1.08-5.92, p=0.03].

**Sonuç:** Açlık plazma glukozunun hem pTY hem de nüks üzerinde istatistiksel anlamlı bir etkisi bulunmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Kan şekeri; meme kanseri; neoadjuvan tedavi

Ozgecan Dulgar<sup>1</sup>, Seval Ay<sup>1</sup>,  
Mahmut Gumus<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Division of Oncology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, İstanbul Medeniyet University

Received/Geliş : 24.06.2022

Accepted/Kabul: 14.10.2022

DOI: 10.21673/anadoluklin.1135546

Corresponding author/Yazışma yazarı  
Özgecan Dülğar

İstanbul Medeniyet University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Oncology, İstanbul, Türkiye  
E-mail: ozgecandr@gmail.com

## ORCID

Ozgecan Dulgar: 0000-0002-0678-4024

Seval Ay: 0000-0002-7555-2657

Mahmut Gumus: 0000-0003-3550-9993

## INTRODUCTION

In postmenopausal women, obesity is a well-known modifiable risk factor for breast cancer. A high body mass index in premenopausal and postmenopausal women increases breast cancer mortality risk (1). An epidemiologic study showed that high fasting insulin levels are related to increased breast cancer recurrence rate (2). Regulation of fasting plasma glucose is important for treatment response. A retrospective cohort study in patients who were diagnosed with breast cancer and received neoadjuvant chemotherapy (NAC) from M. D. Anderson Cancer Center suggested that patients with diabetes mellitus administering metformin and NAC have a higher pathological complete response (pCR) rate than diabetics not using metformin. (3). This study shows whether the factor that increases the pCR rates is blood sugar level or the effect of metformin is controversial. Impaired fasting glucose and obesity are two major components of metabolic syndrome and significant risk for diabetes. We planned to investigate the effects of body mass index and fasting plasma glucose on early chemotherapy responses. High blood glucose levels and obesity may reduce pathological responses after NAC. Therefore, we compared fasting plasma glucose and BMI at diagnosis with pathological responses of patients receiving NAC.

## METHODS

### Patients

Retrospectively, we searched for study participants who had known fasting plasma glucose, weight, and height before chemotherapy initiation if they were age 18, had histologically confirmed Stage II or III breast cancer, and were scheduled for neoadjuvant chemotherapy from January 2016 to January 2022. BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) was calculated as weight divided by the square of height ( $\text{m}^2$ ), and patients were divided into two groups obese ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ), and non-obese (normal/overweight ( $\text{BMI} < 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ )). Fasting plasma glucose levels were measured at least two times and the lower level was recorded. Impaired fasting glucose is defined as plasma glucose levels of 100 to 125 mg per dL (4), so analyses were compared into two groups according to FPG levels of more than 100 mg/dl or less than 100mg/dl.

Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), and Hormone receptors were tested accord-

ing to the ASCO/CAP guideline recommendations. Immunohistochemistry (IHC) test results of more than 1% for Estrogen receptor (ER), and progesterone receptor (PR) were accepted as ER and/or PR-positive (5). IHC results also defined HER2 were 3+ positive, 2+ suspected, and 1+ negative. Fluorescence in situ hybridization testing was performed when the results were 2+ with the IHC test (6).

The pathologic response was evaluated, and patients were divided into five groups according to the Miller-Payne grading system classified from grade V to I, complete pathologic response, loss of more than 90% of tumor cells, reduced 30% and 90% of tumor cells, lost less than 30% of tumor cells, and had no reduction in cellularity and no change malignant cells respectively (7). İstanbul Medeniyet University, Goztepe Research, and Training Hospital Ethics/Institutional Review Board approved this study (date: 30.03.2022, decision no: 2022/0175).

### Statistical analysis

Retrospectively collected data for the study were enrolled and analyzed by version 20.0 of IBM SPSS Statistics (IBM Corp., Armonk, NY). The number of patients and percentage were stated for categorical variables, and the median (range) was stated for continuous variables. Comparisons of categorical variables percentages in groups were made with Pearson Chi-Square Analysis. Disease-free survival (DFS) analysis was performed according to Kaplan-Meier Method. DFS was determined as the time interval between the date of surgery of BC to the time of disease recurrence or metastasis or, to the last follow-up time if no recurrence or metastasis was recorded. The primary outcome was the effect of blood sugar control on pathologic responses and DFS. The secondary outcome was the effect of BMI on pathologic responses. Logistic regression analysis with forward selection was performed for multivariate analysis. All statistical tests were two-sided. The threshold for statistical significance was p value less than 0.05.

## RESULTS

The characteristics of the patients were summarized in Table 1. The median age was 48.5 (range 18–78 years). Median BMI was 29.3  $\text{kg}/\text{m}^2$ , 36.8% were obese (BMI

**Table 1:** Clinical and pathological characteristics of breast cancer patients

Characteristics	n	%
Median age, years	48.5	
Range	18-78	
Menopause status		
Premenopausal	67	41.6
Postmenopausal	94	58.4
BMI at diagnosis, kg/m <sup>2</sup>	29.3	
Median range	17.54 - 48.44	
BMI category	32	19.9
Normal/underweight, ≤ 25		
Overweight, 25 to 30	57	35.4
Obese, >30	72	44.7
Median FPG at diagnosis, mg/dl	100	
Range	74 - 259	
Diabetes Mellitus, n %		
Yes	21	13
No	140	87
Clinical stage		
Stage II	91	56.5
Stage III	70	43.5
Missing		
Type of surgery		
Breast conserving	63	39.1
Modified radical mastectomy	57	35.4
Simple mastectomy	41	25.5
Pathological response miller		
Payne grading		
Grade I, no response	48	29.8
Grade II, response <30%	12	7.5
Grade III, response 30%-90%	36	22.4
Grade IV, response >90%	18	11.2
Grade V, complete response	47	29.2
ER/PR status		
Both negative	47	29.2
Either positive	38	23.6
Both positive	76	42.2
HER-2 status		
Negative	114	70.8
Positive	47	29.2
Ki 67, median	30%	
Range	2 - 98%	

BMI: Body mass index, HER-2: Human epidermal growth factor receptor 2, ER: Estrogen Receptor PR: Progesterone Receptor

≥ 30 kg/m<sup>2</sup>), median fasting plasma glucose was 100 mg/dl (range 74-259 mg/dl) and 21 patients had a diagnosis of diabetes mellitus. The rate of hormone receptor-positive patients was higher either positive or negative patients in our patients with treated neoadjuvant chemotherapy (Table1).

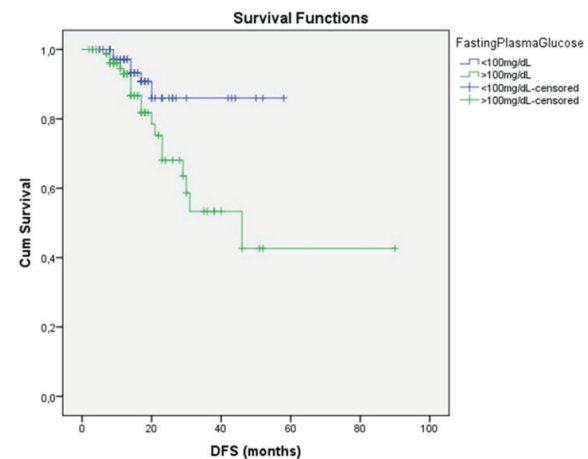
DFS was shorter in the group that had impaired fasting glucose than in the group that had normal FPG (p=0.031). The survival curve of DFS showed in Figure 1.

Patients with fasting glucose of more than 100mg/dL were diagnosed with impaired fasting glucose. 70.8% of these patients' pathologic responses were grade 1 non-reduction with NAC. In patients with FPG below 100 mg/dL, the rate of grade 1 non-responders was 29.2%. pCR rate was also higher in patients with normal FPG (63.8%) than in patients with impaired FPG (36.2%). This difference was statistically significant.

The proportion of obese patients increases from the 4th-grade group to the 1st-grade group according to the MGP score. Except for patients with pCR, pathological response rates increase statistically significantly as BMI decreases.

Clinical stage 3(p <0.001), postmenopausal status (p=0.037), HER-2 negativity (p<0.001), ER positivity (p <0.001), PR positivity (p <0.001) rate were higher in grade 1 unresponsive patients compared to patients with pathological response grade 2, grade 3 and grade 4 (Table 2).

In patients with pCR, rate of the obesity, impaired FPG, stage 3, premenopausal status, HER-2 negativity, ER positivity, and PR positivity is lower than the rate of



**Figure 1:** Fasting plasma Glucose on Disease Free Survival (DFS)

**Table 2.** The relationship between pathologic response and metabolic features of patients

		Pathologic Response					Total	p value
		Grade 1: No pathologic response	Grade 2: Minimal response <%30	Grade 3: Pathologic response %30-90	Grade 4: Near complete response >%90	Grade 5: Complete pathologic response		
		Count %	Count %	Count %	Count %	Count %	Count %	
BMI	<30	27 56.3%	5 41.7%	22 61.1%	10 55.6%	25 53.2%	89 55.3%	0.827
	≥30	21 43.8%	7 58.3%	14 38.9%	8 44.4%	22 46.8%	72 44.8%	
Fasting plasma glucose	<100 mg/dl	14 29.2%	7 53.8%	19 52.8%	10 55.6%	30 63.8%	80 49.7%	0.013
	≥100 mg/dl	34 70.8%	6 41.7%	17 47.2%	8 44.4%	17 36.2%	81 50.3%	
Clinical stage	Stage 2	18 37.5%	3 25.0%	19 52.8%	13 72.2%	38 80.9%	91 56.5%	<0.001
	Stage 3	30 62.5%	9 75%	17 47.2%	5 27.8%	9 19.1%	70 43.5%	
Menopausal status	Pre-menopausal	2 16.7%	15 39.5%	12 33.3%	9 50%	21 44.7%	67 41.6%	0.233
	Post-menopausal	10 83.3%	23 60.5%	24 66.7%	9 50%	26 55.3%	94 58.4%	
HER-2 status	Negative	47 97.9%	11 1.7%	26 72.2%	10 55.6%	20 42.6%	114 70.8%	<0.001
	Positive	1 2.1%	1 8.3%	10 27.8%	8 44.4%	27 57.4%	47 29.2%	
ER status	Negative	18 37.5%	0 0%	4 11.1%	5 27.8%	24 51.1%	51 31.7%	<0.001
	Positive	30 62.5%	12 100%	32 88.9%	13 72.2%	23 48.9%	110 68.3%	
PR status	Negative	22 46.8%	4 33.3%	15 41.7%	8 44.4%	31 66.0%	80 50%	0.110
	Positive	25 53.2%	8 66.7%	21 58.3%	10 55.6%	16 34.0%	80 50%	

BMI: Body mass index, HER-2: Human epidermal growth factor receptor 2, ER: Estrogen Receptor PR: Progesterone Receptor

patients with normal BMI, normal FPG, stage 2, HER-2 positivity, ER, and PR negativity.

In univariate analysis fasting plasma glucose, BMI, clinical stage, HER2 status, ER status, PR status, and Ki-67 had a statistically significant impact on the pCR rate. These results are summarized in Table 3. Logistic regression analysis was performed with significant variables.

Our trial showed that the ratio of pCR in patients with impaired fasting glucose was 2.5 times lower than that in patients who had normal FPG levels [HR: 2.5, 95%CI 1.08–5.92,  $p = 0.03$ ]. In addition to this clinical stage, Her2 status and ER status were independent predictor factors for pCR. The results of multivariate analysis for independent predictors were summarized in Table 4.

## DISCUSSION AND CONCLUSION

Our results showed that impaired FPG is associated with poor response to the neoadjuvant chemotherapy and normal FPG is related to improved DFS. Our study cohort included all breast cancer subtypes: triple nega-

tive, hormone receptor-positive, and HER-2 positive. Therefore, it is unclear which breast cancer subtype of fasting blood glucose influences treatment responses. Triple-negative and HER2-positive breast cancer subtypes are associated with high PCR rates and long survival in patients who achieved pCR (8). HER-2 positivity is an independent predictor factor for pCR in our study. In a trial patients with HER-2 positive locally advanced disease with low IGF-1 expression and higher pCR rate with neoadjuvant chemotherapy were associated (9). But metabolic syndrome had no impact on pCR (9). In a mice model trial showed activation in insulin/IGF1R signaling pathway in breast cancer patients and inhibition of this pathway improved paclitaxel outcomes in triple-negative breast cancer (10). In a cell, a culture trial showed that high glucose levels impacted cell-cycle genes and impaired tamoxifen responsiveness in hormone receptor (HR) positive breast cancer (11). Another trial in HR-positive breast cancer suggested clinical benefit from the treatment of everolimus-exemestane more frequently if the patient's FPG levels were below 107 mg/dL compared to



**Table 3.** Association of complete response and patients' characteristics

Characteristics	Pathologic response		Total	p value				
	Non-complete response	Pathologic complete response						
	Count	%	Count	%	Count	%		
Fasting plasma glucose	<100 mg/dl	50	43.9%	30	63.8%	80	49.7%	0.016
	≥100 mg/dl	64	56.1%	17	36.2%	81	50.3%	
BMI	<30	64	56.1%	25	53.2%	89	55.3%	0.43
	≥30	50	43.9%	22	46.8%	72	44.7%	
Clinical stage	Stage 2	53	46.5%	38	80.9%	91	56.5%	<0.001
	Stage 3	61	53.5%	9	19.1%	70	43.5%	
Menopausal status	Pre-menopausal	46	40.4%	21	44.7%	67	41.6%	0.369
	Post-menopausal	68	59.6%	26	55.3%	94	58.4%	
HER-2 status	Negative	94	82.5%	20	42.6%	114	70.8%	<0.001
	Positive	20	17.5%	27	57.4%	47	29.2%	
ER status	Negative	27	23.7%	24	51.1%	51	31.7%	0.001
	Positive	87	76.3%	23	48.9%	110	68.3%	
PR Status	Negative	49	43.4%	31	66,0%	80	50%	0.015
	Positive	64	56.6%	16	34,0%	80	50%	
Ki 67	N, Mean	105	33.4%	44	45.5%	149		0.011

BMI: Body mass index, HER-2: Human epidermal growth factor receptor 2, ER: Estrogen Receptor PR: Progesterone Receptor

**Table 4:** Multivariate logistic regression analysis of pathologic complete response

Variable	HR (hazard ratio)	95% CI	p value
Fasting plasma glucose	2.532	1.082 – 5.924	0.032
Clinical stage	4.058	1.567 – 10.512	0.004
HER-2 status	0.213	0.091 – 0.497	0.000
ER status	3.213	1.360 – 7.593	0.008

HR :Hazard Ratio, CI: confidence interval, HER-2: Human epidermal growth factor receptor 2, ER: Estrogen Receptor

higher FPG (12). On the other hand impact of BMI on the best response was not seen (12).

Tight control of plasma glucose and insulin levels may be important in patients with or without diabetes mellitus. Metformin regulates both blood glucose and insulin levels and is associated with increased pCR in diabetic breast cancer patients (3). The non-diabetic group had also a higher pCR rate compared with the non-metformin diabetic group (3) which suggests the importance of blood sugar level control. A recent mouse model study showed that a low- carbohydrate diet reduced breast cancer in female mice by reducing plasma glucose, insulin, IL-6, TNFα, and prostaglandin E2 (PGE2) (13).

In a study, insulin resistance and PR status had a statistically significant effect on PCR, but no relation-

ship was found with BMI (14). In contrast obesity, and reduced pCR rate in breast cancer had been demonstrated in another trial (15). Retrospective studies on the effect of BMI have conflicting results. A randomized clinical trial demonstrated that increased adiponectin and decreased body fat by exercise reduced the risk of breast cancer in premenopausal women (16).

Our trial suggested BMI did not affect pCR and pathologic response and FPG, clinical stage, Her 2 status, and ER status had a significant effect on the pCR rate. Impaired FPG was also an impact on recurrence and shortened DFS. Retrospective design and one center cohort is limitation of our study. We could not investigate the association between FPG and breast cancer subtypes because of the small cohort. A prospec-

tive randomized trial with a large cohort is needed to define appropriate diet and exercise, controlling FPG and their impact on pCR in breast cancer patients.

The primary outcome of our study was achieved. Fasting plasma glucose had a significant impact on both pCR and recurrence. Fasting plasma glucose, clinical stage, Her2 status, and ER status were independent predictor factors for pCR. BMI had no impact on pCR. Our trial showed that the ratio of pCR in patients with impaired fasting glucose was 2.5 times lower than in patients with normal FPG levels.

### Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declares that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

### REFERENCES

1. Chan DSM, Vieira AR, Aune D, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol.* 2014;25(10):1901-14.
2. Gallagher EJ, LeRoith D. Insulin, insulin resistance, obesity, and cancer. *Curr Diab Rep.* 2010;10(2):93-100.
3. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(20):3297-302.
4. Genuth SM, Palmer JP, Nathan DM. Classification and Diagnosis of Diabetes. In: rd, Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, et al., editors. *Diabetes in America.* Bethesda (MD)2018.
5. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(16):2784-95.
6. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2105-22.
7. Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast.* 2003;12(5):320-7.
8. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164-72.
9. Tong YW, Wang G, Wu JY, et al. Insulin-like growth factor-1, metabolic abnormalities, and pathological complete remission rate in HER2-positive breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy. *Onco Targets Ther.* 2019;12:3977-89.
10. Ireland L, Santos A, Campbell F, et al. Blockade of insulin-like growth factors increases efficacy of paclitaxel in metastatic breast cancer. *Oncogene.* 2018;37(15):2022-36.
11. Ambrosio MR, D'Esposito V, Costa V, et al. Glucose impairs tamoxifen responsiveness modulating connective tissue growth factor in breast cancer cells. *Oncotarget.* 2017;8(65):109000-17.
12. Pizzuti L, Marchetti P, Natoli C, et al. Fasting glucose and body mass index as predictors of activity in breast cancer patients treated with everolimus-exemestane: The Ever-Ext study. *Scientific Reports.* 2017;7(1):10597.
13. Elisia I, Yeung M, Wong J, et al. A low-carbohydrate diet containing soy protein and fish oil reduces breast but not prostate cancer in C3(1)/Tag mice. *Carcinogenesis.* 2022;43(2):115-25.
14. Alan O, Akin Telli T, Aktas B, et al. Is insulin resistance a predictor for complete response in breast cancer patients who underwent neoadjuvant treatment? *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):242.
15. Karatas F, Erdem GU, Sahin S, et al. Obesity is an independent prognostic factor of decreased pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast.* 2017;32:237-44.
16. Sturgeon K, Digiovanni L, Good J, et al. Exercise-induced dose-response alterations in adiponectin and leptin levels are dependent on body fat changes in women at risk for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(8):1195-200.

# An investigation of the opinions and preferences of orthodontists in Turkey regarding the use of clear aligners in orthodontic treatment: Original article



Ortodontik tedavide şeffaf plak kullanımına ilişkin Türkiye'deki ortodontistlerin görüş ve tercihlerinin incelenmesi: Orijinal araştırma

## Abstract

**Aim:** To evaluate orthodontists' perspectives on clear aligner treatment in Turkey.

**Methods:** A novel web-based survey consisting of 14 questions was developed and sent to 2027 members of the Turkish Orthodontic Society via e-mail to evaluate the reasons for why or why not they prefer clear aligners, their opinions about different brands in the market and their perspective on the future of this treatment modality. The association between demographic data and multiple choice questions was examined using Kruskal Wallis and Mann-Whitney U tests. The association between Likert-type questions and practice characteristics was analyzed using a one-way analysis of variance (ANOVA) and Turkey's post hoc tests.

**Results:** 62.7% of the 218 respondents currently treat their patients using clear aligners and 76.7% of them prefer Invisalign (Align Technology, California, USA), a clear aligner brand. The main reasons given by orthodontists to use clear aligners were 'not to lag behind in technology' and 'to have prestige in the community'. The majority of participants (83.8%) treat fewer patients with clear aligners than with fixed appliances. 70% of the surveyed orthodontists do not believe that treatment with clear aligners will completely replace treatments with fixed appliances in the near future. 28.6% of the participants stated that they do not intend to use clear aligner treatment in at least the next 1-2 years due to 'low financial income' and 'complexity of clear aligner treatments'.

**Conclusion:** The majority of the surveyed orthodontists currently use clear aligners in their practice, not because they believe clear aligners are more effective or more comfortable than braces or because they are more profitable, but rather to have prestige in the community and not to lag behind in technology. Therefore, it seems that fixed appliance treatment will maintain its place in orthodontic practice as an option for the near future.

**Keywords:** Methods; orthodontics; orthodontic appliances

## Öz

**Amaç:** Türkiye'deki ortodontistlerin şeffaf plak tedavisine bakış açılarını değerlendirmek.

**Yöntemler:** Türk Ortodonti Derneği üyelerinin şeffaf plaklar hakkındaki tercihlerini araştırmak, sektördeki farklı markalar hakkındaki görüşlerini ve bu tedavi yönteminin geleceğine bakış açılarını değerlendirmek amacıyla 14 sorudan oluşan bir web tabanlı anket geliştirilmiş ve kendilerine e-posta yoluyla gönderilmiştir.

**Bulgular:** Ankete katılanların %62,7'si şu anda hastalarını plak kullanarak tedavi ediyor ve %76,7'si 'Invisalign' (Align Technology, California, USA) plak markasını kullanmayı tercih ediyor. Ortodontistlerin plakları kullanmalarının temel nedeni, 'teknolojide geri kalmamak' ve 'toplumda prestij sahibi olmak' idi. Ankete katılan ortodontistlerin çoğu (%83,8) sabit apearelere kıyasla daha az şeffaf plak hastası tedavi ediyor. Ankete katılan ortodontistlerin büyük çoğunluğu (%70), plaklarla tedavinin yakın gelecekte sabit apearelerin yerini tamamen alacağına inanmıyor. Katılımcıların %28,6'sı 'finansal getirisinin düşük olması' ve 'plak tedavilerinin karmaşıklığı' nedeniyle önümüzdeki 1-2 yıl içinde şeffaf plak tedavisini kullanmayı düşünmediklerini belirtmiştir.

**Sonuç:** Ankete katılan ortodontistlerin çoğu, şeffaf plakları sabit apearelerden daha etkili/rahat olduğuna inandıkları veya daha karlı oldukları için değil, toplum içinde prestij sahibi olmak ve teknolojide geri kalmamak için kullandığını belirtmiştir. Bu nedenle sabit apeare tedavisinin yakın gelecekte bir seçenek olarak ortodonti pratiğindeki yerini koruyacağı düşünülmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Ortodonti; ortodontik gereçler; yöntemler

Tugba Haliloglu Ozkan<sup>1</sup>,  
Derya Dursun<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Orthodontics, Faculty of Dentistry, İstanbul Medeniyet University

<sup>2</sup> Department of Orthodontics, Faculty of Dentistry, University of Health Science

Received/Geliş : 20.11.2022

Accepted/Kabul: 20.12.2022

DOI: 10.21673/anadoluklin.1207700

Corresponding author/Yazışma yazarı  
Derya Dursun

University of Health Sciences, Faculty of Dentistry, Department of Orthodontics, İstanbul, Türkiye  
E-mail: d\_dursun83@hotmail.com

ORCID

Tuğba H. Özkan: 0000-0003-1180-8534  
Derya Dursun: 0000-0002-6592-9502

## INTRODUCTION

Although clear aligners (CA) were first introduced as tooth positioners in 1946, their use has become more common in the last 15 years through new technologies and materials widening the range of tooth movements (1,2). CAs provide an aesthetic smile with higher patient acceptance, facilitate oral hygiene, reduce the number and duration of appointments, require fewer emergency visits, and cause less pain compared to traditional fixed appliances (FA) (3,4).

In recent years, the orthodontic practice has been in transition from treatment with FAs to treatment with Cas, and more people have been seeking this treatment modality around the world (5,6). Although CAs were produced primarily to provide advantages to patients, the selection of appliances is not just the patient's decision. There is still no ideal appliance in orthodontic practice, and the differences in clinical efficacy, related comfort, and possible side effects among available options should be evaluated by both patients and orthodontists before making a choice. Prejudices gained by orthodontists from their own experiences and previous training may lead to providing patients with clear information about the advantages and disadvantages of all available treatment methods (7-11).

The choice between FAs and CAs depends on many factors for orthodontists. The digital technical equipment and the educational base required to administer the CA treatment, along with the lack of high predictability in 3D treatment plans of certain malocclusions are some of these factors concerning orthodontists. Similar to FA treatments, treatment with CAs often includes orthodontic auxiliaries such as inter arch elastics and attachments, and procedures, such as interproximal stripping (12). Clinicians must rely on their own clinical experience, expert opinions, and limited published evidence-based results to perform CAs (13-15). Another issue affecting clinicians' preferences regarding CA treatments in Turkey is that of finances. Since imported CA brands are still the leading companies in this field, the fact that their products are priced in the currency of the importing country is also of critical importance for clinicians wishing to minimize treatment costs. Although CAs provide a shorter chair time and treatment duration, the cost of production, the need for patient cooperation, and the inability to treat some complex

malocclusions appear to be major limitations of using CA by orthodontists (16,17). The fact that the current knowledge concerning CAs is based on clinical experience rather than scientific evidence causes the future of CAs and orthodontics to remain at a speculative level (18,19). Considering all these factors, it is critical to identify the affecting factors for orthodontists in leaving the FA *comfort zone* and making the transition to CAs in terms of guiding the future of the orthodontic practice. Determining these factors affecting orthodontists' perspective on this subject will have a significant effect to pave the way for future developments in orthodontic practice. To date, research investigating the perspectives of orthodontists on CAs has been conducted in different countries (20,21).

The purpose of this study was to evaluate the affecting factors why orthodontists in Turkey prefer CAs or not and their perspective on the future of this treatment modality. The Null hypothesis was that orthodontists in Turkey currently prefer conventional treatment methods significantly more than CAs due to various factors such as the current lack of evidence and individual experience with CAs.

---

## MATERIALS AND METHODS

Ethical approval of this study was obtained from the ethical committee of the University of Health Sciences Hamidiye Scientific Research (Date: 09.04.2021, Decision no: 21/295) and the study was conducted according to the Helsinki declaration ethical principles. All participants provided informed consent. On July 11, 2021, a web-based survey was emailed to 2027 members of the Turkish Orthodontic Society. A second email was sent two weeks later as a reminder to increase participation. Google Forms was used as an online surveying software to collect data for this study. A novel questionnaire was created consisting of multiple-choice questions (n:12) and 5-point Likert scale questions (n:11) (Appendix).

The questionnaire consisted of a total of 14 questions, divided into 3 sections. The first section included a brief explanation of the survey's purposes, followed by a consent statement for the participants. The second section included demographic (age, gender, city) and practice-related information. The third section evalu-

ated the main subjects related to the perception of orthodontists to CAs and evaluated the following issues:

- The status of following up-to-date developments and training on CAs by orthodontists
- If the orthodontists prefer to treat their patients using CAs or not, if so, why/why not
- Which CA brands do orthodontists prefer to use
- If they have a CA certificate or not
- Orthodontists' beliefs as to whether CA treatment is as effective and comfortable as treatment with FAs for both them and their patients.
- Orthodontists' perspective on the future of CA treatment.
- If the orthodontists have a 3D scanner in their clinics, if so, which brands do they prefer to use
- Orthodontists' perceptions on CA treatment fees in Turkey.

### Statistical analysis

Statistical Package for the Social Sciences package program for Windows version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for the statistical analysis. Statistical power analysis was used to determine the number of samples at  $\alpha=0.05$ , and the power of the test at 90%. Simple descriptive statistics were used to determine frequencies. The association between demographic data (including practice characteristics) and multiple-choice questions were examined by Kruskal Wallis and Mann-Whitney U tests when appropriate. One-way analysis of variance (ANOVA) and Tukey's post hoc tests were performed to analyze the association between Likert-type questions and practice characteristics.

## RESULTS

A total of 218 orthodontists responded to all the questions. The majority of respondents were female (64.4%), and there was a nearly equal distribution of respondents across the three age groups. 32.9% of respondents had been in orthodontic practice for 0-3 years. The demographics related to age, gender, and practice (institution and years) are summarized in Table 1. 83.3% of orthodontists follow the current developments in CAs and 65.3% of them currently receive training on CAs. The number of orthodontists

who had received training on CAs in the  $\geq 10$  years in the practice group was significantly greater than those in the '0-3 years in the practice group ( $p<0.05$ ) (Table 2). The majority of respondents (64.9%) think that the effectiveness of different brands of CAs on the market is not similar. 62.7% of respondents currently treat their patients using CAs and orthodontists in the '0-3 years in practice group prefer treatment with CAs significantly less than other groups ( $p<0.05$ ). (Table 3) 14.7% of respondents either temporarily halted providing this treatment or stopped treating patients with CAs altogether. 82.3% of respondents reported that the main reason for providing CA treatments in their clinical practice was 'not to lag in technology'. As a second reason, 67.1% stated that they believe CAs provide a more comfortable treatment than FAs (Table 4). The majority of orthodontists (76.7%) prefer using the 'Invisalign (Align Technology, California, USA)' CA brand, and 29.8% of them prefer 'Orthero'. In addition, % 27.7 of the respondents think that 'Invisalign (Align Technology, California, USA)' brand will always remain a monopoly in the CAs market. 59.7% of respondents who treat their patients using CAs are certified in this modality. The majority of orthodontists (83.8%) treat fewer patients with CAs than with FAs. 69% of orthodontists who are not currently using CAs in their clinical practice do not plan to use this treatment modality in at least the next 1-2 years and they reported 'low financial income' as the major reason for this situation. Respondents who stopped treatment (either temporarily or permanently), defined 'low efficiency of CAs' as the major reason (46.9%) (Table 5). Nearly half of the orthodontists (45.8%) believe that the use of CAs is not as comfortable for patients as is claimed by the companies. Similarly, 47.8% of respondents believe treating patients with CAs is not as comfortable for clinicians as is claimed by companies. 70.7% of orthodontists do not believe that treatment with CAs will completely replace treatments with FAs in Turkey in the near future. However, 41.5% of respondents agreed with this opinion that this may indeed happen within the next 5-10 years in Turkey. The other responses related to the perceptions of orthodontists about CAs are summarized in Table 4 and Table 5. 60% of respondents have a 3D scanner in their clinics and the majority of them (59.4%) use



**Table 1.** Demographic data of participants

Characteristics	Responses	Percent
Gender	Female	64.4%
	Male	35.6%
Age	24-30	27.8%
	30-35	32.9%
	Older than 35	39.4%
Years in practice	0-3 years	32.9%
	3-6 years	24.1%
	6-10 years	14.4%
	More than 10 years	28.7%
Institution	Orthodontist in Private Clinic	55.6%
	Orthodontist in Dental Health Hospital	1.9%
	Orthodontic residents in University	25.9%
	Lecturer/ Instructor in University	16.7%

**Table 2.** The percentages of responses to question 3 and 14 and statistical differences between groups

Years in practice	I am currently receiving training on clear aligner treatments		.....of patients refer to my clinic seeking clear aligners as their orthodontic treatment	
		<i>p</i> value		<i>p</i> value
0-3	1.722 <sup>bcd</sup>	0.045*	1.945 <sup>c</sup>	0.009*
3-6	3.530 <sup>b</sup>		2.435	
6-10	4.128 <sup>c</sup>		2.345	
≥10	3.913 <sup>d</sup>		4.212 <sup>c</sup>	

\*Same superscripts indicate a statistical significance.

\* $p < 0.05$  is indicated as statistically significance.

\*ANOVA and Post Hoc Tukey tests were performed.

**Table 3.** The percentages of responses to question 4 and statistical differences between groups

Years in practice	Do you currently treat your patients using any brand of clear aligners?			
	Yes	No	Halted	<i>p</i> value
0-3 <sup>a</sup>	35.2%	63.4%	1.4%	0.011*
3-6	17.3%	71.2%	11.5%	
6-10	16.1%	74.2%	9.7%	
≥10 <sup>a</sup>	16.1%	79%	4.8%	

\*Same superscripts indicate a statistical significance.

\* $p < 0.05$  is indicated as statistically significance.

\*Kruskall Wallis and Mann Whitney-U tests were performed.

the iTero (Align Technology, California, USA) brand. 56% of respondents stated that 0-10% of their patients refer to their clinic seeking CAs for their treatment. Patients request CA treatment from orthodontists in the '≥10 years in practice group more than those in the '0-3 years in practice group ( $p < 0.05$ ).

## DISCUSSION AND CONCLUSION

The current study investigated the factors that influence whether or not orthodontists prefer CAs and

their outlook on the future of this treatment modality. The majority of practitioners in the 0-3 years group have consisted of orthodontic residents. While it was expected that younger clinicians would be more interested in using CAs, our results presented that they prefer receiving less training on CAs and prefer this treatment method less than their older counterparts. They also find the cost of CA treatments for patients higher than their older counterparts. In contrast, Hussain et al. reported that the youngest generation is more likely to use the latest technology in their practice (20).

**Table 4.** Responses related to the beliefs of orthodontists' on CA treatment

Characteristics	Responses				
	Strongly disagree	Somewhat disagree	Neutral	Somewhat agree	Strongly agree
I think that effectiveness of different CA brands in the market is similar	26.7%	38.2%	14.7%	16.1%	4.1%
I believe that the use of CAs is as comfortable for patients as it is claimed by the companies	5.1%	17.5%	23%	43.3%	11.1%
I believe treating patients with CAs is as comfortable for clinicians as it is claimed by companies	4.1%	21.7%	21.7%	44.7%	7.8%
I believe that treatment with CAs will completely replace treatments with fixed appliances in --- in the near future	13.8%	45.6%	16.1%	20.7%	3.7%
I believe that treatment with CAs is more efficient than treatment with fixed appliances	14.7%	45.2%	27.2%	8.8%	4.1%
I believe it is hard to learn administering CA treatment	12.9%	47%	17.1%	18.4%	4.6%
I think that 'Invisalign' brand will always remain a monopoly in the CAs market	13.8%	39.2%	19.4%	24%	3.7%
I think the cost of treatment with CAs is too high for patients in ----	0.9%	3.7%	7.4%	45.6%	42.4%
I believe that administering CA treatment will become simpler for orthodontists in the near future.	0.5%	2.8%	12.4%	60.4%	24%

CA: Clear Aligner

Although several different CA systems are currently available in orthodontic practice, consistent differences can be observed between different brands (16,22). The fact that 76% of the participants preferred a particular brand (Invisalign; Align Technology, California, USA) for CA treatments supports their thoughts that they do not find the various CA brands in the market equally effective. It is important to keep in mind that many factors influence the success of tooth movement with CAs, including the shape and location of the attachment, the material and thickness of the aligner, the amount of activation in each aligner, and the techniques used to manufacture the aligners (23). The Invisalign (Align Technology, California, USA) manufacturers claim that they can provide more effective tooth movement by moving teeth 50% faster and 75% more predictability in movement by using a specifically engineered material with confidential content, 'SmartTrack™' (24). It may be a reason why one-

third of the respondents believe that the Invisalign (Align Technology, California, USA) brand will always remain a monopoly in the CA market.

The majority of participants had the view that CA treatments are not as simple as they are claimed to be. This idea may be due to some of the requirements of this treatment modality, such as an initial bonding procedure similar to FA treatments and pre-aligner treatments in certain cases. Orthodontists have to gain experience in determining the proper sequence of tooth movements, design and placement of dental attachments, and prescribing over-correction for difficult tooth movements to increase predictability in CA treatment and achieve better treatment outcomes (25, 26). In addition, refinement, adjustment at each appointment, and rebooting are all parts of this modality, and it all depends on the skill of the orthodontist as with any treatment with FAs (27). The majority of the participants believe that using CAs will become easier

**Table 5.** Responses related to the perspectives of orthodontists on CA treatment

Characteristics	Responses	
Do you currently treat your patients using CAs?	Yes	71.4%
	No	22.6%
	Temporarily halted / Stopped altogether	6%
I prefer treatment using CAs because..	It brings prestige	40.5%
	It brings more financial income	12.7%
	My patients demand CAs more	46.2%
	Not to lag behind in technology	82.3%
	CAs are more effective than fixed appliances	13.3%
	Treatment using CAs are more comfortable than fixed appliances	67.1%
	CAs are more hygienic than fixed appliances	0.6%
Not to refuse patients who request CAs	0.6%	
I do not prefer treatment using CAs because..	It brings low financial income	48.7%
	Lack of digital knowledge concerning CAs	13.7%
	Pre-aligner treatments	48.7%
	Fixed appliances will survive	30.8%
I temporarily halted providing this treatment / stopped treating patients with CAs altogether because...	Low predictability of CAs	38.5%
	CA treatment brings low financial income	28.1%
	CAs are less effective than fixed appliances	46.9%
	Treatment using CAs is less comfortable than fixed appliances for orthodontists	28.1%
	Treatment using CAs is less comfortable than fixed appliances for patients	15.6%
I have no patients who request CAs	28.1%	
I do not intend to start any CA treatment within .... years.	1-2 years	69%
	2-5 years	25.9%
	More than 5 years	5.2%
Which CA brand do you prefer to use?	Invisalign	76.7%
	Ortho	30.2%
	Clearcorrect	9.5%
	Orthomagic	3.2%
	Fabricating in my clinic	6.3%
	Fabricating somewhere boutique	12.7%
Do you have a CA certificate?	Yes	59.7%
	No	40.3%
I am currently treating .... patients using CAs compared to fixed appliances	More	6.9%
	Almost equal	7.9%
	Fewer	83.8%
	Only CA	1.4%

CA: Clear Aligner

in the near future with detailed expert support in the treatment planning process. Concordantly, the number of companies providing treatment planning support is increasing gradually in our country. However, a study demonstrated that the majority of the providers did not feel confident in using 'Invisalign; (Align Technology, California, USA)' following certification and further need support in the planning process (28).

The 'low predictability in CA treatments' seems like a major reason that deters a significant portion of orthodontists from using CAs. Charalampakis et al. superimposed predicted and achieved models over the

initial models of patients treated with CAs and stated that the achieved rotations and vertical movements were significantly different than predicted (18). Many subjects who begin CA treatment have been reported to deviate from the programmed progression of CAs and require reevaluation, midcourse correction, and/or use of FAs to achieve treatment goals (16). In addition, Izhar et al. reported that software models do not accurately reflect the patient's final occlusion at the end of active treatment (28).

Although one-third of the participants in our study stated that they do not intend to use CA treatments

for at least 1-2 years, a similar study reported that 69% of the 129 participants who do not currently use CA treatments in their practice are willing to use them in the future (29). Interestingly, the majority of participants stated that only 0-10% of patients refer to their clinics seeking CAs as their orthodontic treatment. The cost of treatment was reported as an important aspect of choosing a specific appliance option, and it was rated the most significant barrier to receiving dental services (30). The evidence suggests that patients may be willing to pay more money for appliances they deem more esthetic and being of the higher economic class was associated with choosing CAs, while being of the lower economic class was associated with choosing FAs (11,31) One study showed that patients who used CA had a significantly higher income than those treated with fixed appliances (29). In the current study, although the majority of respondents declared that they achieve a lower profit margin from CA treatments than FAs; they still prefer this treatment modality to have prestige in the community via treating patients with high economic status. On the other hand, one-third of respondents do not prefer CA treatments due to the same financial reasons. While the profit gap between CAs and FAs in the USA and European countries is much less, this gap is quite wide in our country due to the dollar exchange rate. Although the discount rates of CAs increase in direct proportion to the number of patients treated with the help of several titles (gold, platinum member, etc.) promised by the companies, it is obvious that CAs will not be a more profitable choice for orthodontists in the near future. We think that financial issues are quite distinctive factors, especially for countries in the Middle East; hence CAs may remain as a treatment method for only a 'certain patient audience', at least for a certain period in these countries.

Due to the 'low efficiency of CAs', some of the participants stopped providing CA treatment temporarily or permanently. This issue - its apparent lack of efficiency while treating certain malocclusions - is known as one of the main limitations of CA treatment. Various types of tooth movements including buccolingual inclination (torque), interocclusal sagittal changes, overjet, closure of extraction spaces, occlusal contacts, and expansion have been argued to be less efficient

with CAs than with traditional FAs (32). CA has been reported to be a suitable alternative for mild to moderate malocclusions in non-growing patients that do not require extraction but still do not provide the same efficacy as FAs for the aforementioned orthodontic movement types (33,34). In addition, patient adherence is also essential for the success of CAs; nonadherence can result in poor outcomes, and this may affect the efficiency of the appliance (9). In a recent study, it was reported that 8% of the participants halted using CAs after a certain time of using them. In consistent with the current study, 45% of orthodontists not using CAs considered the outcomes with this type of treatment limited compared to conventional FAs. In the same study, 8% of the orthodontists reported having used CA only in the past and having no further intention to consider CA as an orthodontic treatment option in their practice (21).

The vast majority of participants currently treat more patients with FAs than they treat with CAs. Considering that all orthodontists are technically trained in the use of FAs and already have prior knowledge about this treatment method, it is obvious to think that greater familiarity and confidence in the use of these devices make this option the most preferred and perhaps most recommended by them (11). In addition, since there are currently many FA brand alternatives in Turkey, the cost of FA treatments is much lower than the cost of treatment with CAs. Consistent with our study, it has been reported in a study that the major part of orthodontists reported not using CA because of the limited orthodontic final treatment outcomes, the higher price in comparison to traditional fixed appliances, or the having less personal experience (21).

Nearly half of the participants do not believe that the use of CAs is as comfortable for both patients and orthodontists as it is claimed by the companies; this belief can be a critical barrier for orthodontists to recommend CAs to their patients. Evidence suggests that orthodontists consider factors related to the results and clinical performance of the appliance rather than factors related to comfort and quality of life during treatment while recommending appliances. Vasquez et al. reported that after the advantages and disadvantages of each treatment option were explained in detail, there was a tendency among patients of preferring FAs

to CAs. Authors have also demonstrated that patients could sacrifice their aesthetic requirements for obtaining better results (11). Current evidence once again demonstrates how important it is to examine the orthodontists' perspectives on CA treatment. One-third of participants believe that treatment with CAs will completely replace treatments with traditional FAs in Turkey in the near future. In a recent study conducted in the U.S. and Canada, half of the 480 participants (50.2%) stated that clear aligners and conventional braces will have an equal share of the orthodontic consumer market in the future and 25% of them stated conventional orthodontic treatment will always have the greater share of the orthodontic consumer market (20).

Although patients are always interested in trend treatment modalities, the long-term acceptability of CAs by patients in terms of their effectiveness, ease of use, and treatment fee cannot yet be precisely predicted. Moreover, CAs have not yet been fully studied, and their attractive features are still controversial. In addition, retention and stability studies regarding CAs remain limited in the literature. Therefore, the idea that FAs could be completely replaced with CAs may not be an accurate forecast for the near future.

As a limitation, the response rate was 10.75%. However, the respondents participated from 30 different cities in 7 different regions in Turkey. We thought that this diversity would reflect the general point of view of orthodontists in Turkey.

As a result, the Null hypothesis of this study was accepted. As we look toward the future of orthodontics, it is possible to see a revolutionary, transformational change through CAs. Hence, to practice clinically sound, evidence-based orthodontics, well-designed scientific research is strictly needed. Although conducting this study in a specific region seems as a limitation of the study, we believe that each progressive study (especially surveys testing the perception of orthodontists and patients to CAs) to be done in the field of clears is needed and will contribute to our field in this transformation process when conducted worldwide. In addition, with the contribution of similar studies, many orthodontists can decide whether it is worth stepping out of their comfort zone of fixed appliances or not. We hope that this study will be able

to give the lead to similar studies worldwide.

For orthodontists, CA treatment preference depends on many constantly changing and developing factors. However, as shown in recent conditions, it is obvious that CAs will not be the first choice for a significant number of orthodontists unless their price is reduced and their administration becomes simpler. In addition, as a specialist, the orthodontist should understand that a certain type of appliance can be an alternative for some cases and not others.

### Acknowledgements

Special thanks to Alan Newson for the professional language editing.

### Conflict-of-interest and financial disclosure

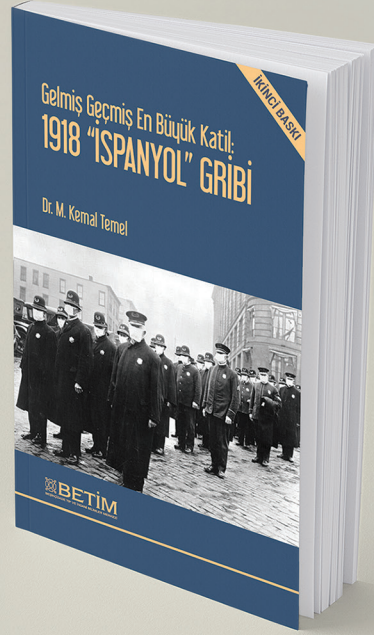
The authors declares that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study

### REFERENCES

1. Hennessy J, Al-Awadhi EA. Clear aligners generations and orthodontic tooth movement. *J Orthod.* 2016;43(1):68-76.
2. Kesling HD. The philosophy of tooth positioning appliance. *Am J Orthod.* 1945;31:297-304.
3. Zheng M, Liu R, Ni Z, Yu Z. Efficiency, effectiveness and treatment stability of clear aligners: A systematic review and meta-analysis. *Orthod Craniofac Res.* 2017;20(3):127-133.
4. Fujiyama K, Honjo T, Suzuki M, Matsuoka S, Deguchi T. Analysis of pain level in cases treated with Invisalign aligner: comparison with fixed edgewise appliance therapy. *Prog Orthod.* 2014;15(1):64.
5. Bowman SJ. Improving the predictability of clear aligners. *Semin Orthod.* 2017;23:65-75.
6. Johal A, Bondemark L. Clear aligner orthodontic treatment: Angle Society of Europe consensus viewpoint. *J Orthod.* 2021;48(3):300-4.
7. Papadimitriou A, Mousoulea S, Gkantidis N, Kloukos D. Clinical effectiveness of Invisalign® orthodontic treatment: a systematic review. *Prog Orthod.* 2018;19(1):37.
8. Reicheneder CA, Baumert U, Gedrange T, Proff P, Faltermeier A, Muessig D. Frictional properties of aesthetic brackets. *Eur J Orthod.* 2007;29(4):359-65.
9. White DW, Julien KC, Jacob H, Campbell PM, Buschang



- PH. Discomfort associated with Invisalign and traditional brackets: A randomized, prospective trial. *Angle Orthod.* 2017;87(6):801-8.
10. Ata-Ali F, Ata-Ali J, Ferrer-Molina M, Cobo T, De Carlos F, Cobo J. Adverse effects of lingual and buccal orthodontic techniques: A systematic review and meta-analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2016;149(6):820-9.
  11. Marañón-Vásquez GA, Barreto LSDC, Pithon MM, et al. Reasons influencing the preferences of prospective patients and orthodontists for different orthodontic appliances. *Korean J Orthod.* 2021;51(2):115-25.
  12. Rossini G, Parrini S, Castroflorio T, Deregiibus A, Debernardi CL. Efficacy of clear aligners in controlling orthodontic tooth movement: a systematic review. *Angle Orthod.* 2015;85(5):881-9.
  13. Barcoma E, Shroff B, Best AM, Shoff MC, Lindauer SJ. Interproximal reduction of teeth: differences in perspective between orthodontists and dentists. *Angle Orthod.* 2015;85(5):820-5.
  14. Lagravère MO, Flores-Mir C. The treatment effects of Invisalign orthodontic aligners: a systematic review. *J Am Dent Assoc.* 2005;136(12):1724-9.
  15. Javidi H, Graham E. Clear aligners for orthodontic treatment?. *Evid Based Dent.* 2015;16(4):111.
  16. Ponitz RJ. Invisible retainers. *Am J Orthod.* 1971;59(3):266-72.
  17. Charalampakis O, Iliadi A, Ueno H, Oliver DR, Kim KB. Accuracy of clear aligners: A retrospective study of patients who needed refinement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2018;154(1):47-54.
  18. Kravitz ND, Kusnoto B, BeGole E, Obrez A, Agran B. How well does Invisalign work? A prospective clinical study evaluating the efficacy of tooth movement with Invisalign. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009;135(1):27-35.
  19. Jindal P, Juneja M, Siena FL, Bajaj D, Breedon P. Mechanical and geometric properties of thermoformed and 3D printed clear dental aligners. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2019;156(5):694-701.
  20. Hussain SR, Jiang SS, Bosio JA. Generational perspectives of orthodontists in the U.S. and Canada: A survey study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2022;162(6):824-8.
  21. d'Apuzzo F, Perillo L, Carrico CK, et al. Clear aligner treatment: different perspectives between orthodontists and general dentists. *Prog Orthod.* 2019;20(1):10.
  22. Tepedino M, Paoloni V, Cozza P, Chimenti C. Movement of anterior teeth using clear aligners: a three-dimensional, retrospective evaluation. *Prog Orthod.* 2018;19(1):9.
  23. SmartTrack Aligner Material. Available from: <http://pro-vider.invisalign.com/smarttrack>. Accessed on 10 May 2016.
  24. Grünheid T, Loh C, Larson BE. How accurate is Invisalign in nonextraction cases? Are predicted tooth positions achieved?. *Angle Orthod.* 2017;87(6):809-15.
  25. Boyd RL. Esthetic orthodontic treatment using the invisalign appliance for moderate to complex malocclusions. *J Dent Educ.* 2008;72(8):948-67.
  26. Mehta S, Mehta F. Aligners: The rapidly growing trend in orthodontics around the world. *Indian J Basic Appl Med Res.* 2014;402-9.
  27. Best AD, Shroff B, Carrico CK, Lindauer SJ. Treatment management between orthodontists and general practitioners performing clear aligner therapy. *Angle Orthod.* 2017;87(3):432-9.
  28. Izhar A, Singh G, Goyal V, Singh R, Gupta N, Pahuja P. Comparative Assessment of Clinical and Predicted Treatment Outcomes of Clear Aligner Treatment: An in Vivo Study. *Turk J Orthod.* 2019;32(4):229-35.
  29. Mueller CD, Schur CL, Paramore LC. Access to dental care in the United States. *J Am Dent Assoc.* 1998;129(4):229-35.
  30. Rosvall MD, Fields HW, Ziuchkovski J, Rosenstiel SF, Johnston WM. Attractiveness, acceptability, and value of orthodontic appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009;135(3):276.e1-277.
  31. Miller KB, McGorray SP, Womack R, et al. A comparison of treatment impacts between Invisalign aligner and fixed appliance therapy during the first week of treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007;131(3):302.e1-302.e3029.
  32. Robertson L, Kaur H, Fagundes NCF, Romanyk D, Major P, Flores Mir C. Effectiveness of clear aligner therapy for orthodontic treatment: A systematic review. *Orthod Craniofac Res.* 2020;23(2):133-42.
  33. Pavoni C, Lione R, Laganà G, Cozza P. Self-ligating versus Invisalign: analysis of dento-alveolar effects. *Ann Stomatol (Roma).* 2011;2(1-2):23-7.
  34. Hansen V, Liu SS, Schrader SM, Dean JA, Stewart KT. Personality traits as a potential predictor of willingness to undergo various orthodontic treatments. *Angle Orthod.* 2013;83(5):899-905.



# Gelmiş Geçmiş En Büyük Katil: 1918 "İSPANYOL" GRIBİ

İKİNCİ BASKI

Dr. M. Kemal Temel

Grip, her yıl olağan bölgesel grip salgınları sırasında dünya genelinde yaklaşık 500.000 ölüme yol açmasına karşın, yaşlılar ve kronik hastalar gibi gruplar dışında genellikle hafif seyreden bir hastalık olduğundan, bugüne dek pek önemsenmemiştir. Daha seyrek görülen küresel grip salgınları, yani grip pandemileri sırasında ise, çok daha büyük kayıplar kaydedilmektedir. Kayıtlı tarihte onlarca grip pandemisi gerçekleşmiş olduğu bilinmektedir ve bunların en şiddetlisi olan 1918 "İspanyol" gribi pandemisi, bir yıldan kısa süre içinde 40 ila 100 (ortalama 50) milyon insanı ölüme götürmüştür. Üstelik en ağır seyrettiği grup, sıra dışı bir biçimde sağlıklı genç yetişkinler olmuştur. Çok sarsıcı sosyal, demografik ve ekonomik sonuçları nedeniyle 1918 "İspanyol" gribi pandemisi, sağlık otoritelerince solunum yoluyla yayılan salgınlar için olabilecek "en kötü senaryo" kabul edilegelmiştir. Sürmekte olan COVID-19 pandemisi sırasında bu kıyas ve ikaz, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından da yapılmıştır.

Yabancı dillerdeki eserlere karşın, bu yıkıcı pandemiyi ele alan Türkçe çalışmalar oldukça az sayıdadır. İlk 2015 yılında yayımlanmış olan *Gelmiş Geçmiş En Büyük Katil: 1918 "İspanyol" Gribi*, kapsamlı bir araştırmanın ardından bu konudaki başlıca bilgi ve belgeleri Türkçe literatüre kazandırmayı amaçlayan bir ilk eserdir. Kitapta pandeminin köken, neden ve sonuçlarına; morbidite, mortalite ve üç dalgalı seyrine; Birinci Dünya Savaşı ile ilişkisine; genel küresel yayılımına ve bölgesel farklılıklarına; klinik semptom ve karakteristiklerine; dünyada ve Osmanlı İmparatorluğu'nda pandemiye karşı alınan önlemlere; yabancı kaynaklardan hastalığın teşhis ve tedavisi ile ilgili bildirim, anekdot ve gözlemlere; Osmanlı basınından hastalığın semptomları, seyri, payitaht İstanbul'a gelişi, hasta istatistikleri ile ilgili haberlere ve de yerli doktorların açıklama, karşılaştırma ve otopsi bulgularına yer verilmiştir. Ayrıca, gribin de yeni koronavirüs hastalığının da solunumsal salgın hastalıklar olması paydasında, genişletilmiş ikinci baskı güncel COVID-19 pandemisi ile mukayeseler de içermektedir.

BETİM KİTAPLIĞI

# The frequency of osteoporosis in the thoracic surgery patient population: An opportunity assessment from thorax computed tomography scans



Göğüs cerrahisi hasta popülasyonunda osteoporoz sıklığı: Toraks bilgisayarlı tomografi tetkiklerinden fırsatçı değerlendirme

## Abstract

**Aim:** To investigate the frequency of osteoporosis in thoracic surgery patients and highlight the clinical significance for physicians.

**Methods:** Thoracic computed tomographies (CT) of 306 patients were examined for medullary density of the T12 vertebra. Men and women, as well as those under 70 and over 70, were compared in terms of Hounsfield units (HU). To evaluate the diagnostic performance of the age parameter in predicting osteoporosis, receiver operating characteristic (ROC) analysis, and logistic regression analysis were used. The rib cortical defects identified in this study group and their causes were explained.

**Results:** HUs of 51 subjects (or 16.7%) were less than 110 (osteoporosis); 177 people (57.8%) were higher than 160 (normal). HU values ranged from 111 to 159 (borderline) for 78 individuals (25.5%). There was no significant difference between males and females. It was discovered that the difference between the population under 70 and the population over 70 was statistically significant ( $p < 0.001$ ). For predicting osteoporosis, the age exhibited an area under the curve of 0.857 (CI 0.806-0.908). The threshold value was 57 for women and 55 for men. Osteoporosis was shown to be accurately predicted by age with a 95.7 percent accuracy rate ( $p < 0.001$ ). Six patients were determined to have rib cortical defects seen on CT scans during the evaluation for osteoporosis, and two more patients had fractures noted during surgery.

**Conclusion:** Within the 306 patients, only 57.8% had bone density within the normal range. The age parameter is valuable with high accuracy (95%) in predicting osteoporosis. The presence of osteoporosis over the age of 57 in women and over 55 in men should be evaluated and measures should be taken to protect the bones during the operation and postoperative care.

**Keywords:** Osteoporosis; thoracic surgery; tomography

## Öz

**Amaç:** Göğüs cerrahisi hastalarında osteoporoz sıklığını araştırmak ve doktorlar için klinik önemini vurgulamak.

**Yöntemler:** 306 hastanın toraks bilgisayarlı tomografileri (BT) T12 vertebra medüller yoğunluğu (Hounsfield unit-HU) açısından incelendi. Erkekler ve kadınlar; "70 yaş altı" ve "70 yaş ve üzeri" gruplar karşılaştırıldı. Yaş parametresinin osteoporozu öngörmedeki tanılabilir performansını değerlendirmek için alıcı işlem karakteristikleri (receiver operating characteristic-ROC) analizi ve lojistik regresyon analizi kullanıldı. Bu çalışma grubunda tespit edilen kosta kortikal defektleri ve nedenleri açıklandı.

**Bulgular:** 51 hastanın (veya %16,7) HU'ları 110'un altında idi (osteoporoz); 177'sinin (%57,8) 160'ın üzerindeydi (normal). 78 kişi (%25,5) için HU değerleri 111 ile 159 (sınır) arasında değişmekte idi. Erkekler ve kadınlar arasında anlamlı bir fark yoktu. 70 yaş altı nüfus ile 70 yaş üstü nüfus arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ( $p < 0,001$ ). Osteoporozu tahmin etmek için yaş, 0.857'lik bir eğri altında kalan alan (CI 0.806-0.908) sergiledi. Osteoporozun yüzde 95,7 doğruluk oranıyla ( $p < 0,001$ ) yaşa göre doğru bir şekilde öngörüldüğü gösterildi. Kadınlarda eşik değer 57, erkeklerde 55 idi. 6 kişide BT taramalarında kosta korteks defektleri görülürken 2 hastada ise ameliyat sırasında kırık meydana geldi.

**Sonuç:** Bu popülasyonun yalnızca %57,8'i normal aralıkta kemik yoğunluğuna sahipti. Yaş, osteoporozu öngörmeye yüksek doğruluk ile değerli bir parametre olabilir. Kadınlarda 57, erkeklerde 55 yaş üstü osteoporoz varlığı değerlendirilmeli, operasyon ve postoperatif bakım sırasında kemikleri korumaya yönelik önlemler alınmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Göğüs cerrahisi; osteoporoz; tomografi

Mahmut Subasi<sup>1</sup>,  
Abdulkadir Eren<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Thoracic Surgery,  
Faculty of Medicine, Istanbul  
Medipol University

<sup>2</sup> Department of Radiology,  
Faculty of Medicine, Istanbul  
Medipol University

Received/Geliş : 20.07.2022  
Accepted/Kabul: 19.10.2022

DOI: 10.21673/anadoluklin.1145900

Corresponding author/Yazışma yazarı

Mahmut Subasi

Istanbul Medipol University, Faculty of Medicine,  
Department of Thoracic Surgery, Istanbul,  
Türkiye  
E-mail: mahmutsubasi.dr@gmail.com

ORCID

Mahmut Subasi: 0000-0001-6299-3413  
Abdulkadir Eren: 0000-0003-0958-6581

## INTRODUCTION

Thoracic surgery is necessary everywhere in the world to carry out morbid surgeries. A thoracic surgeon typically performs 135 operations a year in the United States and treats diseases of the lungs, trachea, esophagus, chest wall, mediastinum, and diaphragm. Patients with various racial, socioeconomic, and health insurance backgrounds are given services (1). Therefore, the significance of early diagnosis, on-site and on-time surgical care, and thorough assessment of co-existing illnesses becomes clearer.

One of the conditions that frequently affect this relatively older group is osteoporosis, which can be reliably evaluated using thoracic computed tomography, a common imaging technique in thoracic surgery. Numerous studies have been published that opportunistically evaluate osteoporosis using computed tomography (CT) scans (2-5). However, no study has examined this particular cohort, which consists of evaluation of people for thoracic surgery. This evaluation is crucial in thoracic surgery because it may require the use of complicated surgical techniques and specific operating positions that could put a strain on the bones (6,7).

This study aims to evaluate the frequency of osteoporosis in the patient population evaluated by the thoracic surgery clinic as the primary outcome and to emphasize the clinical and practical effects of this situation for thoracic surgeons and radiologists as a secondary outcome.

---

## MATERIAL AND METHODS

The non-interventional clinical research ethics committee at our university approved the study (Date: 06.07.2022, Decision no: 605). Due to the design being a retrospective observational study, informed consent was not obtained.

### Patients

Between August 2014 and July 2022, 3311 patients who were referred from the Thoracic Surgery Clinic to the Radiology Department were examined. We identified 449 patients who had chest CT scans obtained at our hospital (n=130), vertebral fracture (n=1), vertebral tumors or metastases (n=3), and spinal instrumentation (n=2), and 7 pediatric patients under the

age of 18 were excluded. A total of 306 patients (108 males, 35.3%; 198 females, 64.7%) were evaluated for medullary density from the T12 vertebral corpus. CT indications, performed surgery or interventions, concomitant pathologies (metabolic, endocrine, and others), and body mass indexes (BMI<18.50 kg/m<sup>2</sup>=underweight; 18.50–24.99 kg/m<sup>2</sup>=normal; 25.00–29.99 kg/m<sup>2</sup>= overweight; ≥30.00 kg/m<sup>2</sup>=obese) were recorded. We described the rib cortex defects detected in this study group and their causes.

### Computed tomography protocol

During the patient's admission, all thorax CT scans were performed using a Philips Brilliance Big Bore 16-slice scanner while the patient was lying supine. The collimation was 16x0.625 mm, the field of view (FOV) was 360 mm, and the section thickness was 1.0 mm. The scan took about 10 seconds to complete. The lungs were scanned in one breath-hold, from the level of the apices of the lungs down to the diaphragmatic level.

### Image analysis

Using a commercially available picture archiving and communication system (Centricity, RIS, GE Healthcare), CT scans were retrospectively examined. Firstly, the mid-vertebral body was located in the sagittal plane, and then the CT attenuation of the T12 vertebra was measured in Hounsfield units (HU) by inserting an oval region of interest (ROI) within a transverse section of the vertebral medulla. While eliminating cortical surfaces and vertebrobasilar structures, ROIs were generated as large as possible (4). It was regarded as normal if HU was greater than 160. Osteoporosis was considered to exist below 110.

### Statistical analysis

We found that a sample size of at least 196 patients was required to achieve statistical significance with a power of 95% and a significance level of 0.05 based on power analysis. Statistical Package for the Social Sciences package program, version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for the statistical analysis. Categorical data are reported as counts and percentages, while continuous variables are shown as the mean and standard deviation. The one-sample Kolmogorov-Smirnov test was used to

verify the data's distribution. Log transformation was applied when a normal distribution could not be established. Descriptive statistics were applied. We statistically compared the T12 vertebral HU between men and women categories. Additionally, we compared the age groups under and over 70 years old " in terms of T12 vertebral HU since the risk of fracture increases significantly after the age of 70. Using ROC analysis and logistic regression analysis, we assessed the diagnostic performance of the age parameter in predicting osteoporosis. All analyses were two-sided, and  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

For an examination of intra-observer reliability, AE repeated the measurements two weeks after measuring the HU values. The procedure was also carried out by a thoracic surgeon (MS) to assess inter-observer reliability. When taking the measurements, the two observers were unaware of the clinical data.

## RESULTS

Computed tomography indications were mediastinal pathology (n=78), parenchymal disease (n=56), chest pain (n=45), evaluation of pulmonary nodules (n=39), primary lung cancer/staging (n=35), pleural abnormalities (n=28), trauma (n=17), thoracic wall abnormalities (n=8). Performed surgeries or interventions were pleural tube insertion (n=67), mediastinoscopy (n=52), wedge resection (n=26), lobectomy (n=18), and pneumonectomy (n=7).

The most encountered comorbidities were chronic lung disease (n=56, 18.3%), hypertension (n=52, 17%), coronary artery disease (n=42, 13.7%) diabetes mellitus (n=39, 12.7%), malign neoplasm (n=35, 11.4%), and hypothyroidism (n=8, 2.6%). No significant difference was found in terms of frequency in men and women. BMIs were normal for 62.1% (n=190) of the patients, overweight for 23.9% (n=73), obese for 10.5% (n=32), and underweight for 3.5% (n=11). No significant difference was found in the groups.

The mean age and distribution were similar in female (n=198) and male (n=108) patients ( $48 \pm 18$  years in males,  $48 \pm 17$  years in females,  $p = 0.800$ ). The mean T12 vertebral HU value in males and females was not statistically different ( $178 \pm 63$ -HU in males,  $172 \pm 55$ -HU in females,  $p = 0.398$ ) (Figure 1). 51 individuals (16.7%) had a T12 HU value that was lower than 110 (osteoporosis). T12 HU of 177 individuals was greater than 160 (57.8%) (Normal). T12 HU value of 78 individuals (25.5%) ranged from 111 to 159 (Borderline).

Among individuals under the age of 70 (n=270), age ( $43 \pm 15$  years in men,  $45 \pm 15$  years in women,  $p = 0.394$ ) and mean T12 vertebral HU ( $189 \pm 60$ -HU in men,  $178 \pm 54$  HU in women,  $p = 0.141$ ) were not statistically different between male and female (Figure 2).

Age (76.5% in men, 76.4% in women,  $p = 0.946$ ) and mean T12 vertebral HU value (120.5% in men, 114.0% in women,  $p = 0.671$ ) were not statistically different between males and females among people above the age of 70 (n=36) (Figure 3).

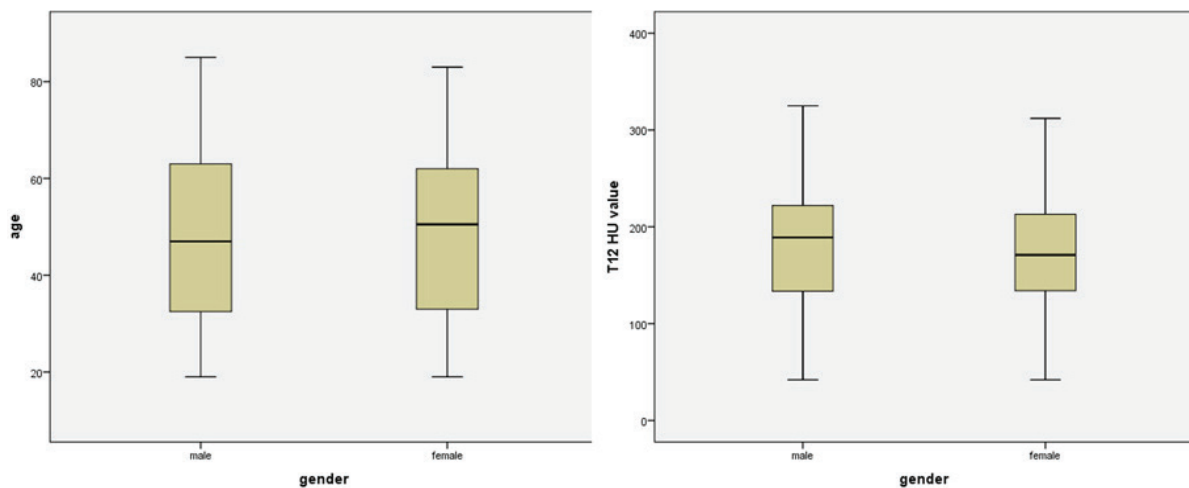


Figure 1. Age and T12 vertebra value distribution among males and females (HU: Hounsfield Unit, T12: Thoracal 12)



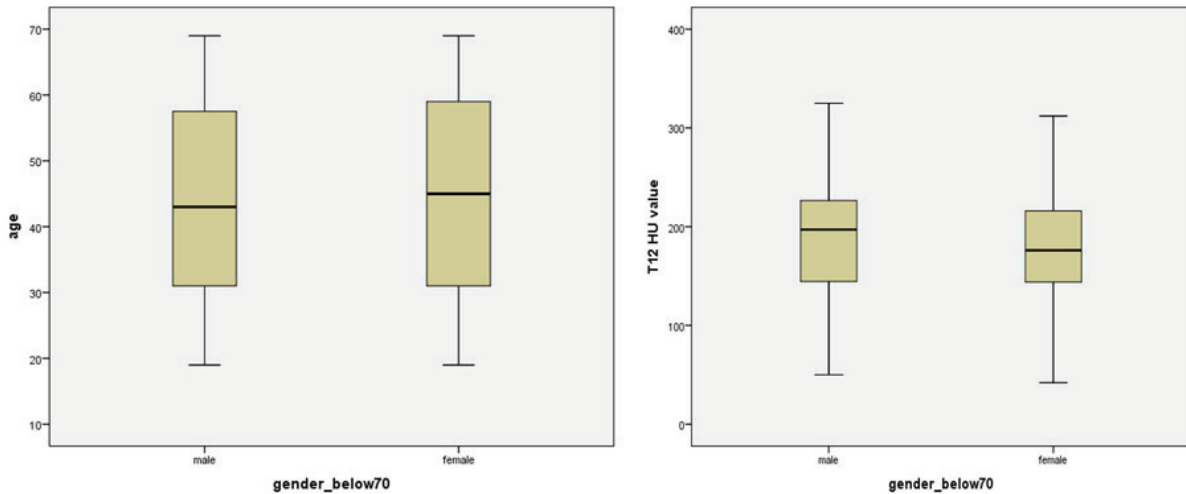


Figure 2. Under the age of 70, age and T12 vertebra value distribution among males and females (HU: Hounsfield Unit, T12: Thoracal 12)

The mean T12 vertebra HU value in patients aged 70 and older (n=36) was 117±45-HU, whereas it was 183±56-HU in individuals under 70. Statistics showed that the difference was substantial (p<0.001). For the population of men and women aged 70 and over and under the age of 70, the difference was determined to be statistically significant (p<0.001) (Figure 4).

In the overall study group, the age parameter had an AUC of 0.857 (CI 0.806-0.908) for predicting osteoporosis (110 HU and below). In terms of predicting osteoporosis, age had an AUC of 0.836 (CI 0.742-0.930) in males and 0.868 (CI 0.811-0.926) in women. Age 58 can differentiate osteoporosis with 86% sensitivity and 74% specificity for the entire study population. 55 years of age showed a 91 percent sensitivity and a 71

percent specificity for men. In order to predict osteoporosis in women, a threshold of 57 years old showed an 87 percent sensitivity and 70 percent specificity (Figure 5).

Only the age variable was found to be significant in the logistic regression analysis, in which the independent variables of age and gender were examined in predicting the presence of osteoporosis. Age was shown to have an accuracy of 95.7 percent in determining the occurrence of osteoporosis (p<0.001).

Six patients in this study group had ribs where thorax CT studies revealed loss of cortical integrity: (1) A 64-year-old male patient with osteoporosis had multiple rib excisions (T12 vertebra HU = 95). (2) Multiple rib resections were carried out on two male patients

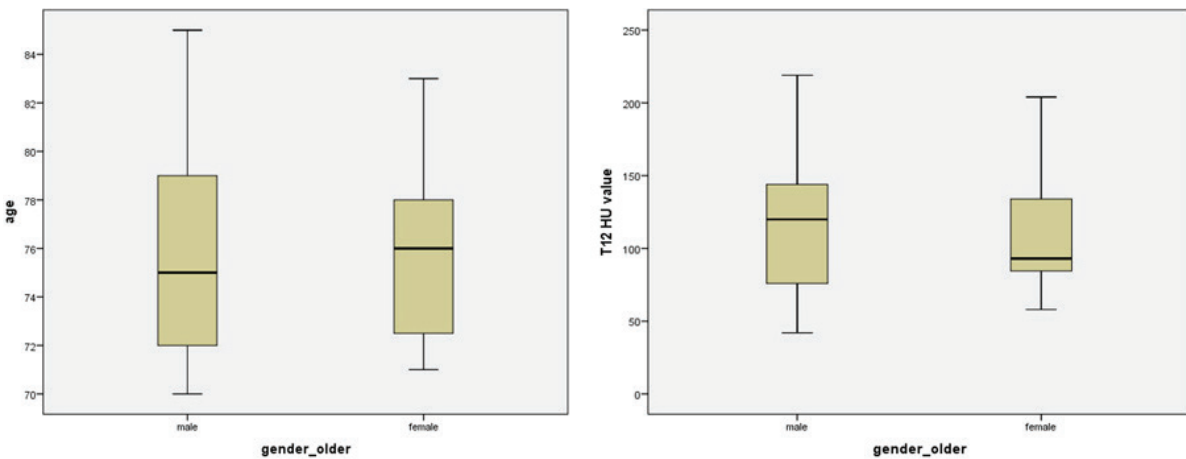
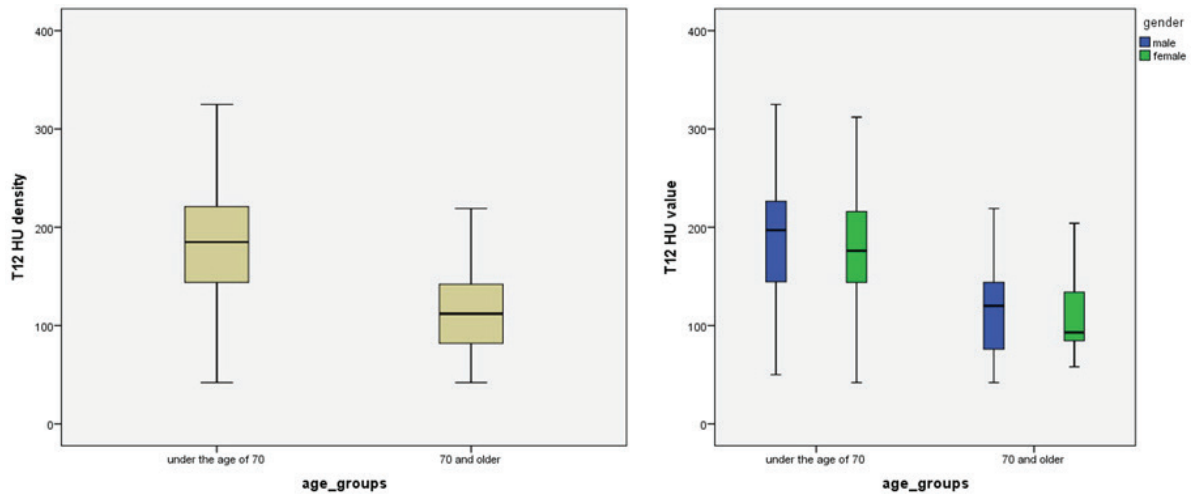
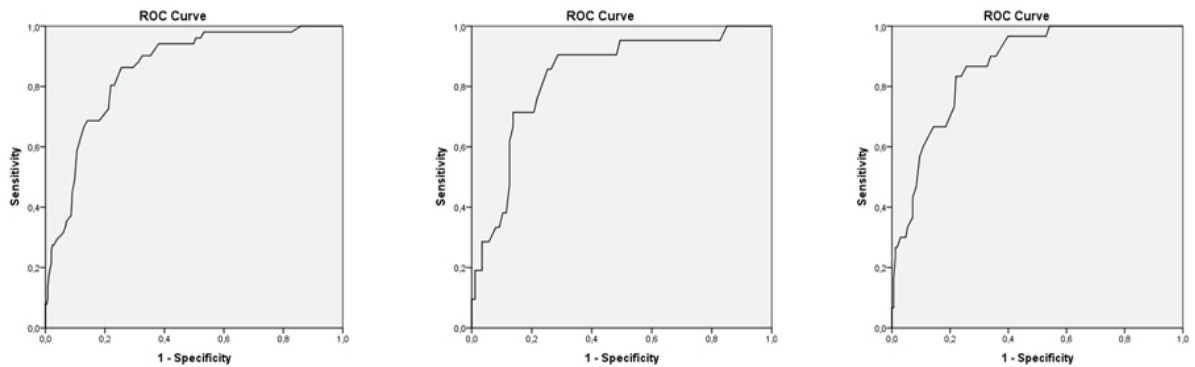


Figure 3. Above the age of 70, age and T12 vertebra value distribution among males and females (HU: Hounsfield Unit, T12: Thoracal 12)



**Figure 4.** For the whole study population, men and women aged 70 and over and under the age of 70, the differences in T12 HU density are statistically significant (HU: Hounsfield Unit, T12: Thoracal 12)



**Figure 5.** ROC analysis results for the whole study population, men and women in terms of age (ROC: receiver operating characteristic)

with normal bone density (T12 vertebra HU; 170 and 176, respectively) who were ages 31 and 59. (3) A surgical fracture occurred in a second 63-year-old male patient with borderline bone density (T12 vertebra HU=141). (4) Multiple rib fractures were present in a 20-year-old patient with normal bone density (T12 vertebra HU=213) from prior trauma. (5) A 27-year-old female patient with normal bone density (T12 vertebra HU=219) experienced the loss of rib cortical integrity and fixation materials. In addition to these 6 patients, 2 other people who underwent surgery later in the study's population had rib fractures developed during the course of their initial surgery. This information was obtained from the surgical reports. These were two male patients, both 63 years old, with HU densities of 42 and 68, respectively.

## DISCUSSION AND CONCLUSION

In our study, we found that osteoporosis is not uncommon in this thoracic surgery patient population (16.7% osteoporosis, 25.5% borderline density) and only 57.8% had bone density within the normal range. The age parameter is a valuable parameter with high accuracy (95%) in predicting the osteoporosis status of the patients. The presence of osteoporosis should be especially evaluated over the age of 57 in women and over 55 in men and measures should be taken to protect the bones during the operation and postoperative care.

The endocrine and paracrine functions of bone, a tissue that frequently interacts with other tissues, are essential to metabolism, aging, and general health (8). The most prevalent condition affecting bones globally

is osteoporosis and it is the most common metabolic bone disease in the elderly (9,10). The condition is generally overlooked, though, which results in underdiagnoses and undertreatment (2, 5, 11). Even in our study group, patients with normal density were less than two-thirds of the study group.

Modern imaging modalities and advanced image processing have the ability to provide a thorough understanding of the pathologic changes that take place in bone tissue during osteoporosis and open the door to new imaging techniques for osteoporosis diagnosis, monitoring, and prediction (9). A decline in bone density and a worsening of the quality of bone microarchitecture are two characteristics of osteoporosis, a disorder affecting the bones. Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) is the most widely used method of disease screening (12). It provides an accurate estimate of the risk of fracture when combined with other clinical indicators (9). While covering a wide range of anatomical structures, this approach produces superpositional images. As a result, an inaccurately increased bone mineral density can be detected, and it might be challenging to anticipate the true risks to bone health (4). In contrast to DEXA, CT preferentially measures the trabecular bone mineral density and is less prone to confounding variables such as spinal degenerative changes, aortic calcification, bone size, and body mass index. Because it is typically lost more quickly than cortical density as the disease worsens, trabecular density is thought to be a more sensitive indicator of changes in overall bone strength (13, 14). Osteoporosis diagnoses are more likely to be made when density measurements are below 180-190 HU (15). On the other hand, according to a different study, utilizing screening thresholds of 160 HU and 110 HU, respectively, physicians could detect osteoporosis with greater than 90% sensitivity and specificity (16). Additionally, thresholds of 99-121 HU or 122-164.5 HU indicated no variations in sensitivity ( $p = 0.92$ ) but only minor differences in specificity (0.75 vs 0.76,  $p=0.01$ ) (3). In our study group, densities above 160 were considered normal, while those below 110 were considered osteoporosis.

The percentage of osteoporosis screening is reported to be low. Due to the costs of care and radiation exposure, DEXA is not typically performed prior

to surgeries in clinical practice (12). But before many surgeries, CT scans are acquired. As a result, osteoporosis can be assessed by using them as opportunities, as in our case such studies exist. Hounsfield units were employed to assess bone density and abdominal, pelvic, or lumbar spine CT images were utilized for opportunistic metabolic bone disease screening (4). The HU levels by CT and DEXA scores have been shown to have a strong correlation (13,15,17,18). The results of the spine CT scans may help with early osteopenia screening, osteoporosis prevention, and the avoidance of vertebral compression fractures (5). The diagnostic sensitivity and specificity of CT images for the diagnosis of osteoporosis were pooled, and a meta-analysis determined suitable threshold values to opportunistically detect osteoporosis (3). High inter-rater reliability is demonstrated by HU measurement. In conclusion, it appears that HU measurement is an appropriate method for quickly and correctly evaluating bone quality (19).

Osteoporosis may cause serious side effects during and following surgeries, including fractures and fusion failure (20). It has been demonstrated that bone density affects implant failures and complications as well (21). According to a study on iatrogenic rib fractures and the risks of death associated with them, complications from treatment—particularly cardiopulmonary resuscitation—are to blame for 80.1% of iatrogenic rib fractures (22). Additionally, during pulmonary resections, accidental rib fractures, which can happen in thoracotomy, are frequently linked to higher postoperative morbidity (6). Increased screening rates might lessen difficulties brought on by osteoporosis (12). Additionally, without additional radiation exposure or economic cost, HU measurements enable practitioners to perform preoperative osteoporosis screenings (12).

Computed tomography can be used for opportunistic osteoporosis screening to help identify individuals who should receive DEXA screening (15). The literature contains instances of this type of work. In 27 patients with chronic pancreatitis, the L1 level of CT-derived bone density was assessed, and it was discovered that CT-derived bone density predicted DEXA-based osteoporosis. To rule out osteoporosis in patients with chronic pancreatitis, the authors suggested that CT scans can be repurposed for “opportunistic

tic” screening (17). An Australian population screening for osteoporosis discovered a correlation between CT L1 attenuation and L1 DEXA T-scores. Density readings below 190 and below 180 HU, respectively, increased the likelihood of an osteoporosis diagnosis in Australian women and the entire cohort (15). The most common comorbidity in a study on the lung cancer screening group (n=775) was osteoporosis, which was found in 44.2 percent of patients and 24.8 percent of controls. The scientists reached the conclusion that CT data helped identify previously undiscovered comorbidities like osteoporosis (20). Furthermore, a cervical CT investigation demonstrated that CT scans deliver accurate results regardless of the measuring plane, age or sex, or level of degeneration (23).

There were some limitations. Our patient population consists of a respectable and also a limited number of individuals who have undergone thorough evaluations by thoracic surgeons and had un-enhanced CT scans performed in our hospital. It should be noted that it might not represent the entire clinic, though. Naturally, subjects who did not have baseline or control tests completed at our hospital were not included in this study (potential population bias). Contrast-enhanced CTs, CT examinations obtained outside our hospital, CT examinations taken in positron emission tomography, and other direct radiography examinations were not included. In addition, stratifying any metabolic, endocrine, or other disorder that may affect bone density together with gender and age is necessary in order to compare results with homogeneous groups or multiple control groups. The retrospective design and lack of a DEXA-based control examination are additional drawbacks.

Osteoporosis is a widespread disease in the world. The threshold values that can be used to spot an abnormal bone mass should therefore be understood. Radiologists should include relevant comments to their interpretation reports evaluating osteoporosis with all other disorders, particularly before surgery, in light of this circumstance. In conclusion, without increasing medical costs or radiation exposure, the HU measuring approach can provide significant information through the analysis of current CTs to detect osteoporosis among thoracic surgery patients.

### Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declares that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

### REFERENCES

1. Byrd CT, Williams KM, Backhus LM. A brief overview of thoracic surgery in the United States. *J Thorac Dis.* 2022;14(1):218-26.
2. Patil V, Reddy AD, Kale A, Vadlamudi A, Kishore JVS, Jani C. Incidental Identification of Vertebral Fragility Fractures by Chest CT in COVID-19-Infected Individuals. *Cureus.* 2022;14(5):e24867.
3. Zhu Y, Triphuridat N, Yip R, et al. Opportunistic CT screening of osteoporosis on thoracic and lumbar spine: a meta-analysis. *Clin Imaging.* 2021;80:382-90.
4. Hendrickson NR, Pickhardt PJ, Del Rio AM, Rosas HG, Anderson PA. Bone Mineral Density T-Scores Derived from CT Attenuation Numbers (Hounsfield Units): Clinical Utility and Correlation with Dual-energy X-ray Absorptiometry. *Iowa Orthop J.* 2018;38:25-31.
5. Zhang D, Wu Y, Luo S, Wang F, Li L. Characteristics of Lumbar Bone Density in Middle-Aged and Elderly Subjects: A Correlation Study between T-Scores Determined by the DEXA Scan and Hounsfield Units from CT. *J Healthc Eng.* 2021;2021:5443457.
6. Çağırıcı U, Çıkırıkçıoğlu M, Posacıoğlu H, Atay Y, Yağdı T, Bilkay Ö. Iatrogenic Fracture of The Ribs During Thoracotomy. *TJTES.* 2000;6(2):134-7.
7. Coffey MR, Bachman KC, Ho VP, et al. Iatrogenic rib fractures and the associated risks of mortality. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2022;48(1):231-41.
8. Aparisi Gómez MP, Ayuso Benavent C, Simoni P, Aparisi F, Guglielmi G, Bazzocchi A. Fat and bone: the multiperspective analysis of a close relationship. *Quant Imaging Med Surg.* 2020;10(8):1614-35.
9. Martel D, Monga A, Chang G. Osteoporosis Imaging. *Radiol Clin North Am.* 2022;60(4):537-45.
10. Kling JM, Clarke BL, Sandhu NP. Osteoporosis prevention, screening, and treatment: a review. *J Womens Health (Larchmt).* 2014;23(7):563-72.
11. Dündar I, Özkaçmaz S, Durmaz F, et al. Detection of incidental findings on chest CT scans in patients with suspected COVID-19 pneumonia. *Eastern J Med.* 2021; 26(4): 566-74.
12. Jiang YW, Xu XJ, Wang R, Chen CM. Radiomics analysis based on lumbar spine CT to detect osteoporosis. *Eur Radiol.* 2022 30:1-8.

13. Pan Y, Shi D, Wang H, et al. Automatic opportunistic osteoporosis screening using low-dose chest computed tomography scans obtained for lung cancer screening. *Eur Radiol.* 2020;30(7):4107-16.
14. Cheon H, Choi W, Lee Y, et al. Assessment of trabecular bone mineral density using quantitative computed tomography in normal cats. *J Vet Med Sci.* 2012;74(11):1461-7.
15. Abbouchie H, Raju N, Lamanna A, Chiang C, Kutaiba N. Screening for osteoporosis using L1 vertebral density on abdominal CT in an Australian population. *Clin Radiol.* 2022;77(7):e540-8.
16. Pickhardt PJ, Pooler BD, Lauder T, del Rio AM, Bruce RJ, Binkley N. Opportunistic screening for osteoporosis using abdominal computed tomography scans obtained for other indications. *Ann Intern Med.* 2013;158(8):588-95.
17. McNabb-Baltar J, Manickavasagan HR, Conwell DL, et al. A Pilot Study to Assess Opportunistic Use of CT-Scan for Osteoporosis Screening in Chronic Pancreatitis. *Front Physiol.* 2022;13:866945.
18. Li N, Li XM, Xu L, Sun WJ, Cheng XG, Tian W. Comparison of QCT and DXA: Osteoporosis Detection Rates in Postmenopausal Women. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:895474.
19. Ullrich BW, Schwarz F, McLean AL, et al. Inter-Rater Reliability of Hounsfield Units as a Measure of Bone Density: Applications in the Treatment of Thoracolumbar Fractures. *World Neurosurg.* 2022;158:e711-6.
20. Krishnaraj A, Barrett S, Bregman-Amitai O, et al. Simulating Dual-Energy X-Ray Absorptiometry in CT Using Deep-Learning Segmentation Cascade. *J Am Coll Radiol.* 2019;16(10):1473-9.
21. Krenzlin H, Schmidt L, Jankovic D, et al. Impact of Sarcopenia and Bone Mineral Density on Implant Failure after Dorsal Instrumentation in Patients with Osteoporotic Vertebral Fractures. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(6):748.
22. de Mattos JN, Santiago Escovar CE, Zereu M, et al. Computed tomography on lung cancer screening is useful for adjuvant comorbidity diagnosis in developing countries. *ERJ Open Res.* 2022;8(2):00061-2022.
23. Han K, You ST, Lee HJ, Kim IS, Hong JT, Sung JH. Hounsfield unit measurement method and related factors that most appropriately reflect bone mineral density on cervical spine computed tomography. *Skeletal Radiol.* 2022;51(10):1987-93.



# Kornea nakli konusunda YouTube videoları ne kadar güvenilir bilgi sağlıyor?



To what extent are YouTube videos reliable for corneal transplantation information?

## Öz

**Amaç:** YouTube üzerinden yayınlanan videolarda kornea nakli hakkında verilen bilgilerin ne denli güvenilir olduğunu değerlendirmek.

**Yöntemler:** YouTube üzerinden video arama motoruna "kornea nakli" yazıldıktan sonra ekranda beliren ilk 100 video 04.03.2022 tarihinde listelenmiştir. Yükleme tarihi, yayın süresi, toplam izlenme sayısı, günlük izlenme oranı, video kaynağı ve süresi (saniye), beğeni ve yorum sayısı kaydedilen parametrelerdir. İki oftalmolog, videoları Journal of the American Medical Association (JAMA), Quality Criteria for Consumer Health Information (DISCERN), Global Quality (GQ) endekslerini kullanarak körü körüne ve bağımsız olarak değerlendirdi ve puanladı.

**Bulgular:** Videoların kaynağı değerlendirildiğinde, 10 videonun göz hastalıkları uzmanı tarafından yüklendiği, 35 videonun televizyon programından belli bir bölüm içerdiği, 14 videonun herhangi bir sağlık kuruluşu ve 22 videonun ise diğer kaynaklar tarafından yüklendiği tespit edilmiştir. Kaynağı televizyon programı olan videoların süresinin anlamlı olarak ( $p<0.05$ ) daha uzun olduğu izlenmiştir. DISCERN sınıflandırmasına göre videoların %21'i "çok zayıf", %45.7'si "zayıf", %17.3'ü "orta", %13.6'sı "iyi", %2.5'i "mükemmel" idi. DISCERN sınıflandırması ve video süresi ( $p<0.01$ ) ile video beğenisi ( $p=0.013$ ) arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Kaynaklara göre DISCERN, JAMA, GQ skorları değerlendirildiğinde anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Beğeni sayısı, görüntülenme sayısı, görüntülenme oranı ve videodaki yorum sayıları arasında yüksek korelasyon olduğu tespit edilmiştir ( $p<0.01$ ).

**Sonuç:** YouTube sağlık alanında sıkça bilgi kaynağı olarak kullanılan bir platformdur ve kornea nakli ile ilgili önemli ölçüde içerik mevcuttur. Ancak bu içeriklerin yüksek oranda çok zayıf kalitede olduğu tespit edildi. Çoğu hastanın tek bilgi kaynağı olarak YouTube'u baz alabildiği unutulmamalı bu nedenle içeriklerin yüksek kalitede, güncel ve doğru olması gerektiği göz önüne alınmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Bilgi; internet; kornea; nakil; video

## Abstract

**Aim:** To assess the reliability of corneal transplantation information in YouTube videos.

**Methods:** The first 100 videos that appeared on the screen after typing "cornea transplant" into YouTube's video search engine were listed on 04.03.2022. Upload date, broadcasting time, total views, daily view rate, video source and length (seconds), and number of likes and comments made were all recorded parameters. Two ophthalmologists evaluated and scored the videos blindly and independently using the Journal of the American Medical Association (JAMA), Quality Criteria for Consumer Health Information (DISCERN), Global Quality (GQ) indices.

**Results:** When the source of the videos was evaluated, it was determined that 10 videos were uploaded by an ophthalmologist, 35 videos included a certain episode from a television program, 14 videos were uploaded by a health institution and 22 videos were uploaded by other sources. It was observed that the duration of the videos, whose source is television programs, was significantly ( $p<0.05$ ) longer. According to the DISCERN classification, 21% of the videos are "very weak", 45.7% "poor", 17.3% "moderate", 13.6% "good", 2.5% "excellent" was. There was a significant difference between DISCERN classification and video duration ( $p<0.01$ ) and video likes ( $p=0.013$ ). According to the sources, there was no significant difference when the DISCERN, JAMA, and GQ scores were evaluated. It has been determined that there is a high correlation between the number of likes, the number of views, the rate of viewing and the number of comments on the video ( $p<0.01$ ).

**Conclusion:** YouTube is a platform that is frequently used as a source of information in the field of health and there is a significant amount of content about corneal transplantation. It has been determined that these ingredients are very weak and of poor quality at a high rate. It should not be forgotten that most patients rely on YouTube as the only source of information, so it should be considered that the content should be of high quality, up-to-date and accurate.

**Keywords:** Cornea; information; internet; transplantation; video

Seray Yörükoğlu Kayabaş<sup>1</sup>,  
İbrahim Ethem Ay<sup>1</sup>, Hamidu  
Hamisi Gobeka<sup>1</sup>, Mustafa  
Doğan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri  
Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz  
Hastalıkları Anabilim Dalı

Geliş/Received : 16.09.2022

Kabul/Accepted: 31.10.2022

DOI: 10.21673/anadoluklin.1176568

Yazışma yazarı/Corresponding author

Seray Yörükoğlu Kayabaş

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Afyonkarahisar, Türkiye  
E-posta: serayyorukoglu@gmail.com

## ORCID

Seray Y. Kayabaş: 0000-0001-6580-8674  
İbrahim Ethem Ay: 0000-0002-3468-7096  
Hamidu H. Gobeka: 0000-0002-7656-3155  
Mustafa Doğan: 0000-0001-7237-9847

## GİRİŞ

İnternet, sağlık alanında hastaların bilgi edinmesi için sık kullandığı ve oldukça popüler bir araç haline gelmiştir (1). İnternette en çok ziyaret edilen site Google, daha sonra da bir video yayınlama ve izleme sitesi olan YouTube'dur (2). 2018'de Sağlık Bilgileri Ulusal Eğilimler Anketi sonucunda, hastaların %33'ten fazlasının YouTube platformunda sağlıkla ilgili videolardan bilgi aldığı görülmüştür (3). Bu internet sitelerini bilgi kaynağı olarak kullananların önemli bir çoğunluğu internetteki bilgilerin güvenilir olmamasından endişe etmekte ve bilgilerin bir kısmının yanlış olabileceğini düşünmektedir (4). Hastaların artık ücretsiz ve kolayca bilgiye erişimini sağlayan YouTube gibi internet sitelerinde sağlıkla ilgili yayınlanan bilgilerin ne denli güvenilir olduğuna dair çeşitli çalışmalar yapılmıştır (5-6).

Kornea naklinin başarıyla sonuçlanarak modern tekniğe evrilmesi, geçtiğimiz 50 yıllık süreçte olmuştur ve keratoplasti halen güncelliğini koruyan önemli bir cerrahi prosedürdür (7). Kornea nakli ameliyatına karar verilen hastaların, operasyon ile ilgili bilgi sahibi olmak adına YouTube videolarından yararlanıyor olması, beklenen bir durumdur. Çalışmamızda, YouTube üzerinden yayınlanan videolarda kornea nakli hakkında verilen bilgilerin ne denli güvenilir olduğunu değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### Araştırma planı ve etik kurul onayı

Bu çalışma, insan ve hayvan deneyi içermemektedir. Yalnızca internet üzerinden herkese açık olan verilerle çalışma yürütülmüştür. Bu nedenle bu çalışma için etik kurul kararına gerek olmadığına dair Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır. (Tarih: 04.03.2022, Karar no: 2022/3). Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onaylanmıştır (Tarih: 04.03.2022, Karar no: 2022/3).

YouTube üzerinden video arama motoruna "kornea nakli" yazıldıktan sonra ekranda beliren ilk 100 video 04.03.2022 tarihinde listelenmiştir. Mükerrer videolar, sesi olmayan videolar ve yabancı bir dilde yayın yapan videolar çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır. Videoların yüklenme tarihi ve yüklenmesinden sonra

geçen süre, toplam görüntülenme, günlük görüntülenme oranı, videonun kaynağı (hekim, sağlık kuruluşu veya hasta), uzunluğu, alınan beğeni ve yapılan yorum sayısı gibi faktörler kayıt altına alınmıştır. Oftalmoloji alanında çalışan iki ayrı hekim tarafından (SY ve İEA) videolar Journal of the American Medical Association (JAMA), DISCERN (Quality Criteria for Consumer Health Information), Global Quality (GQ) indeksine göre değerlendirilmiş ve birbirlerinden bağımsız olarak puanlamaları yapılmıştır.

### Video skorum indeksleri

JAMA, DISCERN ve GQ indeksleri, sağlıkla ilgili videolardaki bilgi kalitesini ve güvenilirliğini değerlendirmek için kullanılan ve etkinlikleri bilimsel olarak ispatlanmış ve pek çok araştırmada kullanılmış olan ölçeklerden oluşmaktadır (8-10).

### JAMA skorum indeksi

Sağlık alanında yazılı metinleri ve videoları değerlendirmek için kullanılır. Yazarlık, kaynakça, patent hakkı ve güncellik konularında 0 veya 1 puan verilerek toplam JAMA puanı 0 ile 4 arasında olacak şekilde elde edilir.

### DISCERN skorum indeksi

Sağlık konusunda yapılan yayınların içeriğini, bilgi kalitesi ve güvenilirliğini değerlendirmek üzere DISCERN indeksi oluşturulmuştur. İlk sekiz soru bilginin güvenilirlik başta olmak üzere genel bir değerlendirmesini gerçekleştirir, diğer yedi soru tedavi ile ilgili verilen bilgileri incelemeyi amaçlar. Son soruda ise genel bir puan verilir ve toplam puana göre değerlendirme yapılır. Her bir soruya 0-5 arası puan verildikten sonra total DISCERN skoru 16-80 arasında değişen bir toplam puanla neticelenir. 63-80 arası "mükemmel", 51-62 arası "iyi", 39-50 arası "orta", 27-38 arası "zayıf", 16-26 puan arası ise "çok zayıf" olarak değerlendirilir (Tablo 1).

### GQ skorum indeksi

İnternet sitelerinde verilen bilgilerin güvenilirliğini ve kalite düzeyini ölçmek için geliştirilmiştir. İnternet sitesindeki bilgilerin eksik olup olmadığı, tüm konulara yeterince değinilip değinilmediği ve bilgilerin kaliteli olup olmadığı konusunda puanlama yapılır (Tablo 2).

## İstatistiksel analiz

Verilerin analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences package program version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik veriler frekans (yüzde), sayı ve ortalama±standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak gösterildi. Bağımsız bir değişkenin 2'den fazla grubu arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları belirlemek için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İkili karşılaştırma için Kruskal-Wallis testinin ardından Dunn-Bonferroni "post-hoc" yöntemi kullanıldı. Korelasyon analizi için Spearman testi yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Değerlendiriciler arası anlaşma, kappa katsayısı ile değerlendirildi. Sonuçlar %95 güven aralığında ve anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Mükerrer, sesi olmayan veya yabancı bir dilde yayın yapan videolar çıkarıldıktan sonra 81 video değerlendirilmeye alındı. Videoların ortalama süresi  $467 \pm 623$  (28-3590) saniye olarak tespit edildi. Ortalama görüntülenme sayısı  $4230 \pm 11040$  (20-95458), ortalama beğeni sayısı  $22 \pm 93$  (0-838) olarak belirlendi. Videoların yayında kaldığı gün sayısı araştırmanın yapıldığı tarih itibarıyla ortalama  $1623 \pm 1009$  (10-3888) gün ve günlük görüntülenme oranı ortalama  $3.7 \pm 12.4$  (0.2-110.8) olarak tespit edildi. Videolara yapılan yorum sayısı ortalama  $5.3 \pm 18.9$  (0-161) idi.

Videoların her iki araştırmacının değerlendirmesi sonucunda ortalama JAMA skoru  $1.6 \pm 0.4$  (0.5-3), ortalama toplam DISCERN puanı  $36 \pm 11$  (20-67) ve GQ skoru ortalama  $2.3 \pm 1.1$  (1-5) olarak belirlendi. DISCERN, JAMA, GQ skorları için araştırmacılar arası Cohen Kappa puanı sırasıyla 0.984, 0.781 ve 0.951 idi ve puanlama açısından yüksek oranda tekrarlanabilirlik olduğu görüldü.

Genel olarak videoların kaynağı değerlendirildiğinde, 10 videonun göz hastalıkları uzmanı tarafından yüklendiği, 35 videonun televizyon programından belli bir bölüm içerdiği, 14 videonun herhangi bir sağlık kuruluşu ve 22 videonun ise diğer kaynaklar tarafından yüklendiği tespit edilmiştir. Tablo 3'te videoların kaynağı, süresi, görüntülenme sayısı, beğeni ve yorum sayısı, yayında kaldığı gün sayısı ve günlük görüntü-

**Tablo 1.** DISCERN skorlama sistemi

1.	Hedefler açık mı?	1-5
2.	Hedefe ulaşıyor mu?	1-5
3.	Hedefle alakalı mı?	1-5
4.	Kaynaklar açık mı?	1-5
5.	Bilgilerin ne zaman üretildiği açık mı?	1-5
6.	Dengeli ve tarafsız mı?	1-5
7.	Kaynak bilgisi ayrıntılı mı?	1-5
8.	Belirsizlik alanlarına atıfta bulunan bilgiler içeriyor mu?	1-5
9.	Tedavinin işe yarama mekanizması izah ediliyor mu?	1-5
10.	Tüm tedavilerin yararları izah ediliyor mu?	1-5
11.	Tüm tedavilerin riskleri ve yan etkileri açıklanıyor mu?	1-5
12.	Tedavi uygulanmaması durumunda ne olacağı açıklanıyor mu?	1-5
13.	Tedavi seçeneklerinin genel yaşam kalitesi üzerine etkileri açıklanıyor mu?	1-5
14.	Birden fazla tedavi yöntemi hakkında açıklama yapılıyor mu?	1-5
15.	Verilen bilgiler ortak karar verme için yardımcı oluyor mu?	1-5
16.	Tüm soruların cevaplarını değerlendirerek yayının genel kalitesini puanlayınız.	1-5
Toplam		

DISCERN (Quality Criteria for Consumer Health Information)

**Tablo 2.** Global Quality skorlama sistemi

Hastalar için kullanışlı değil, çoğu bilgi eksik ve düşük kalitede	1
Hastalar için sınırlı kullanım, belirli bilgiler mevcut ama oldukça yetersiz	2
Hastalar için bir miktar faydalı, bazı önemli bilgiler mevcut ama yetersiz, orta kalite	3
Hastalar için yararlı, genel olarak bilgiler iyi listelenmiş ama eksikler var, iyi kalite	4
Hastalar için çok faydalı, tüm bilgiler listelenmiş ve tüm bilgiler var, çok iyi kalite	5

lenme oranı değerlerinin medyan değeri ve standart sapmaları yer almaktadır. Kaynağı televizyon programı olan videoların süresinin anlamlı olarak ( $p < 0.05$ ) daha uzun olduğu izlenmiştir. Kaynağa göre görüntülenme sayısı, beğeni sayısı, yayında kaldığı gün sayısı, görüntülenme oranı ve yorum sayısı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ayrıca kaynaklara göre DISCERN, JAMA, GQ skorları değerlendirildiğinde anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

DISCERN sınıflandırmasına göre videoların %21'i "çok zayıf", %45.7'si "zayıf", %17.3'ü "orta", %13.6'sı "iyi", %2.5'i "mükemmel" idi (Tablo 4). Buna göre DISCERN

**Tablo 3.** Videoların kaynağı, süresi, görüntülenme sayısı, beğeni ve yorum sayısı, yayında kaldığı gün sayısı ve görüntülenme oranına göre dağılımı

Video kaynağı	Video sayısı	Video süresi (saniye)	Görüntülenme sayısı	Beğeni sayısı	Yayında kaldığı gün sayısı	Günlük görüntülenme oranı	Yorum sayısı
Hekim	10	231±294	639±534	10±9	1240±1311	0.8±1.1	3.1±4.2
Televizyon programı	35	755±810	6163±159	40±14	1671±973	5.9±18.5	7.2±27.2
Sağlık kuruluşu	14	184±185	3562±5686	13±25	1710±992	2.5±4.4	6.6±14.1
Diğer	22	296±333	3214±4254	6±6	1666±958	2.3±2.8	6.6±14.1
Toplam	81	467±623 (28-3590)	4230±11040 (20-95458)	22±93 (0-838)	1623±1009 (10-3888)	3.7±12.4 (0.2-110.8)	5.3±18.9 (0-161)

**Tablo 4.** Video kaynaklarına bağlı olarak DISCERN sınıflamasına göre puan dağılımı

Video kaynağı	Çok zayıf	Zayıf	Orta	İyi	Mükemmel	p değeri
Hekim	3	3	2	1	1	0.767
Televizyon programı	8	15	5	6	1	
Sağlık kuruluşu	4	6	3	1	0	
Diğer	2	13	4	3	0	

DISCERN (Quality Criteria for Consumer Health Information)

**Tablo 5.** Videoların genel özellikleri itibarıyla DISCERN sınıflamasına göre puan dağılımı

	Çok zayıf	Zayıf	Orta	İyi	Mükemmel	p değeri
Video süresi	112±65	275±345	653±613	1237±900	1502±1027	<0.01
Görüntülenme sayısı	8475±2272	2295±3467	5294±5362	3559±4330	194±246	0.474
Beğeni sayısı	57±201	8±15	17±24	26±27	3±2	0.015
Yayında kaldığı gün sayısı	1841±1137	1604±979	1704±872	1487±1075	301±412	0.654
Günlük görüntülenme oranı	8.3±26.5	2.1±3.2	3.1±3.4	3.3±3.3	1.3±0.9	0.218
Yorum sayısı	13±39	2±4	6±9	2±2	2±2	0.042

DISCERN (Quality Criteria for Consumer Health Information)

sınıflandırması çok zayıftan mükemmel gittikçe video sürelerinin arttığı gözlemlendi. DISCERN sınıflandırması ve video süresi ( $p<0.01$ ) ile video beğenisi ( $p=0.015$ ) arasında anlamlı fark olduğu görüldü (Tablo 5).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde hastalar, hastalıkları ile ilgili daha fazla bilgi edinmek için video içerikli, çeşitli internet platformlarına sıklıkla başvurumaktadırlar. Bu platformlardan en yaygın kullanılanlardan birisi de YouTube'dur. YouTube, bireylere yönelik bilgi videoları içeren açık erişimli video paylaşım sitesi olup diğer platformlardan bilgi yayma, davranış ve tutum değiştirmede daha etkili olduğu gösterilmiştir (11). Bu nedenle YouTube'da sağlık veya hastalıkla ilgili videoların güvenilirliğinin

ve kalitesinin değerlendirilmesi önemlidir. YouTube'un oküler hastalıklar ve tedavi yöntemleri hakkında bilgi kaynağı olarak uygunluğunu değerlendiren çok sayıda çalışma mevcuttur (12-13). Çalışmamızda kornea nakli hakkındaki YouTube videolarının ne denli güvenilir olduğunu göstermeyi amaçladık. Kornea nakli uzun süreli uzman takibi gerektiren bir müdahaledir. İşlem yapılması, greft reddi ve geri dönüşü olmayan greft kaybı gibi riskleri beraberinde getirir. Bu tür hastalar bilgilendirilmiş onam sağlamak için prosedürün risklerini ve faydalarını dikkatlice düşünmelidir (14). Sınırlı konsültasyon süresinde doktordan yeterince bilgi alamadığını düşünen hastalar bilgi kaynağı olarak YouTube'u kullanabilmektedirler. Bir doktorla yüz yüze görüşmeye kıyasla YouTube'un en büyük avantajı her an ulaşılabilir olmasıdır. Bu nedenle bilgi kaynağı

olarak sıkça tercih edilmektedir. Literatürdeki birçok çalışmada hastalıklar ve tedavileri için YouTube videolarının kalite ve güvenilirliğini belirlemek için çeşitli skorlama sistemleri kullanılmıştır (15-16). Literatürde yaygın olarak kullanılan skorlama sistemleri başlıca DISCERN, JAMA ve Global Quality skorlama sistemleridir. Bu çalışmada da Kornea nakli ile ilgili bilgi kaynağı olarak kullanılabilen YouTube videolarını bu skorlama sistemleri ile değerlendirdik. Değerlendirilen videoların genel olarak medyan DISCERN, JAMA, GQ skorları sırasıyla 33.5 (zayıf kalite), 2 (zayıf kalite), 2 (zayıf kalite) idi. Daha önceki çalışmalar da ele alındığında, göz hastalıkları ile ilgili videoların düşük kalitede olduğu tespit edilmiştir. Videolar analiz edildiğinde videoların %12.3 ile en düşük oran olarak alanında uzman hekimler tarafından yüklendiği görüldü. Videoların %43.2'sinin kaynağı ise televizyon programlarıydı. Televizyon programı kaynaklı videoların süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü. Süresi uzun olan videoların ise çok yüksek anlamlılıkla DISCERN ve GQ skorlarının yüksek olduğu görüldü. Süre arttıkça konunun açıklanabilirliği ve içerik kalitesi artmaktadır. Ancak süre arttıkça hastanın ilgisini kaybedebileceği ve izlenme oranının düşebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Kaynaklara göre skorlar değerlendirildiğinde aralarında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Kornea nakli hakkında ne kadar az bilgi olduğu, tedavi sürecinin ve kornea bağışçısı olmanın önemi göz önüne alındığında özellikle akademik kurumlar, alanında uzman hekimler tarafından kalite standardı yüksek videoların paylaşılması önemlidir. Bilgi kaynağı olarak sıkça başvurulmuş bir platformda videoların büyük çoğunluğunun kalite skorlarının düşük olması hastaların yanlış-eksik bilgi edinmesine sebebiyet verebilir. Makul sürelerde yüksek kaliteli bilgiler verilmesi gerekmektedir.

YouTube'daki mevcut videolar için toplam izlenme sayısı, videonun popülerliğini gösteren en önemli parametrelerden biridir (15). Dahası günlük izlenme oranı, videoların güncelliğini ve değerini daha iyi gösteren önemli bir göstergedir. Bununla birlikte, günlük görüntüleme oranı herhangi bir kullanıcı veya ticari şirket tarafından değiştirilebilir. Bu nedenle, günlük izlenme oranları ile beğenme veya beğenmeme sayıları bu etkiler göz önünde bulundurularak dikkatlice değerlendirilmelidir (16).

Çalışmamız gözlemsel bir çalışma olmasına rağmen bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Video kalite değerlendirilmesinde kullanılan skorlama yöntemlerinin gözlemciye bağımlı ve subjektif olması kısıtlılıklardan birisidir. Ancak değerlendiriciler arası anlaşmayı değerlendiren, kappa katsayısının yüksek olması değerlendiriciler arası uyumun çok yüksek olduğunu göstermektedir. İkinci kısıtlılık ise yalnızca Türkçe videoların dâhil edilmiş olmasıdır. Bu alanda videoların değerlendirilmesi için geliştirilecek daha objektif yöntemlere ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak YouTube sağlık alanında sıkça bilgi kaynağı olarak kullanılan bir platformdur ve kornea nakli ile ilgili önemli ölçüde içerik mevcuttur. Ancak bu içeriklerin yüksek oranda çok zayıf ve zayıf kalitede olduğu tespit edilmiştir. Çoğu hastanın tek bilgi kaynağı olarak YouTube'u baz alabildiği unutulmamalı bu nedenle içeriklerin yüksek kalitede, güncel ve doğru olması gerektiği göz önüne alınmalıdır. Alanında uzman hekimler tarafından optimum süreli ve yüksek kalitede içeriklerin üretilmesi hastaların ilgili hastalık, tanı-tedavi seçenekleri vb. ile ilgili doğru bilgi alması için önemlidir.

### Teşekkür

Çalışmanın istatistiğinin planlanması ve uygulanması sürecindeki katkılarından ötürü Sayın Doç. Dr. Kadriye AVCI'ya en içten şükranlarımızı sunuyoruz. Bu çalışmanın özeti 2-6 Kasım, 2022'de düzenlenen Türk Oftalmoloji Derneği (TOD) 56. Ulusal Kongresine poster sunumu (PS: 195) olarak kabul edilmiştir.

### Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

### KAYNAKLAR

1. Amante DJ, Hogan TP, Pagoto SL, English TM, Lapane KL. Access to care and use of the Internet to search for health information: results from the US National Health Interview Survey. *J Med Internet Res*. 2015;17(4):e106.
2. Wikipedia [İnternet]. List of most popular websites. Erişim tarihi: 3 Nisan 2021, Erişim linki: [https://en.wikipedia.org/wiki/List\\_of\\_most\\_visited\\_websites](https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_most_visited_websites).



3. Langford A, Loeb S. Perceived patient-provider communication quality and sociodemographic factors associated with watching health-related videos on YouTube: a cross-sectional analysis. *J Med Internet Res*. 2019;21(5):13512.
4. Koller U, Waldstein W, Schatz KD, Windhager R. YouTube provides irrelevant information for the diagnosis and treatment of hip arthritis. *Int Orthop*. 2016;40(10):1995-2002.
5. Wong K, Doong J, Trang T, Joo S, Chien AL. YouTube Videos on Botulinum Toxin A for Wrinkles: A Useful Resource for Patient Education. *Dermatol Surg*. 2017;43(12):1466-73.
6. Gokcen HB, Gumussuyu G. A quality analysis of disc herniation videos on YouTube. *World Neurosurg*. 2019;S1878-8750(19)30246-3.
7. Picetti B, Fine M. Keratoplasty in children. *Am J Ophthalmol* 1966;61(4):782-9.
8. Singh AG, Singh S, Singh PP. YouTube for information on rheumatoid arthritis--a wakeup call?. *J Rheumatol*. 2012;39(5):899-903.
9. Silberg WM, Lundberg GD, Musacchio RA. Assessing, controlling, and assuring the quality of medical information on the Internet: caveat lector et viewordlet the reader and viewer beware. *JAMA*. 1997;277(15):1244-5.
10. Weil AG, Bojanowski MW, Jamart J, Gustin T, Lévêque M. Evaluation of the quality of information on the Internet available to patients undergoing cervical spine surgery. *World Neurosurg*. 2014;82(1-2):e31-9.
11. Ozsoy-Unubol T, Alanbay-Yagci E. YouTube as a source of information on fibromyalgia. *Int J Rheum Dis*. 2021;24(2):197-202.
12. Ozdemir Zeydanli E, Alkan AA. Era of "Dr. YouTube": Evaluation of YouTube Videos as a Valid Source for Patient Education on Keratoconus. *Eye Contact Lens*. 2021;47(9):526-32.
13. Songur MS, Citirik M. Evaluation of the Usefulness of YouTube Videos on Retinal Detachment Surgery. *Cureus*. 2021;13(11):e19457.
14. Kalayci M, Cetinkaya E, Suren E, Yigit K, Erol MK. Are YouTube Videos Useful in Informing Patients about Keratoplasty?. *Semin Ophthalmol*. 2021;36(7):469-74.
15. Yildiz MB, Yildiz E, Balci S, Özçelik Köse A. Evaluation of the Quality, Reliability, and Educational Content of YouTube Videos as an Information Source for Soft Contact Lenses. *Eye Contact Lens*. 2021;47(11):617-21.
16. Bae SS, Baxter S. YouTube videos in the English language as a patient education resource for cataract surgery. *Int Ophthalmol*. 2018;38(5):1941-5.
17. Gabarron E, Fernandez-Luque L, Armayones M, Lau AY. Identifying Measures Used for Assessing Quality of YouTube Videos with Patient Health Information: A Review of Current Literature. *Interact J Med Res*. 2013;2(1):e6.
18. Pamukçu M, İzci Duran T, Gut hastalığı hakkında bilgi kaynağı olarak YouTube: Kesitsel değerlendirme. *Türki-*

# Farklı tamir materyalleriyle tedavisi yapılan eksternal servikal kök rezorpsiyonuna sahip dişlerin kırılma dayanımlarının değerlendirilmesi: Bir in vitro çalışma



Evaluation of fracture strength of teeth with external cervical root resorption treated with different repair materials: An in vitro study

## Öz

**Amaç:** Bu in vitro çalışmanın amacı; farklı tamir materyalleri (MTA Angelus, RetroMTA, Biodentin) ile tedavi edilen eksternal servikal kök rezorpsiyonuna sahip dişlerin kırılma dayanımını değerlendirmektir.

**Yöntemler:** Bu çalışmada tek köklü 75 adet üst çene santral insan dişi kullanıldı. 15 örnek, hiçbir işlem yapılmadan pozitif kontrol grubu olarak ayrıldı. Kalan 60 örnekte simüle eksternal servikal rezorpsiyon defektleri oluşturuldu. Bu dişlerin bukkal yüzeyinin servikal üçlüsünde, mine sement sınırının hemen altında 2 mm derinliğinde, 2 mm uzunluk ve 4 mm genişliğinde rezorpsiyon kaviteleri su soğutması altında elmas frez kullanılarak hazırlandı. Dişler farklı tamir materyalleri ile tedavileri yapılmak üzere 4 gruba ayrıldı (n=15). Negatif kontrol grubu herhangi bir materyal ile doldurulmadan boş bırakıldı. Diğer 3 grup MTA Angelus, RetroMTA ve Biodentin ile üretici firmanın talimatları doğrultusunda hazırlanarak kaviteye yerleştirildi. Tüm numuneler 14 gün boyunca 37°C'de ve % 95 bağıl nemde bir inkübatörde tutulduktan sonra akril bloklara gömüldü. Dişlerin kırılma direnci, universal test cihazı kullanılarak Newton cinsinden ölçüldü. Veriler, tek yönlü anova ve post hoc tukey testi ile %5 anlamlılık düzeyinde analiz edildi ( $p \leq 0.05$ ).

**Bulgular:** Biodentin, RetroMTA ve MTA Angelus grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p \geq 0.05$ ). Kullanılan tamir materyallerinin kırılma dayanımı değerleri negatif kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek, pozitif kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

**Sonuç:** Yapılan bu çalışmayla ECR'ye sahip dişlerin kırılma dayanımının azaldığı tespit edildi. Bununla birlikte; servikal defektler MTA, Biodentin ve RetroMTA ile tamir edildiğinde dişlerin kırılmaya daha dayanıklı hale gelmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Kök rezorpsiyonu; MTA-Angelus; tamir materyali

## Abstract

**Aim:** The aim of this in vitro study is to evaluate the fracture strength of teeth with external cervical root resorption treated with different repair materials (MTA Angelus, RetroMTA, Biodentin).

**Methods:** In this study, 75 single-rooted maxillary central human teeth were used. 15 samples were separated as positive control group without any treatment. Simulated external cervical resorption defects were created in the remaining 60 specimens. In the cervical third of the buccal surface of these teeth, just below the cemento-enamel junction, resorption cavities of 2 mm deep, 2 mm long and 4 mm wide were prepared using a diamond bur under water cooling. The teeth were separated into 4 groups to be treated with different repair materials (n=15). The negative control group was left empty without any material. In the other 3 groups, MTA Angelus, RetroMTA and Biodentin were prepared according to the manufacturer's instructions and applied to the cavities. All specimens were kept in an incubator at 37°C and 95% relative humidity for 14 days and then embedded in acrylic blocks. The fracture resistance of the teeth was measured in Newtons using a universal tester. Data were analyzed with one-way ANOVA and post hoc tukey test at 5% significance level.

**Results:** No statistically significant difference was found between the Biodentin, RetroMTA and MTA Angelus groups. The fracture strength values of the repair materials used were significantly higher than the negative control group and significantly lower than the positive control group.

**Conclusion:** With this study, it was determined that the fracture strength of teeth with ECR decreased. However, teeth were found to be more resistant to fracture when these defects were repaired with MTA, Biodentin, and RetroMTA.

**Keywords:** Bioceramics; mineral trioxide aggregate; root resorption

Melike Bayram<sup>1</sup>, Emre Bayram<sup>1</sup>,  
Şeyma Nur Gerçekçioğlu<sup>2</sup>,  
Tunahan Döken<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi,  
Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti  
Bölümü

<sup>2</sup> Özel Klinik, Kayseri

Geliş/Received : 08.11.2021

Kabul/Accepted: 30.11.2022

DOI: 10.21673/anadoluklin.1020671

Yazışma yazarı/Corresponding author

Melike Bayram

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş  
Hekimliği Fakültesi, Endodonti Bölümü,  
Tokat, Türkiye

E-posta: melikealaca@yahoo.com

## ORCID

Melike Bayram: 0000-0002-3508-8458

Emre Bayram: 0000-0001-7672-250X

Ş. N. Gerçekçioğlu: 0000-0002-3905-6234

Tunahan Döken: 0000-0002-0008-0130

## GİRİŞ

Kök rezorpsiyonu, odontoklastik etkinin bir sonucu olarak sement, dentin ve minenin kaybı ile sonuçlanan enflamatuar bir hastalıktır (1). Kök rezorpsiyonu, kök yüzeyi üzerindeki lokasyona göre eksternal veya internal rezorpsiyon olarak sınıflandırılabilir. Eksternal kök rezorpsiyonu; yüzey rezorpsiyonu, eksternal inflammatuar rezorpsiyon, eksternal servikal rezorpsiyon, eksternal replasman rezorpsiyonu ve geçici apikal rezorpsiyon şeklinde de alt sınıflara ayrılabilir (2,3). Eksternal servikal rezorpsiyon (ECR) genellikle dişin servikal bölgesinde, epitelyal ataşmanın hemen altında meydana gelir (2,4,5). Kesin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte sementin altındaki kök dentinini rezorpsiyondan koruduğu ve epitelyal ataşmanın altındaki bu koruyucu sement tabakasının hasar görmesinin veya eksikliğinin sonucunda kök yüzeyinin osteoklastlara maruz kaldığı ve ardından dentinin rezorbe olduğu kabul edilir (6,7). Kök yüzeyinin servikal bölgesine zarar verebilecek ve dolayısıyla ECR'yi başlatabilecek çeşitli etiyolojik faktörler olduğu öne sürülmüştür. Bunlar arasında dental travma (4,8), ortodontik tedavi (4,9), intrakoronel beyazlatma (4,10), periodontal tedavi (4,11) ve idiyopatik etiyoloji (12,13) bulunmaktadır. Ortodontik tedavi, dental travma ve beyazlatma hikayesinin ECR için en yaygın predispozan faktörler olduğu sonucuna varılmıştır. ECR'den en çok etkilenen dişler; maksiller kanin dişler, maksiller kesici dişler ve mandibular 1. molar dişlerdir (1).

Dişin servikalindeki pink spot ya da bantlaşma genellikle ECR için patognomiktir (8). Renk değişikliği, rezorptif defekt içindeki fibrovasküler granülasyon dokusundan kaynaklanır (5). Pink spotlar hasta ve/veya klinisyen tarafından kolaylıkla tespit edilebilmesine rağmen, ECR defektleri özellikle dişin interproksimal, lingual/palatal yönlerine lokalize olduğunda veya posterior dişlerde meydana geldiğinde tespit edilmesi daha zordur (14).

Temel tedavi yöntemleri, rezorptif dokunun kaşık şeklinde ekskavatorle veya düşük hızda frezlerle çıkarılmasına yöneliktir. Sağlam dentin marjinleri elde edildiğinde, dentin duvarları rezorptif doku kalıntılarını yok etmek için bazı şelatlama ajanları ile muamele edilir. Daha sonra defekt, uygun restoratif materyaller ile restore edilmelidir. Defekt koronal bölgede ise; amalgam veya kompozit ile restore edilebilirken,

radiküler bölgede biyolojik olarak daha uygun bir materyal olması ve periodontal reataşmana izin vermesi nedeniyle genellikle mineral trioksit agregat (MTA) gibi doku dostu materyallerin kullanımı önerilir (15).

MTA; yapılan çalışmalarda sızdırmazlık kabiliyetine (16), antibakteriyel özelliğe (17) ve biyouyumluluğa sahip (18), nem varlığında sertleşen kalsiyum silikat esaslı bir materyaldir (17). Aynı zamanda reparatif dentin oluşumu, sement oluşumu ve osteoblast farklılaşmasını da destekler (19,20).

MTA Angelus (Angelus, Londrina, Brezilya) 2001'de Brezilya'da piyasaya sürülmüş, 2011'de de Food and Drug Administration (FDA) onayı alarak Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kullanıma sunulmuştur. İçeriği; silisyum oksit, potasyum oksit, alüminyum oksit, sodyum oksit, demir oksit, kalsiyum oksit, bizmut oksit, magnezyum oksit, çözünmeyen kristal silika artıkları, potasyum sülfat ve sodyum sülfattır. Kısa sertleşme süresine sahiptir. Hazırlandıktan 15 dk. sonra sertleşir (21). Uygulandığı bölgeye kalsiyum iyonları salarak alkali bir ortam yaratır (22).

Yeni geliştirilen bir tamir materyali olan RetroMTA (BioMTA, Seul, Kore Cumhuriyeti) kök rezorpsiyonlarının ve perforasyonların tamiri, pulpa kapaklama ve retro dolgularında kullanılmak üzere piyasaya sunulmuştur. RetroMTA; kalsiyum karbonat, alüminyum oksit, silikon dioksit ve radyopaklaştırıcı olarak kalsiyum zirkonya kompleksinden oluşan hızlı sertleşen bir kalsiyum silikat simandır. Üretici firma, geleneksel MTA ile kıyaslandığında daha kısa bir sertleşme süresi gerektirdiğini ve kan kontaminasyonunda bile renk değişikliğinin olmadığını iddia eder. Yüksek biyouyumluluk, iyi hücre yaşayabilirliği, inflamasyon olmadan vital pulpa dokusuna komşu sert doku köprüsü oluşumunu indüklemeye gibi çeşitli olumlu özellikleri vardır (23,24).

Biodentin (Septodont, Saint Maur des Fosses, Fransa) 2010 yılında piyasaya sürülmüştür. İnsan dentinine benzer mekanik özelliklere ve mekanik davranışa sahip olduğu iddia edilen yeni bir biyoseramik malzemedir ve mükemmel sızdırmazlık özelliklere sahip olduğu bildirilmesine rağmen literatürde çelişkili sonuçlar da bildirilmiştir (25,26). Zemin içermez ve esas olarak saf trikalsiyum silikattan oluşur. Kimyasal bileşim, toza kalsiyum karbonat ilavesiyle MTA'dan farklıdır (27).

Dişlerde meydana gelen bütün rezorptif defektler, madde kaybı sonucunda dişin kırılabilirliğinin artmasına yol açmaktadır (28). Bununla birlikte; rezorpsiyona uğramış dişler üzerinde yapılan bir çalışmada MTA'nın dişlerde kırılma direncini artırdığı belirtilmiştir (29). Biz de sunulan bu çalışmada farklı tamir materyalleriyle tedavisi yapılan eksternal servikal kök rezorpsiyonuna sahip dişlerin kırılma dayanımlarını değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızın  $h_0$  hipotezi, farklı tamir materyalleriyle tedavisi yapılan eksternal servikal kök rezorpsiyonuna sahip dişlerin kırılma dayanımları arasında bir fark olmadığıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Tarih: 15.10.2020, Karar no: 2020/14) onay alındıktan sonra başlamıştır. Bu çalışmada, herhangi bir çürük lezyonu, şekil veya büyüklük anomalisi, kaynaşmış kök veya önceden kök kanalı tedavisi olmayan, olgun apeksli, tek köklü 75 adet üst çene santral insan dişi kullanıldı. Çalışmamızda kullanılan dişler, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Polikliniği'nde farklı nedenlerle çekilmiş dişlerden elde edildi. Çalışmaya dâhil edilecek dişlerin yaş aralığının benzer olmasına dikkat edildi. Tüm dişler %5,25'lik NaOCl (Werax, İzmir, Türkiye) içinde 1 saat bekletildi ve tekrar akan su altında yıkılarak çalışma başlangıcına kadar distile su içerisinde muhafaza edildi. Çalışmanın tüm safhaları tek bir araştırmacı tarafından gerçekleştirildi.

Çalışmada standardizasyonu sağlamak için benzer diş boyutlarına sahip örnekler seçildi. 15 örnek, hiçbir işlem yapılmadan pozitif kontrol grubu olarak ayrıldı. Kalan 60 örnek için kök kanallarına herhangi bir işlem yapılmadan sadece simüle eksternal servikal rezorpsiyon defektleri oluşturuldu. Bu dişlerin bukkal yüzeyinin servikal üçlüsünde, mine sement sınırının hemen altında 2 mm derinliğinde, 2 mm uzunluk ve 4 mm genişliğinde rezorpsiyon kaviteleri su soğutması altında elmas frez kullanılarak hazırlandı. Dişler farklı tamir materyalleri ile tedavileri yapılmak üzere 4 gruba ayrıldı (n=15). Negatif kontrol grubunda kavite herhangi bir materyal ile doldurulmadan boş bırakıldı. Biodentin (Septodont, Saint Maur des Fosses,

Fransa), MTA Angelus (Angelus, Londrina, Brezilya) ve RetroMTA (BioMTA, Seoul, Korea) grubunda ise materyaller üretici firmanın talimatları doğrultusunda kaviteye yerleştirildi.

Salinle ıslatılmış pamuk peletler, her dişte kullanılan materyal üzerine yerleştirildi. Tüm numuneler 14 gün boyunca 37°C 'de ve % 95 bağıl nemde bir inkübatörde tutuldu. Daha sonra sertleşme periyotları tamamlanan örnekler, oluşturulan simüle rezorpsiyon defektlerinin 2 mm altından kök ucuna kadar olacak şekilde 1x1 cm ölçülerinde akril bloklara gömüldü. Periodontal ligamenti taklit etmesi için dişler gömülmeden önce kök yüzeyleri ince bir tabaka mum ile kaplandı. Bir universal test cihazı (AGS-X; Shimadzu Corporation, Tokyo, Japan) kullanılarak dişlerin kırılma direnci, dişe vertikal pozisyonda, uzun eksene 90° olacak şekilde, düz bir uç ile dişin vestibül bölgesinden gelen kuvvetle ölçüldü. Değerler Newton cinsinden ölçüldü.

## İstatistiksel analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 22 (IBM Corporation Software Group, Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Veriler, tek yönlü anova ve post hoc tukey testi ile %5 anlamlılık düzeyinde analiz edildi ( $p \leq 0.05$ ).

## BULGULAR

Pozitif ve negatif kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. Biodentin, RetroMTA ve MTA Angelus arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Kullanılan tamir materyallerinin kırılma dayanımı değerleri negatif kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek, pozitif kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Tablo 1).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Kök rezorpsiyonu, osteoklastik etkinin bir sonucu olarak görülen diş sert dokularının kaybı olarak tanımlanır (1). Eksternal servikal rezorpsiyon (ECR), diş sert doku yıkımının nispeten nadir ancak agresif bir şeklidir. Kök yüzeyinin servikal yönünden başlar ve dentin içinde apikokoronal ve çevresel olarak uzanır (30). Bu dinamik süreç sırasında, rezorpsiyonun kök kanal boşluğuna ulaşabileceği son ilerleme aşaması dışında, pulpa tipik olarak sağlam kalır (31).

**Tablo 1.** Ortalama kırılma direnci (N), std. sapma ve tanımlayıcı istatistik değerleri

	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata
Biodentin	418,67 <sup>A</sup>	84,271	21,759
RetroMTA	429,00 <sup>A</sup>	112,439	29,032
MTA Angelus	424,13 <sup>A</sup>	125,443	32,389
Negatif Kontrol	405,00 <sup>C</sup>	89,756	23,175
Pozitif Kontrol	622,60 <sup>B</sup>	155,306	40,100
Total	459,88	139,907	16,155

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel olarak aralarında anlamlı fark olan gruplar farklı üst simge ile gösterilir. Ortalama Kırılma Direnci (N), standart sapma değerleri.

**Tablo 2.** Lezyonların sınıflandırılması ve tedavi seçenekleri

Kategori	Tedavi edilebilirlik	Erişilebilirlik (eksternal)	Erişilebilirlik (internal)	Seçenek
Sınıf 1	+	+	+	Eksternal tamir (Flep cerrahisi)
Sınıf 2	+	-	+	İnternal tamir (Kök kanal tedavisi)
Sınıf 3	+	-	-	Palyatif tedavi
Sınıf 4	-	-	-	Ekstraksiyon

Eksternal servikal rezorpsiyonunu araştıran çok sayıda vaka raporu ve klinik çalışmaya rağmen, etiolojisi belirsizliğini korumaktadır (30). Temel tedavi seçenekleri 2 geniş kategoriye ayrılır; cerrahi yaklaşımlar ve cerrahi olmayan yaklaşımlar. Flep cerrahisi ve kanal tedavisi en sık uygulanan 2 yöntem iken, kasıtlı replantasyon, periyodik inceleme ve ekstraksiyon da olgu sunumlarında tedavi seçenekleri arasında yer almıştır (28,32). Bununla birlikte, bugüne kadar ECR tedavisi için standart bir protokol önerilmemiştir. Lezyonlar, tedavi edilebilirlik ve erişilebilirliklerine göre 4 sınıfa ayrılır ve tedavi seçenekleri lezyon sınıflandırmasına uygun olarak yapılır (Tablo 2) (30).

Matny ve ark. yaptıkları çalışmada ECR vakalarının tedavisinden sonra dişlerin prognozlarını değerlendirmişler ve sınıf 1 ve 2 defektlerin prognozlarının sınıf 3 ve 4'ten daha iyi olduğu sonucuna varmışlardır (33). Biz de sunulan bu çalışmada üst santral dişlere sınıf 1 ECR defekt simülasyonu oluşturduktan sonra kaviteleri MTA, Biodentin ve RetroMTA ile restore ettik ve dişlerin kırılmaya karşı dayanımlarını değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızın bulgularına göre; kullandığımız tamir materyalleri ECR defekte sahip dişlerin kırılma dayanımını arttırmıştır. Ancak; kullanılan MTA, Biodentin ve RetroMTA tamir materyalleri arasında fark bulunamamıştır. Bu sebeple; çalışmamızın  $h_0$  hipotezi kabul edilmiştir.

Çalışmamızda pozitif kontrol grubunu hiçbir işlem yapılmamış dişlerden seçerek sağlıklı diş simülasyonu elde ettik. Negatif kontrol grubunda ise ECR benzeri kaviteler hazırlayarak ECR defekti olan ve tedavi edilmemiş diş simülasyonu elde etmeye çalıştık. Sonuçta MTA, Biodentin ve RetroMTA ile doldurduğumuz ECR'ye sahip dişlerin kırılma dayanımı pozitif kontrol grubundan anlamlı derecede düşük çıkmıştır. Bu sayede, ECR'ye sahip defektlerin gerçekten dişleri kırılmaya yatkın hale getirip getirmediğini karşılaştırmış olduk. MTA, Biodentin ve RetroMTA ile doldurduğumuz ECR'ye sahip dişlerin kırılma dayanımı negatif kontrol grubundan ise anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu da, biyomateryaller ile doldurulan defektlerin dişleri güçlendirmiş olduğunu göstermiştir.

Literatürde MTA gibi biyomateryallerin immatür dişlerde apikal tıkaç olarak veya internal rezorpsiyon vakalarında tamir materyali olarak kullanıldığında dişleri güçlendirdiğine dair çalışmalar yapılmıştır. Bununla birlikte; sunulan bu çalışma ECR defektlerinde MTA, Biodentin ve RetroMTA biyomateryallerinin kullanımını değerlendiren ilk çalışmadır (34-38). Bu yüzden çalışmamızın sonuçlarını direk olarak karşılaştıracığımız bir literatür bulunmamaktadır. Ancak; immatür dişlerde MTA ve diğer kalsiyum içerikli tamir materyalleri kullanılarak yapılan kırılma dayanımı çalışmalarında MTA ve benzeri özellikteki materyal-



lerin açık apeksli dişlerin kırılma dayanımını arttırdığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar bizim çalışma sonuçlarımızı da desteklemektedir (37,38). Bogen ve ark.'na göre; MTA ve dentin arasındaki biyolojik etkileşim sonucu dentin matriksinde meydana gelen değişim, dentinin organik matriksinin yıkımını engelleyebilecektir (38). Dişlerin kırılma dayanımlarının artması bu teori ile açıklanabilir. Maita ve ark. ise yaptıkları çalışmada MTA'nın dişleri vertikal kuvvetlere karşı daha dayanıklı hale getirdiğini göstermişlerdir (36). Benzer olarak Aktemur ve ark. da internal rezorpsiyonlara sahip dişleri kalsiyum içerikli tamir materyalleri kullanarak doldurduktan sonra kırılma dayanımlarını değerlendirmişler ve dişlerin kırılma dayanımlarının arttığını bulmuşlardır (34). Bu çalışmalara uyumlu olarak, biz de çalışmamızda MTA, Biodentin ve RetroMTA ile doldurduğumuz ECR'ye sahip dişlerin kırılmaya daha dayanıklı hale geldiğini tespit ettik. Maita ve Aktemur, bu durumu dentin ve kalsiyum içerikli materyaller arasında oluşan hidroksiapatit benzeri yapıya bağlamışlardır. Hidroksiapatit yapısı dentine kimyasal olarak bağlanarak dişleri kırılmaya karşı dirençli hale getirmiş olabilir.

Rezorpsiyon görülen dişlerde restorasyon yapılmadığı durumlarda dişler kırılmaya karşı daha dirençsiz hale gelmektedir. İlerleyen dönemlerde geliştirilecek materyallerle rezorpsiyon kavitelesinin kuvvetlere karşı daha dayanıklı olabilmesi sağlanabilir.

Çalışmamızın bir limitasyonu, deney düzeneğinde düzenli bir ECR defektine sahip santral dişleri değerlendirmektir. Bununla birlikte, çalışmanın diğer bir limitasyonu ise test edilen dişlere gelen kuvvetin tek yönlü olmasıdır. Klinikte bu ECR defektleri daha düzensiz alanlardan oluşmaktadır ve dişlere gelen farklı yönde kuvvetler mevcuttur. Bu limitasyonlar dahilinde, ECR defektine sahip dişlerin MTA, Biodentin ve RetroMTA ile tedavisi sonrasında dişlerin kırılmaya karşı daha dirençli hale geldiği sonucuna varılabilir. Bu tamir materyalleri ile ileri dönemde klinik çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

### Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

### KAYNAKLAR

1. Patel S, Kanagasingam S, Ford TP. External cervical resorption: a review. *J Endod.* 2009;35(5): 616-25.
2. Patel S, Ford TP. Is the resorption external or internal? *Dent Update.* 2007;34(4):218-29.
3. Patel S, Saberi N. The ins and outs of root resorption. *Brit Dent J.* 2018;224(9): 691-9.
4. Heithersay GS. Clinical, radiologic, and histopathologic features of invasive cervical resorption. *Quintessence Int.* 1999;30(1):27-37.
5. Bergmans L, Van Cleynenbreugel J, Verbeken E, Wevers M, Van Meerbeek B, Lambrechts P. Cervical external root resorption in vital teeth: X-ray microfocus-tomographical and histopathological case study. *J Clin Periodontol.* 2002;29(6):580-5.
6. Gold SI, Hasselgren G. Peripheral inflammatory root resorption: a review of the literature with case reports. *J Clin Periodontol.* 1992;19(8):523-34.
7. Hammarström L, Lindskog S. Factors regulating and modifying dental root resorption. *Proc Finn Dental Soc.* 1992;88:115-23.
8. Heithersay GS. Invasive cervical resorption. *Endod topics.* 2004;7(1):73-92.
9. Tronstad L. Endodontic aspects of root resorption in clinical endodontics: a textbook. 2002, Stuttgart: Thieme.
10. Harrington GW, Natkin E. External resorption associated with bleaching of pulpless teeth. *J Endod.* 1979;5(11):344-8.
11. Trope M. Root resorption due to dental trauma. *Endod topics.* 2002;1(1):79-100.
12. Gunraj MN. Dental root resorption. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, Endod.* 1999;88(6):647-53.
13. Liang H, Burkes E, Frederiksen N. Multiple idiopathic cervical root resorption: systematic review and report of four cases. *Dentomaxillofac Radiol.* 2003;32(3):150-5.
14. Patel S, Mavridou AM, Lambrechts P, Saberi N. External cervical resorption-part 1: histopathology, distribution and presentation. *Int Endod J.* 2018;51(11):1205-23.
15. Kandalgaonkar SD, Gharat LA, Tupsakhare SD, Gabbane MH. Invasive cervical resorption: a review. *J Int Oral Health.* 2013;5(6):124-30.
16. Torabinejad M, Parirokh M. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review—part II: leakage and biocompatibility investigations. *J Endod.* 2010;36(2):190-202.
17. Parirokh M, Torabinejad M. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review—part I: che-

- mical, physical, and antibacterial properties. *J Endod.* 2010;36(1): 16-27.
18. Sultana N, Singh M, Nawal RR, et al. Evaluation of biocompatibility and osteogenic potential of tricalcium silicate-based cements using human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *J Endod.* 2018;44(3): 446-51.
  19. Koh ET, Torabinejad M, Pitt Ford TR, Brady K, McDonald F. Mineral trioxide aggregate stimulates a biological response in human osteoblasts. *J Biomed Mater Res.* 1997;37(3): 432-9.
  20. Torabinejad M, Parirokh M, Dummer PMH. Mineral trioxide aggregate and other bioactive endodontic cements: an updated overview-part II: other clinical applications and complications. *Int Endod J.* 2018;51(3):284-317.
  21. Tawil PZ, Duggan DJ, Galicia JC. Mineral trioxide aggregate (MTA): its history, composition, and clinical applications. *Comp Cont Educ Dent (Jamesburg, NJ):* 1995. 2015;36(4):247-52; quiz 254, 264.
  22. Duarte MAH, de Oliveira Demarchi ACC, Yamashita JC, Kuga MC, de Campos Fraga S. pH and calcium ion release of 2 root-end filling materials. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, Endod.* 2003;95(3):345-7.
  23. Üstün Y, Topçuoğlu HS, Akpek F, Aslan T. The effect of blood contamination on dislocation resistance of different endodontic reparative materials. *J Oral Sci.* 2015;57(3):185-90.
  24. Souza LCD, Yadlapati M, Dorn SO, Silva R, Letra A. Analysis of radiopacity, pH and cytotoxicity of a new bioceramic material. *J Appl Oral Sci.* 2015;23(4):383-9.
  25. Abusrewil SM, McLean W, Scott JA. The use of Bioceramics as root-end filling materials in periradicular surgery: A literature review. *Saudi Dent J.* 2018;30(4):273-82.
  26. Malkondu Ö, Karapinar Kazandağ M, Kazazoğlu E. A review on biodentine, a contemporary dentine replacement and repair material. *Biomed Res Int.* 2014;2014:160951.
  27. Laurent P, Camps J, De Méo M, Déjou J, About I. Induction of specific cell responses to a Ca<sub>3</sub>SiO<sub>5</sub>-based posterior restorative material. *Dent mater.* 2008;24(11):1486-94.
  28. Patel S, Foschi F, Condon R, Pimentel T, Bhuvu B. External cervical resorption: part 2-management. *Int Endod J.* 2018;51(11):1224-38.
  29. Bortoluzzi EA, Souza EM, Reis JMSN, Esberard RM, Tanomaru-Filho M. Fracture strength of bovine incisors after intra-radicular treatment with MTA in an experimental immature tooth model. *Int Endod J.* 2007;40(9):684-91.
  30. Chen Y, Huang Y, Deng X. A review of external cervical resorption. *J Endod.* 2021;47(6):883-94.
  31. Irinakis E, Aleksejuniene J, Shen Y, Haapasalo M. External cervical resorption: a retrospective case-control study. *J Endod.* 2020;46(10):1420-7.
  32. Patel J, Beddis HP. How to assess and manage external cervical resorption. *Brit Dent J.* 2019;227(8):695-701.
  33. Matny LE, Ruparel NB, Levin MD, Noujeim M, Diogenes A. A volumetric assessment of external cervical resorption cases and its correlation to classification, treatment planning, and expected prognosis. *J Endod.* 2020;46(8):1052-8.
  34. Türker SA, Uzunoğlu E, Sungur DD, Tek V. Fracture resistance of teeth with simulated perforating internal resorption cavities repaired with different calcium silicate-based cements and backfilling materials. *J Endod.* 2018;44(5):860-3.
  35. Ulusoy Öİ, Paltun YN. Fracture resistance of roots with simulated internal resorption defects and obturated using different hybrid techniques. *J Dent Sci.* 2017;12(2):121-5.
  36. EL-Ma'aita AM, Qualtrough AJE, Watts DC. Resistance to vertical fracture of MTA-filled roots. *Dent Traumatol.* 2014;30(1):36-42.
  37. Darak P, Likhitar M, Goenka S, Kumar A, Madale P, Kelode A. Comparative evaluation of fracture resistance of simulated immature teeth and its effect on single visit apexification versus complete obturation using MTA and biodentine. *J Fam Med Prim Care.* 2020;9(4):2011-5.
  38. Bogen G, Kuttler S. Mineral trioxide aggregate obturation: a review and case series. *J Endod.* 2009;35(6):777-90.

# Medicine in philately: Pandemics from past to present

Filateli'de tıp: Geçmişten günümüze pandemiler



## Abstract

**Aim:** There have been many pandemics that have left deep traces in human history. Many pandemics have caused crises in societies and negative consequences on health, the economy, social, and global security. Pandemics are foreseen to exist in the future as they have in the past and present. Therefore, examining past pandemics can serve to better understand, analyze and manage future pandemic processes. From this point of view, this article aims to emphasize past pandemics through philately medicine, draw attention to possible pandemics in the future, and raise awareness about the precautions to be taken.

**Methods:** This article aims to describe the discovery and development of pandemics around the world through historical stamps, postal history, and other related items. Philately is the study of stamps, postal history, and other related items. But philately is much more than stamp collecting. Philately involves the study of the design and educational impact of the material. This article presents the history of medicine stamps produced worldwide from the past to the present to highlight the history of the pandemic. The stamp captions are based on a scan of the 6-volume Scott Catalog of Standard Postage Stamps (2017). The copyright of the stamps used in the article belongs to the philatelist author

**Results:** This article presents pandemic stamps produced worldwide between 1962 and 2020. In the article, a total of 17 philatelic materials (historical stamps) are presented on the subject of describing the prehistoric life of people, infectious diseases that cause pandemics, transmission routes of epidemics, prevention, treatment approaches, losses in pandemics and struggles against pandemics.

**Conclusion:** This research provides an overview of the development and history of pandemics around the world, using philatelic medicine materials produced worldwide during pandemics from the past to the present.

**Keywords:** COVID-19; coronavirus; pandemics; philately

## Öz

**Amaç:** İnsanlık tarihinde derin izler bırakan birçok pandemi kaydedilmiştir. Yaşanan birçok pandemi toplumlarda krizlere, sağlık, ekonomi, sosyal ve küresel güvenlik üzerinde olumsuz sonuçlara neden olmuştur. Pandemi geçmiştir ve bugün olduğu gibi gelecekte de var olmaya devam edecek süreçler olarak öngörülmektedir. Bu nedenle geçmiş pandemilerin incelenmesi, gelecekteki pandemi süreçlerinin daha iyi anlaşılmasına, analiz edilmesine ve yönetilmesine hizmet edebilir. Bu bakış açısından hareketle bu makale, filateli tıbbi üzerinden geçmiş pandemilere vurgu yapmayı, gelecekte yaşanması muhtemel pandemilere dikkat çekmeyi ve alınması gereken önlemler konusunda farkındalık yaratmayı amaçlamaktadır.

**Yöntemler:** Bu makale, dünyadaki pandemilerin keşfi ve gelişimini tarihi pullar, posta tarihi ve diğer ilgili öğeler ile anlatmaya odaklanmaktadır. Filateli; pullar, posta tarihi ve diğer ilgili öğelerin incelenmesidir. Ancak filateli, pul koleksiyonculuğundan çok daha fazlasını içermektedir. Filateli bir materyalin tasarımı ve eğitimsel etkisinin incelenmesini içermektedir. Bu makalede pandemi tarihini vurgulamak için geçmişten günümüze dünya çapında üretilen tıbbi tarihi pullar sunulmuştur. Pul alt yazıları 6 ciltten oluşan Scott Standart Posta Pulları Kataloğu (2017) taranarak oluşturulmuştur.

**Bulgular:** Bu makalede, dünya çapında 1962-2020 tarihleri arasında üretilen pandemi pulları sunulmaktadır. Makalede insanların tarih öncesi yaşamını betimleme, pandemiye neden olan bulaşıcı hastalıklar, salgın hastalıkların bulaşma yolları, önlenmesi, tedavi yaklaşımları, pandemilerde yaşanan kayıplar ve pandemilere karşı verilen mücadeleleri konu alan toplamda 17 filatelik materyal (tarihi pullar) sunulmuştur.

**Sonuç:** Bu malake, geçmişten günümüze pandemiler sırasında dünya çapında üretilen filatelik tıbbi materyalleri kullanılarak, dünyadaki pandemilerin gelişimine ve tarihine genel bir bakış sunmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** COVID-19; filateli; koronavirüs; pandemik

Mehtap Pekesen<sup>1</sup>,  
Ahmet Dogan Ataman<sup>2</sup>,  
Ahmet Ozdinc<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Vocational School of Health Services, Akdeniz University

<sup>2</sup> Dentist & Medical Philatelist

<sup>3</sup> Department Of Medical History and Ethics, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Istanbul University-Cerrahpaşa

Received/Geliş : 02.12.2022

Accepted/Kabul: 20.12.2022

DOI: 10.21673/anadoluklin.1213647

Corresponding author/Yazışma yazarı

Ahmet Özdiñç

Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Department of Medical History and Ethics, Istanbul, Türkiye  
E-mail: ahmet.ozdinc@iuc.edu.tr

## ORCID

Mehtap Pekesen: 0000-0003-2193-1675  
Ahmet D. Ataman: 0000-0003-3416-8648  
Ahmet Özdiñç: 0000-0002-0012-6637

## INTRODUCTION

The concept of the pandemic is defined as the spread of outbreaks that is epidemics that cannot be controlled to very large geographies, sometimes to a continent or even to the whole globe, and causing diseases and deaths in humans or animals (1). The term pandemic (pan: all + demos: people from ancient Greek) is defined as the general name for the epidemic diseases that spread and show their effects over a wide area such as a continent or even the whole world's surface (1). An outbreak of a disease that occurs in excessively large numbers of people in a particular society or region is defined as an epidemic. When an epidemic uncontrollably starts spreading (characteristically via human-to-human or animal-to-human contact) to larger areas and crosses countries and even continents, it is called a pandemic (2).

Pandemics are seen as an important part of historical changes and developments. Epidemics/pandemics, which are as old as human history, are accepted as global crises leading to great losses and causing economic, political, social, and public effects. Epidemics, known to have emerged and been recorded during the Morean War in 430 BC, have affected many civilizations throughout human history (3).

Although the history of pandemics dates back to the times when humankind domesticated plants and animals, they are assessed from multiple perspectives in terms of their spread processes and results (4). Epidemics and pandemics have been accompanied by intertwined economic, political and social processes in terms of the mutation of the viruses, their transmission between hosts, and the effects of viruses on living organisms (5). As hunter-gatherer societies started agriculture and settled and domesticated animals, animal pathogens reached people through milk, meat, saliva, and excrement. Through the mutations of these pathogens on the host they reached, the transmission of pathogens from human to human has become easier, and disease-causing pathogens have become contagious. These diseases prepared an environment for epidemics and pandemics through wars, new trade routes, or discoveries (4, 5). The living conditions that paved the way for pandemics in primitive societies were emphasized with philatelic materials (Figure 1,2,3).

Since human beings could not understand the cause of epidemic diseases in ancient times, they were



Figure 1,2,3. The prehistoric life of people was shown on stamps

desperate against these diseases. For this reason, they perceived deaths due to epidemics as completely supernatural forces. They defined the causes of the epidemic resulting in mass deaths and suffering as magic, gods, or evil spirits. To prevent these disasters, they tried to take measures by praying to their gods and giving sacrifices in temples (6). However, today, the cause of epidemics is accepted as the reactions of pathogens to events in nature such as population increase, earthquakes, floods, storms, famine, agricultural practices, climate anomalies and environmental pollution, and human activities that usually disturb the ecosystem (7).

Although facing epidemic diseases experienced great losses during the historical process, the epidemic could not be permanent or destroy the entire human race. Microorganisms causing epidemics were sometimes prevented by scientific studies and sometimes these organisms have become safe by themselves through natural ways. The microorganism causing epidemic disease can be a virus and sometimes a bacterium. Since these microorganisms tend to use the living beings they infect as hosts, they mutate in a way that does not kill the host in the long term. As a result, the death rate in epidemics decreases over time (2).

The pandemics, horsemen of death, have collapsed empires, defeated armies, changed our lifestyles, and



# HISTORY OF PANDEMICS (1/2)



Global outbreaks of infectious diseases have been tormenting humanity from the ancient times to the modern era. Here we present some of history's deadliest pandemics, from the Antonine Plague to COVID-19.

# HISTORY OF PANDEMICS (2/2)



Global outbreaks of infectious diseases have been tormenting humanity from the ancient times to the modern era. Here we present some of history's deadliest pandemics, from the Antonine Plague to COVID-19.

Figure 4. History of pandemics from Sierra Leone on two sheets in 2020

have continued to change. When we examine the pandemic process experienced in different periods since the 14<sup>th</sup> century, it is possible to mention different sources of epidemic diseases. The medical philatelic material designed as two pages to emphasize the microorganisms and different sources that caused epidemics in the historical process is given below (Figure 4).

It is believed that examining past pandemics can help us better understand, interpret and consciously manage the current pandemic process. This article focuses on describing the discovery and development of pandemics around the world through historical stamps, postal history, and other related items. Philately is the study of stamps, postal history, and other related items. But philately is much more than stamp collecting. Philately involves the study of the design and educational impact of the material. Throughout history, pandemics around the world have caused such devastating consequences that many philatelic materials have been issued from different countries to draw public attention to the importance and seriousness of epidemics. The collection and study of philatelic materials related to medicine, such as historical stamps,

First Day Covers (FDCs), registrations, and cancellations, are frequently included in medical philately (8). The article on past pandemics can help us to understand, analyze and manage future pandemics much better. From this perspective, this article aims to emphasize past pandemics through philately, draw attention to possible future pandemics and raise awareness about the measures to be taken. Therefore, the article aimed to present the history of the pandemics through philately. In this article, the main sources of epidemics in history and the losses they caused are examined respectively.

## MATERIALS AND METHODS

This article includes 8 epidemics and pandemics dating from the 14<sup>th</sup> century to the present day. These are examined under the titles of Plague Pandemics (Plague of Athens, Antonine Plague, Plague of Justinian, Black Death/Plague, Third Plague), Syphilis, Malaria, New World Smallpox Outbreak, Cholera, Influenza (Spanish Flu), HIV - AIDS Pandemic, Various Respiratory Syndromes.



The captions and descriptions of the stamps are based on the results of a search of the 6-volume Scott Catalog of Standard Postage Stamps (2017). The copyright of the stamps used in the article belongs to the author, who is a philatelic collector and philatelist. These stamps belong to a valuable collection that the author has acquired after many years of meticulous research. In addition, major databases such as MEDLINE (PubMed), Web of Science, Science Direct, ULAKBIM, and other primary literature sources were searched to provide literature support for epidemics.

## RESULTS

In the article, 17 medical pandemic history stamps were presented on the description of the prehistoric life of people, infectious diseases that cause pandemics, transmission routes of epidemics, prevention, treatment approaches, losses in pandemics, and struggles against pandemics. The Philatelic Table of Pandemic History through Philately is given below (Table 1).

### 1. Plague Pandemics

One of the oldest reference points in the history of pandemics is the pandemic plague in the 14<sup>th</sup> century. It is described as the worst disaster that Europe has ever seen. This pandemic became more than a medical

problem due to the political transformations caused socially and culturally and it became a social phenomenon affecting the entire European mainland (9,10). In the medical philately material about the fight against the plague epidemic, it is emphasized that people burned their living spaces to get rid of the epidemic (Figure 5).



Figure 5. People burn their village because of the outbreak

There have been three major plague pandemics in the world, recorded in 541, 1347, and 1894, each time causing high mortality. These are the Plague of Justinian (541-542), Black Death/Plague (1347-1351), and Third Plague Pandemic (1894), respectively (1). However, apart from these pandemics, the Plague of Athens, the Antonine Plague, and the Plague of Cyprian (Rome, 252-256), which went down as epidemics in history, are among the epidemics with severe effects on human history. It is mentioned that all plague epidemics have different spreading ways and geographical sources. It is

Table 1. Philatelic table of the history of pandemic through philately\*

No	Name of serial	Date	Country	Michel Cat. No
1	Prehistoric People	2013	Burundi	3253
2	Prehistoric People	2010	Comoros	2722-2725
3	Prehistoric People	2013	Central Africa	4279
4	History of pandemics	2020	Sierra Leone	-
5	Leaving the Sutu	1979	Transkei	51
6	Black Death	2000	Dominica	2988
7	Bubonic Plague	2000	Nevis	1465
8	Syphilis	2014	Central Africa	5176
9	Protozoology	1985	Kenya	330
10	Malaria	1962	Mozambique	483
11	E.Jenner	2010	G.Britain	2891
12	WHO, E.Jenner	1973	Liberia	882
14	Flu	2007	N.Korea	-
15	World AIDS Day	2004	St.Lucia	1221
16	AIDS	2000	Uruguay	2566-2567
17	SARS	2003	China	3447

\* This table is based on the Scott Standard Postage Stamps Catalogue (2017), consisting of 6 volumes (WHO: World Health Organization, AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome, SARS: Severe acute respiratory syndrome)

known that *Yersinia pestis* bacteria, which is the causative agent of the disease, is transmitted to humans by fleas or spread from other infected people (1,9,10).

### Plague of Athens (Typhoid Fever) (430 BC)

The plague of Athens (430 - 425 BC) is perhaps the first registered epidemic in history. Although the cause of the plague of Athens was not determined (anthrax, bubonic/pneumonic plague, smallpox, and typhus are candidates), it is the first disease to be investigated and identified using clinical and epidemiological approaches (4). The following figure highlights the mode of transmission of the plague of Athens. (Figure 6)

The plague of Athens, which started in Ethiopia, spread to Egypt, Libya, and Iran and from there to the Greek world. The plague of Athens occurred in the second year of the Peloponnesian War (430 BC) between the Athens City State and the Spartans in Ancient Greece. It is known that a quarter of the civilian population and many doctors died during the epidemic that lasted for about four years. It is known as an epidemic in which mass deaths occurred not only in humans but also in animals that were contacted with the countless unburied corpses (6). The change in the course of the Peloponnesian War with the plague of Athens led to serious consequences such as the decrease in the belief in laws and religions in the people of Athens. Therefore, with stricter laws, democracy was weakened, and then the seeds that would destroy democracy were planted. This epidemic, in which about 100 thousand people died and which had serious effects on the whole world, deeply affected people (11).

### Antonine plague (165-180)

Although it is believed that the Antonine plague was caused by smallpox or measles, its real cause remains unclear. It is estimated that the epidemic was brought to the Roman Empire by the soldier returning from the Eastern expeditions. Antonine plague is also known as the "Plague of Galen". It is estimated that the number of people who died from the Antonine plague in the Italian peninsula was around 5 million. While the Antonine plague caused the Roman Empire to lose its power significantly, it is thought to shape world history seriously. It is seen that information about the



Figure 6. The plague is transmitted by mice

epidemic was given by Galen (129-216), one of the world-renowned physicians, in his work "Methodius Medendi" and in the writings of the famous Roman Emperor Marcus Aurelius (11).

### Plague of Justinian (541-542)

The plague of Justinian started in 541 in Egypt. Since the pandemic caused the Byzantine Empire to weaken in many aspects such as economic, religious, military, and social fields, it was named the "Plague of Justinian" after the Emperor (1). Emperor Justinian (482-565), expanded the empire to its greatest dimension from the Middle East to Western Europe. However, with this epidemic, the decline of the Byzantine Empire began. The process of unification between the Byzantium and Western Roman Empire, which conquered the whole of Italy and the Western Mediterranean before the epidemic, resulted in the invasion of Northern Italy in 568 by Lombards with the Plague of Justinian. It is also known that Emperor Justinian also got this disease, but Empress Theodora personally took care of him and he recovered within a few months. The plague pandemic was estimated to have wiped out 10% of the world's population (25-100 million people). It was recorded that 50-60% of the population of North Africa, Europe, Central, and South Asia was lost and 10,000 people died per day at the peak point in Constantinople (2, 11).

### Black death/plague (1347-1351)

Although this pandemic was called "The Great Death" in the 14<sup>th</sup> century, it is referred to as the "Black Death" since it causes black swellings (abscess and LAP) in

humans. The change in the world climate in the 1330s destroyed the lives of rodents in the steppes and hot and dry winds drove bacteria and animals from the deserts to the settlements of the Mongols<sup>1</sup>. The Black Death followed the trade routes from the territories, that are today Mongolia and China, across Asia and to Europe (between 1347 and 1348) (4). With the trade route, the disease spread to other continents and spread from Egypt to Palestine and from there to the whole world. Europe where the pandemic was seen severely was affected after 1348 as though it had lived through several nuclear wars (1). In Europe, all diseases were considered the wrath of God at that time and it was thought that God punished people with the black plague because of their great sins. It is even known that in medieval society, “Flagellants” whipped and physically punished patients with plague, whom they regarded as sinners (11)

The pandemic resulted in the deaths of approximately 75 million people, including the Middle East, India, and China. In the 2<sup>nd</sup> plague pandemic that caused a worldwide pandemic, approximately a third of the European population passed away. It is stated that doctors treating plague wore protective clothing consisting of a polished fabric coat, a beak-shaped mouthpiece usually filled with grass, straw, and spices, and a mask with a glass eye section to protect themselves from the disease. Doctors at that period conducted works on blood draw, and frog or leech therapy in the treatment of plague. In the famous painting by Pieter Bruegel named “Triumph of Death” depicting the “Black Death”; the theme that “none one can escape from their fate and everyone will lose against death” is presented. After the death of many people after the black death pandemic, it became difficult to find cheap labor and thus the wages and welfare of the working class increased. The lack of cheap labor experienced during that period led to the need for technological innovation and an increase in studies on this subject. The black death plague pandemic changed life in medieval society in every aspect and completely changed feudalism (2, 11). (Figure 7).

### Third Plague (the 1800s)

It is estimated that the Third Plague Pandemic started in China in 1855 and spread to several continents. The



**Figure 7.** The plague is transmitted to people by fleas and rats Physicians carry a beak-shaped mask to prevent contamination

number of people lost in India alone during the pandemic (1898 to 1918) in ten years was 12.5 million. The plague epidemics, which caused great losses and devastating effects on human societies, could be slowed down with preventive medicine measures and the use of antibiotics after the 1950s (12).

## 2. Syphilis

The syphilis disease, which dates back to prehistoric times according to archaeological findings, began to appear in texts at the end of the 15<sup>th</sup> century and caused serious epidemics until the mid-19<sup>th</sup> century (4). The causative organism of syphilis (*Spirochaeta Pallida-Treponema Pallidum*), was discovered by Fritz Schaudinn in 1905 (Figure 8).

Syphilis spirochete is a disease that does not survive outside the human body and is transmitted from person to person by sexual contact and kissing. Therefore, although Syphilis is a disease, it also includes social discrimination terminologically (13). It was recorded that countries named this disease with the name of another country to avoid this cultural embarrassment. This disease was named “Neapolitan disease” by the French, “French disease” by the British and the Germans, “Polish disease” by Russians, “German disease” by Polish people, “Spanish-Castilian disease” by Dutches, Netherlanders, Portuguese, “Chinese ulcer” by the Japanese and “Ferengi (Syphilis)”, meaning that it belongs to the Europeans, by Ottomans (13).

Three hypotheses have been developed to explain the origin and spread of syphilis to the world. All three



Figure 8. A spirochaete bacterium *treponema pallidum* causes the diseases syphilis

hypotheses are associated with the geographical discoveries of Christopher Columbus. According to the first hypothesis, Syphilis disease, which emerged in America, was carried to Europe by Columbus's team in 1493. With this start, the syphilis epidemic occurred in Europe in 1500, among a population that was not previously exposed to this disease and was not immune. The proponents of the second hypothesis claimed that venereal syphilis existed in Europe before Columbus's journey but it could not be distinguished from "leprosy". The third hypothesis is based on the assumption that the syphilis agent evolved with a human population that was present in both the Old and New World at the time of Columbus's discovery. Syphilis disease is mentioned in tablets, papyri, and inscriptions, and traces of syphilis are found in Europe, America, Anatolia, Mesopotamia, and Egypt. Therefore, it can be said that the third thesis about the syphilis hypothesis is stronger (13). Syphilis has affected the politics, war, literature, and sexual life of the civilized world for five centuries (12).

### 3. Malaria

Malaria, seen very commonly all over the world, especially in tropical countries, is a parasitic disease that has been known since ancient times and threatens public health in every period (14). Malaria played a role in the fall of civilizations such as Mesopotamia, the Hittites, and the Greeks. The traces of malaria, known to be the earliest in human history are found on the Ebers papyrus (1500 BC) and clay tablets in the library of Ashurbanipal (600 BC). It was also recorded that the typical characteristics of the disease (large spleen,

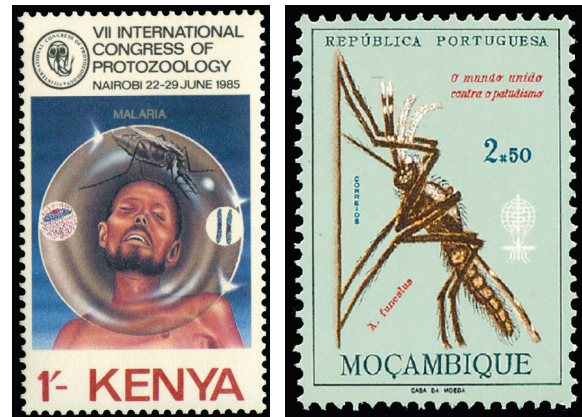


Figure 9,10. Anopheles mosquito carrying malaria

periodic fevers, headache, chills-shaking due to fever) are mentioned in the classical Chinese medicine text and the records in Nei Jing (Figure 9). Malaria defined as repeated fever and splenomegaly was reported in the 5<sup>th</sup> century BC by Hippocrates as "those who drink marsh, stagnant and polluted waters will have a swollen abdomen, their spleen will grow and they will have fever attacks"(12).

The malaria parasite generally avoids sudden deaths and becomes discriminative due to its nature. Plasmodium swims and multiplies in the human body (12) (Figure 10).

Malaria, known to be transmitted to humans by Anopheles mosquitoes, is composed of four Plasmodium species; *p.falciparum*, *p.vivax*, *p.ovale*, and *p.malariae*. Plasmodium ovale only causes disease in West Africa and Pacific natives while it is not a risk to other parts of the world since other races are naturally immune to this species. The species forming the most malaria in the world and Turkey is Plasmodium vivax (14).

Alexander the Great died from malaria in 323 BC when he was 33 years old. It is estimated that people more than those who died due to wars, famines, and other epidemic diseases died due to malaria in the history of humanity, in this context, half of all deaths on earth were caused by malaria until the Second World War. Malaria was one of the reasons for the Papacy to move to Avignon. Unfortunately, the malaria epidemic continues and one in three children in Africa dies from malaria (12).

### 4. New World Smallpox Outbreak (1520-1902)

Smallpox outbreaks started in Mexico in 1520 and continued periodically until 1902, the Boston, Mas-



sachusetts epidemic (11). Smallpox is an infectious disease with the widest spread and the most deaths in history. Smallpox disease is believed to cause the loss of 300-500 million people with a series of small epidemics from the 16<sup>th</sup> century to the 19<sup>th</sup> century (1, 2).

It was recorded that when the Europeans came from the Old World to the New World (15<sup>th</sup> century), they brought a series of new diseases with them. The local people who were not immune to these diseases were infected with epidemics transmitted by Europeans and the population of the region decreased from 60 million to 5-6 million. As a result of the epidemic, the Europeans colonized the newly vacated areas, and historical processes that would cause the change in the global economy occurred. The invaders had to bring millions of black slaves to replace the deceased Indians to sustain the economy of the hemisphere. In addition, as a result of the deaths due to the epidemic, the forest areas have increased and CO2 levels decreased significantly with enormous growth in plants and trees. This situation caused temperature drops in large parts of the world and caused the initiation of the period called the "Little Ice Age" (4, 9, 11).

The disease which seriously shaped the historical process of the American continent and the whole world caused serious losses all over the world until Edward Jenner (1749- 1823) developed its vaccine in 1796. The smallpox vaccine, having the title of the first vaccine in history, is the only disease in the world that has been eradicated approximately two centuries after its discovery by today's evidence (1, 11) (Figure 11,12).

## 5. Cholera (1817-1975)

The first known cholera pandemic emerged in 1817 and became the most deadly disease of the 19<sup>th</sup> century. In terms of a historical perspective, it is seen that seven major cholera pandemics (1817 – 1975) affected the whole world and all of them originated in Asia and India. It spread to the whole region with the overflow of the Ganges River and the spread of waste water due to the monsoons. After the cholera epidemic, it was spread all over the world with the expeditions of British military units that came to Calcutta and British commercial activities. Cholera, which is one of the waterborne diseases, is an infection caused by the bacteria called *Vibrio Cholerae* and is seen with acute and severe diar-



Figure 11,12. E.Jenner on stamps

rhea, causing the body to lose a large amount of water in a short time. Therefore, it can lead to mass infections when hygiene conditions are poor and pollution increases in city waters (10). A British doctor, John Snow, followed cases of cholera and identified contaminated water as the way of transmission of the disease while working in a poor area in London (1, 12).

The Cholera epidemics, causing periodic pandemics with their spread in large masses, have caused the death of millions of people (11). The fear and horror caused by cholera epidemics have led to the establishment of the public health system in many countries and the development of oral fluid treatment and the nursing profession (12) (Figure 13).

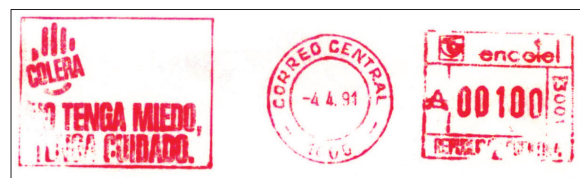


Figure 13. Slogan cancellation of cholera

In cholera, which can still cause epidemics from time to time today, a total of 2.260.389 cases were seen between 2004 and 2014 and 45.543 people passed away (1).

## 6. Influenza

It is stated that epidemic diseases similar to influenza have been recorded in many countries during the past 400 years. In 412 BC, Hippocrates described an epidemic that is believed to be influenza by modern physicians. The epidemics in the periods as early as the 16<sup>th</sup> century in England and the 18<sup>th</sup> century in the USA are defined as "influenza" although their causative agents are not precisely known. Many influenza pandemics have occurred since that date. A severe epidemic occurred in 1580, possibly the first global



spread of influenza. The epidemic started in Asia and spread to Africa, Europe, and the USA. It was recorded that almost all of Europe was affected within six weeks and only one in every 20 people recovered from the disease (15).

Despite many medical advances, influenza viruses remain a danger to humans. This epidemiological success of viruses is attributed to the constant mutation they undergo and their continuing evolution (11). Enveloped single-stranded RNA, the infection agent of influenza, is composed of influenza A, B, and C types in the family Orthomyxoviridae. Influenza A and B can cause epidemics every year and while type A can also cause pandemics, type C only causes mild diseases. Russian Flu (1889-1890), one of the most important subtypes of the influenza pandemic, caused the deaths of approximately 1 million people in Uzbekistan and some parts of North America (1).

### Spanish Flu (Influenza Flu) (1918-1920)

In the 20<sup>th</sup> century, influenza pandemics occurred within the last few decades and the most severe of which was the “Spanish Flu” in 1918 – 1919 (Figure 14). A new influenza virus subtype (H1N1 virus) emerged and spread throughout the whole world in various waves for two years. This pandemic, known as the greatest influenza pandemic in history, started in 1918 during World War I and became a pandemic due to the constant movement of military camps (16).



Figure 14. Proof of flu from 1977

The flu, which started in Europe and spread to Spain, France, England, and Italy, spread all over the world in a short time and lasted until the early 1920s. With the negative effects of the ongoing war such as poor housing conditions, insufficient sanitation services, and disruption of health services, the damage caused by the pandemic has reached a very serious level (9, 16). The pandemic was concealed and censored in many countries with the concern that it would

decrease the motivation for war. As a result, since there was no public awareness, the pandemic spread to very large masses in all three large waves and caused the deaths of 500 million people (11).

The reason why the disease was named “Spanish flu” is that Spain remained neutral during World War I and the news about the rapid spread of the pandemic was mentioned a lot in the Spanish media while they were widely censored in other countries. The first news at the national level in the world press appeared in the Spanish ABC newspaper on May 22, 1918. Although the region of the first patients in the pandemic is a speculative issue, the USA is generally accepted as the place where the 1918 influenza occurred as pointed out by the documents. Although the first documented cases were seen in military bases in the USA (Kansas) as of March 11, 1918, it is also possible that the virus has been transported to the USA by migrant workers. Therefore, it is not possible to say precisely where and when the virus responsible for the 1918 pandemic occurred (17).

The most important effect of the Spanish flu has been observed in the health systems and services of the countries. Healthcare services in many countries were reorganized and public health strategies were regulated (10). During that period, concepts like public health, health education, isolation, hygiene, and preventive medicine came to the fore and serious developments were established (11). The sense of providing free healthcare services to everyone in need also became valid in this period (10).

The Spanish Flu pandemic encouraged scientists to study influenza in the years after it had seriously damaged the world. An early influenza vaccine was developed in the 1930s and an anti-viral drug was developed in the 1960s. Although modern technologies allow us to better understand the influenza virus, global prevention, and control of influenza is still a challenge today. 100 years later, the possible epidemics seem inevitable due to the complex host range and frequent influenza virus mutations (18). In addition, when it was realized that the disease, which was thought to be transmitted from animals to humans, was transmitted by air, the importance of using masks (white cotton masks) for protection was understood (1).

After the pandemic, a great loss of workforce occurred and the need for women to take an active role

in business life increased. With the regulations made in parallel to this requirement, important steps regarding women's rights have been taken. As can be seen, with the Spanish flu pandemic seen 100 years ago, very serious changes have been made in our world that will direct history (11).

### 7. HIV – AIDS Pandemic (1981-Present)

AIDS is an infectious disease with the causative agent of the human immunodeficiency virus (HIV) causing Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) with the collapse of the immune system in humans. A virus genetically very similar to the HIV (Simian Immunodeficiency Virus [SIV]) was detected in chimpanzees and gorillas living in Africa near the equator. Although the contamination occurs through the direct transfer of body fluids (blood, semen, sexual secretions, breast milk, placenta, etc.), the main way of its transmission worldwide is stated as sexual intercourse.

The first transmission of AIDS to humans is thought to occur in the late 19<sup>th</sup> or early 20<sup>th</sup> century during the hunting and consumption of monkeys in Cameroon, Africa. When the historical process of HIV/AIDS (1981-Present) is examined, it was defined as Gay-Related Immune Deficiency (GRID) since it was first seen isolated in homosexual men. Later, it was understood that the disease was not specific to homosexual men when it was also seen in intravenous drug addicts and sex workers, and the disease was defined for the first time with the AIDS term in 1982 by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (11,12).

AIDS, which is a zoonotic infection, caused the loss of approximately 35-40 million people since 1981 when it was accepted as a pandemic. According to the data of WHO, it was reported that 37.9 million people lived with HIV including 1.7 million new cases as of 2018 and 770 thousand people died due to HIV in the same year. Because of the retroviral agents produced as a result of increasing awareness and scientific developments, decreases in the mortality rate of the disease have been recorded in recent years (11) AIDS stamps produced around the world to highlight the history of AIDS and its harmful consequences are presented below (Figure 15,16).

However, AIDS continues to be one of the infectious diseases deserving attention since it is one of the

top five causes of death in the whole world. Although Turkey is among the countries with low prevalence, it is stated that there is an increase in the number of infected people (12).



Figure 15,16. Prevention from AIDS on stamps (AIDS; Acquired immunodeficiency syndrome)

### 8. Various Respiratory Syndromes (The Family Coronaviridae)

Human coronaviruses were first described in the 1960s. There are six human coronaviruses known so far. Four of these coronaviruses are more common in the community and less pathogenic. They usually cause mild respiratory symptoms similar to the common cold<sup>3</sup>. The other two coronaviruses are also called Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus (SARS-CoV) and the Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV). These viruses can cause serious respiratory diseases. The new coronavirus (COVID-19) pandemic, which still keeps up-to-date, was identified as a virus-causing pneumonia epidemic in humans in the Wuhan province of China in December 2019 (7). The disease, which was first expressed as 2019-nCoV, was named COVID-19 (SARS-CoV-2) inspired by "Corona" which means crown in Latin. It was reported that COVID-19 was caused by (SARS-CoV-2), 2002 (SARS-CoV) and 2012 (MERS) coronaviruses (10). After the emergence of the COVID-19 pandemic in China, it affected the whole world in a short time like three months. The COVID-19 pandemic was declared a pandemic by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020 (10). Now according to WHO, there have been 528.816.317 confirmed cases of COVID-19, including 6.294.969 deaths, reported. As of 31 May 2022, a total of 11.947.644.522 vaccine doses have been administered (19). Below is medical philatelic material highlighting the People's Republic of China's fight against SARS and the campaign launched in 2003 (Figure 17).

## DISCUSSION AND CONCLUSIONS

This research provides an overview of the development and history of pandemics around the world through philatelic materials (historical stamps) produced worldwide during pandemics from the past to the present. When the history of humanity is examined, we see that microorganisms and people came into contact with each other more during the transition to settled life after the agricultural revolution. Over time, human communities that have settled down have met with epidemics by transmitting many microorganisms from animals to each other. Pandemics, which were observed in parallel with the formation of humanity, have been experienced periodically at different time intervals in the history of the world, shaping humanity and the whole world in many ways. Pandemics, which are the horsemen of death, destroying empires and defeating armies, have constantly changed and continue to change our lifestyles (20).



**Figure 17.** FDC from China in 2003 The people's Republic of China published in 2003 "The Fight Against stamp. Campaign to combat the epidemic of SARS (FDC; First Day Covers, SARS; Severe Acute Respiratory Syndrome)

In the early ages, since mankind could not understand the cause of epidemics, they defined the cause of epidemics, which caused mass deaths and suffering, as spells or the punishment of evil spirits. Perceiving epidemics as supernatural forces, early societies tried to take precautions and protect themselves from the epidemic by praying to their gods in temples and making sacrifices to prevent these disasters. Today, the cause of epidemics is accepted as the reactions of microorganisms to major events in nature such as war, population growth, earthquakes, floods, storms, famine, climate

anomalies, homelessness, environmental pollution, and human disruption of the ecological balance (7).

The COVID-19 pandemic we are experiencing has revealed that countries with strong health systems and acting with the understanding of equal health services to all segments of society manage this process with the least loss (3). In addition, even in our age of modern medicine and vaccination, it should not be forgotten that the most important steps in controlling pandemics are taking protective and preventive measures as well as raising public awareness. The current pandemic reveals the desperation for infection-specific drugs and vaccines. Moreover, international and national organizations and entities, including the WHO, have shown their inadequacy when they are most needed in a crisis environment. The COVID-19 pandemic seems to have the potential to trigger social, economic, political, and cultural transformations and changes, as its predecessors have observed throughout history.

## Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declares that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study

## REFERENCES

1. Atac A, Ucar M. Onemli Bulaşıcı Hastalıklar ve Yaşam Surecine Etkileri. *Bilim Tarihi Araştırmaları*. 2006;(2):33-42.
2. Porta M. A dictionary of epidemiology. 6th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2014.
3. Özlü A, Öztaş D. Yeni corona pandemisi (COVID-19) ile mücadelede geçmişten ders çıkartmak. *Ankara Medical Journal*. 2020;20(2):468-81.
4. Morens DM, Daszak P, Markel H, Taubenberger JK. Pandemic COVID-19 Joins History's Pandemic Legion. *mBio*. 2020;11(3):e00812-20.
5. Beyaz Z. Kapitalizmin pandemik sömürüsü bağlamında salgın hastalıklara bir bakış. *Çalışma ve Toplum*. 2021;1:181-204.
6. Yumul A. Yine bir salgın, yeni bir salgın. *İnsan ve İnsan*. 2021;8(28):13-31.
7. Platto S, Wang Y, Zhou J, Carafoli E. History of the COVID-19 pandemic: Origin, explosion, worldwide spreading. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;538:14-23.
8. Vatanoglu EE, Ataman AD. A sexually transmitted disease: History of AIDS through philately. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2011;12(3):192-196.
9. Rose PI, Frank M. Snowden, Epidemics and Society: From the Black Death to the Present. Springer; 2020.

10. Oğurlu E. Tarih Boyunca Pandemiler ve Uluslararası Sisteme Etkileri. *Turkish Studies*. 2020;15(4):791-805.
11. Tapısız ÖL, Altınbaş ŞK. Mikroorganizmalar mavi gezegende bizden çok önce vardı: Pandemiler tarihi. *Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi*. 2020;2(2):53-69.
12. Parıldar Hİ, Dikici MF. Pandemiler tarihi. *Klinik Tıp Aile Hekimliği*. 2020;12(1):1-8.
13. Özdiç A. Cumhuriyet'in ilk yıllarında frengi: 1916-1925 yılları arası salnamelerde Bolu sancağı örneği. *Abant Tıp Dergisi*. 2020;9(1):8-19.
14. Özcel MA. Sıtma In: Özcel MA, editor. Sıtmanın onemi, korunma ve sıtma savaşı. İzmir: Türkiye Parazitoloji Derneği, Ege Üniversitesi Basımevi; 1999. p. 237-73.
15. Ghendon Y. Introduction to pandemic influenza through history. *Eur J Epidemiol*. 1994;10(4):451-3.
16. Martini M, Gazzaniga V, Bragazzi NL, Barberis I. The Spanish Influenza Pandemic: a lesson from history 100 years after 1918. *J Prev Med Hyg*. 2019;60(1):E64-7.
17. Temel MK, Ertin H. 1918 Grip Pandemisi Kıssasından COVID-19 Pandemisine Hisseler. *Anatolian Clinic The Journal Of Medical Sciences*. 2020;25(Special Issue on COVID 19):63-78.
18. Wang D, Shu Y. History and reflection of pandemic influenza. *Scientia Sinica Vitae*. 2018;48(12):1247-51.
19. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard 2022 [Available from: <https://covid19.who.int/>].
20. Qiu W, Rutherford S, Mao A, Chu C. The pandemic and its impacts. *Health, Culture and Society*. 2017;9;1-11.

## 1. GENEL BİLGİLER

- Dergilerin, uluslararası standartları göz önüne alarak, bir makalenin hazırlanması sırasında uyulması gereken ilkelere belirlemeleri ve değerlendirmeye alacakları makalelerde bu kurallara uygunluğu kontrol etmeleri, bilimsel yayıncılık standartlarımızın yükseltilmesi açısından önem taşımaktadır.
- Bilimsel dergilere gönderilecek bir makalenin hazırlığı sırasında uyulması gereken, uluslararası tıp dergilerinin de kabul ettiği ve uyguladığı en önemli standartlar şu şekildedir:
  - Yayımlanmak için gönderilen çalışmaların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya başka bir yere yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir.
  - Makale daha önce yayımlanmışsa ve(ya) alıntı yazı, tablo, fotoğraf gibi öğeler içeriyorsa evvelki yayın hakkı sahibinden ve(ya) bu öğelerin telif hakkı sahiplerinden yazılı izin alınması ve bunun makalede belirtilmesi gerekir.
  - Bilimsel toplantılarda sunulan yazılar, bu sunumun dipnot olarak belirtilmesi koşuluyla, değerlendirmeye alınır.
  - Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun güncel ve bilimsel sözlüklerinde geçen yazımlar esas alınmalıdır. İngilizce yazılar Amerikan İngilizcesi ile yazılmalıdır.

## 2. BİLİMSEL SORUMLULUK

- Gönderilen bilimsel yazıda, tüm yazarların akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır.
- Dergi ile iletişim görevini yapan yazar (yazışma yazarı), tüm yazarlar adına yazının son halinin sorumluluğunu taşır.

## 3. ETİK SORUMLULUK

- "İnsan" ögesi içeren tüm orijinal araştırmalarda Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygunluk şarttır. Bu tip araştırmalarda yazarların, yazılarının GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde, araştırmaları sırasında bu prensiplere uyduklarını ve ayrıca kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan "bilgilendirilmiş onam" (*informed consent*) aldıklarını belirtmeleri gerekmektedir.
- "Hayvan" ögesi içeren orijinal araştırmalarda ise yazarlar, yazılarının GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde, araştırmaları sırasında *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* prensipleri doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını ve hayvan etik kurullarından onay aldıklarını belirtmelidirler.
- Vaka sunumlarında sunulan kişi ya da kişilerin kimliğinin açığa çıkıp çıkmadığına bakılmaksızın "bilgilendirilmiş onam" (*informed consent*) alınmalıdır.
- Çalışmaları ile ilgili direkt-endirekt bir ticari bağlantıları veya çalışmalarına maddi destek veren bir destekçileri varsa, yazarlar bunları ve bu ilişkilerinin doğasını (konsültan, diğer anlaşmalar) Editöre Sunum sayfasında belirtmelidirler.
- Makalede "etik kurul onayı" alınması gerekli ise; yazarlar, yazılı etik kurul izni / onayı aldıklarını "Gereç ve Yöntemler" bölümünde ".....etik kurulundan .....tarih ve..... sayı ile etik kurul onayı alınmıştır" şeklinde beyan etmelidir. "Söz-lü etik onay alınmıştır" ifadesi kullanılmamalıdır.

## 4. YAYIN/TELİF HAKKI

- Yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın/telif hakları dergimize aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır.

## 5. YAZI TÜRLERİNE GÖRE YAZIM KURALLARI

- Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir.

- Her tür bilimsel yazı için, *Word* dosyası halinde ayrı ayrı "Editöre Sunum Sayfası" ve "Kapak Sayfası" hazırlanmalı ve dergiye başvuru esnasında ayrı birer dosya halinde gönderilmelidir. Dergimiz İnternet sitesinden "Editöre Sunum Sayfası" ve "Kapak Sayfası"na dair örnek şablonlar indirilebilir. Yazım dili Türkçe olan yazılar için sadece Türkçe şablonun, yazım dili İngilizce olan yazılar için ise sadece İngilizce şablonun doldurulup gönderilmesi yeterlidir.
- Her makale için yazarlar "TELİF HAKKI DEVİR FORMU" nu, bilimsel yazılarını dergiye başvuru esnasında doldurup imzalayarak, yazıları ile birlikte dergiye göndermelidirler. Türkçe ve İngilizce form İnternet sayfamızdan indirilebilir. Yazım dili Türkçe olan yazılar için sadece Türkçe formun, yazım dili İngilizce olan yazılar için ise sadece İngilizce formun doldurulup gönderilmesi yeterlidir.
- Bilimsel yazı kabul edildikten sonra baskı öncesi kopyanın her sayfasının ve Telif Hakkı Devir Formu'nun tüm yazarlar tarafından ıslak imza ile imzalanması ve tüm bu evrakın BETİM Hasekisultan Mah., Topçu Emin Bey Çıkmazı, no. 4, 34096 İstanbul adresine posta yoluyla gönderilmesi gerekmektedir (tel. 0212 632 0369; faks 0212 632 0328). İlk başvuruda bunların elektronik olarak yüklenmesi yeterlidir.
- Dergilere yayımlanmak üzere gönderilecek yazıların türlerine göre yazım kuralları aşağıda tanımlanmıştır.

## 5.1. ORJİNAL ARAŞTIRMA MAKALESİ

- Yazılar *Microsoft Word*® belgesi olarak hazırlanmalı ve 1,5 aralıklı, 12 punto, iki yana yaslı ve *Times New Roman* karakteri kullanılarak yazılmalıdır. Sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılmalı ve sayfa numaraları sayfanın sağ üst köşesine yerleştirilmelidir.
- Kör hakemlik ilkesi gereğince, "Editöre Sunum Sayfası" ve "Kapak Sayfası" sisteme ayrı birer dosya halinde yüklenmelidir. Editöre sunum sayfasında olması gereken bilgiler, yazının türü, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu veya varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu özel ve tüzel kişilerin yazarlarla olan ilişkileri belirtilmelidir. Kapak sayfasında ise Türkçe ve İngilizce olarak alt alta olacak şekilde yazının uzun başlığı ve 40 karakteri geçmeyen kısa başlığı, yazar bilgileri ve sorumlu yazar bilgileri ve önerilen hakem bilgileri yer alır. İnternet sitemizdeki örnek şablonlarda bu bilgilerin nerede ve nasıl verileceğine dair yönlendirmeler mevcuttur. Yazarlara, izin alınan etik kurullara ve kurumlara ait bilgiler yazının ana metninde yer almamalıdır. GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde bu ibareler XXXXXXXX şeklinde yazılmalıdır.
- Yazıya ait ana metnin ilk sayfasında çalışmanın uzun başlığı Türkçe ve İngilizce olarak yer almalı, başlık büyük harflerle yazılmalı ve sayfanın geri kalan kısmı boş bırakılmalıdır. Başlıkta kısaltma kullanılmamalıdır.
- Daha sonra önce "ÖZ" (çalışmanın yazım dili İngilizce ise *ABSTRACT*) bölümü yazılmalıdır. Bu bölüm en fazla 300 kelimededen oluşmalıdır. Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Bu sayfa da ayrı bir sayfa olmalı ve anahtar sözcüklerden başka yazı bölümü içermemelidir.
- Yazının ana metni Türkçe ise önce ilk sayfaya Türkçe ÖZ, ikinci sayfaya İngilizce *ABSTRACT* yazılmalıdır. Yazının ana metni İngilizce ise önce ilk sayfaya İngilizce *ABSTRACT*, ikinci sayfaya Türkçe ÖZ yazılmalıdır.
- ÖZ veya *ABSTRACT* yapılandırılmış olmalıdır. Yapılandırılmış ÖZ (*ABSTRACT*) bölümünde



## ANADOLU KLİNİĞİ TIP BİLİMLERİ DERGİSİ YAZIM KURALLARI

- “Amaç (*Aim*),”
  - “Gereç ve Yöntemler (*Materials and Methods*),”
  - “Bulgular (*Results*),”
  - “Tartışma ve Sonuç (*Discussion and Conclusion*)”
- olmak üzere dört alt başlık yer almalıdır. ÖZ’de paragraflar içeriden başlamamalıdır.
- Türkçe ve İngilizce özetin sonunda yer alacak olan anahtar sözcüklerin sayısı en az iki, en fazla altı olmalıdır. Bunlar birbirinden noktalı virgül (;) ile ayrılmalı ve alfabetik sıraya göre sıralanmalıdır. Örneğin: **Anahtar Sözcükler:** insan denekler; klinik araştırmalar; kontrollü deney; randomize kontrollü deney. İngilizce anahtar sözcükler *Medical Subject Headings (MeSH)* doğrultusunda verilmelidir. Anahtar sözcük seçimi için, izleyen bağlantı tıklanarak açılan sayfada, ilgili konuya dair uygun sözcük girilerek anahtar sözcüklere ulaşılabilir: [www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Türkçe anahtar sözcükler Türkiye Bilim Terimleri (TBT) doğrultusunda verilmelidir: [www.bilimterimleri.com](http://www.bilimterimleri.com).
  - ÖZ ve *ABSTRACT* bölümlerinden sonra ana metne yeni bir sayfada GİRİŞ bölümü ile başlanmalıdır. Yazıda GİRİŞ, GEREÇ VE YÖNTEMLER, BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇ, gerekli ise TEŞEKKÜR ve KAYNAKLAR ana bölümleri yer almalıdır. Ana bölümlerin başlığı büyük harflerle ve **kalın** olarak yazılmalıdır. Ana başlıklar sola yaslı olmalıdır.
  - GİRİŞ bölümünün son paragrafı çalışmanın amacını açıklamalıdır.
  - Kaynaklar, ilgili cümlelerin sonunda parantez içinde numaralarla, metin içinde geçtiği sıraya göre verilmelidir. Örneğin; ..... (1). veya ..... (1,2). veya ..... (3-5).
  - Ana metinde paragraflar *Word* programında yer alan cetvel yardımıyla 1 cm içeriden başlamalıdır.
  - Yazıda yer alan tüm alt başlıkların sadece ilk harfi büyük olmalıdır. Yalnızca alt bölümler içindeki alt bölümlerin (alt-alt bölümlerin) başlıkları *italik* yazılmalıdır.
  - GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümü ile BULGULAR bölümünde verilmesi düşünülen Tablo ve Görsel yazılarının ilk harfi büyük olmalı ve **kalın** yazılmalıdır. Örneğin **Tablo 1.**, **Görsel 1.** Tablo yazıları ilgili tablonun üzerinde, görsel yazıları ise ilgili görselin altında yer almalıdır.
  - Tablo ve şekiller metin içerisinde nerede geçiyor ise o bölümde ilgili cümlelerin sonuna parantez içinde **Tablo 1.** veya **Görsel 1.** gibi yazılmalı, ancak ilgili tablo ve görseller başlıklarıyla birlikte kaynaklardan sonra ve her biri bir sayfada olacak şekilde ayrı ayrı verilmelidir. Görsel ve tablo üzerinde kısaltma ve/veya sembol kullanılmış ise tablo/görsel altında 8 punto ile yazılarak açıklanmalıdır.
  - Görseller (örneğin fotoğraflar) metne eklenmemeli, ayrı bir dosya olarak (görüntü kalitesi 300 dpi olacak şekilde ve .jpeg, .bmp, .tif vb. formatta) sisteme yüklenmelidir. Görsel alt yazıları, son tablonun olduğu sayfadan hemen sonra, ayrı bir sayfada sırasıyla, ilk harfleri büyük olacak biçimde (**Görsel 1.** Açıklayıcı metin) yazılmalıdır.
  - Daha önce basılmış görsel, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalı ve bu izin açıklama olarak görsel, tablo ve grafik açıklamasında parantez içinde belirtilmelidir.
  - Çalışmada veri analizi yapılmış ise GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünün son alt başlığı olarak “İstatistiksel analiz” başlığı tanımlanmalı ve bu bölümde hangi amaç için hangi istatistiksel yöntemlerin kullanıldığı ve ilgili paket programlar yazılmalıdır.
  - BULGULAR bölümünde yöntem adları verilmemelidir.

- Çalışmada TEŞEKKÜR bölümü gerekli ise bu bölümde, çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım belirtilmelidir.
- KAYNAKLAR bölümü aşağıda belirtilen kurallara uygun olarak yazılmalıdır.

### 5.2. DERLEME TÜRÜ YAZILAR

Orijinal araştırma yazıları için yukarıda tanımlanan yazım kuralları derleme türü yazılar için de geçerlidir. Sadece aşağıda tanımlanan birkaç maddede değişiklikler söz konusudur:

- Derleme türü yazılarda ana başlıklarda değişiklikler yapılabilir.
- Derleme türü yazılarda ÖZ en fazla 250 kelimedenden oluşmalıdır.

### 5.3. VAKA SUNUMU / VAKA SERİLERİ VE DİĞER TÜRDE YAZILAR

Orijinal araştırma yazıları için yukarıda tanımlanan yazım kuralları vaka sunumu veya vaka serileri türünde hazırlanan yazılar için de geçerlidir. Sadece aşağıda tanımlanan birkaç maddede değişiklikler söz konusudur:

- Vaka sunumu türündeki yazılarda ana başlıklarda değişiklikler yapılabilir.
- Derleme türü yazılarda ÖZ en fazla 150 kelimedenden oluşmalıdır.
- Bu tür yazılarda kaynak sayısı 15’i aşmamalıdır.

Bu üç ana yazı türünden başka;

- Editöryel Yorum/Tartışma türünde (yayımlanan orijinal araştırma makalelerinin, araştırmanın yazarları dışında konunun uzmanı tarafından değerlendirilmesi) veya
- Editöre Mektup türünde (son bir yıl içinde dergide yayımlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren, en fazla 500 kelimedenden oluşan yazı türü) yazılar da gönderilebilir. Bu yazıların hazırlanmasında da genel yazım kuralları geçerlidir. Bu yazı türlerinde,
  - Başlık ve özet bölümleri yoktur.
  - Kaynak sayısı beş ile sınırlıdır.
  - Sayı ve tarih verilerek hangi makaleye atıf yapıldığı belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu ve adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazar(lar) 1 tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

### KAYNAK YAZIM KURALLARI

- Dergilerin atıf sayılarının sağlıklı olarak tespit edilebilmesi, kaynakların düzgün yazılmasıyla doğrudan ilişkilidir. Dergimizde Vancouver kaynak yazım stiline bir varyantı kullanılmaktadır.
- Dergiye başvuru sırasında kaynakların ayrıştırılması, atıflar açısından büyük önem taşımaktadır. Bu ayrıştırmanın sağlıklı bir şekilde yapılabilmesi için kaynakların Vancouver kaynak yazım stiline göre yazılması büyük önem arz etmektedir. Dergimiz kaynak yazım kuralları, kaynak yazımın türüne göre aşağıda tanımlanmıştır.

### Dergi Makaleleri İçin Yazım Kuralları

[Her yazar için] yazarın soyadı, yazarın adının baş harf[ler]i. Makalenin başlığı [yalnızca ilk kelimenin ilk harfi büyük, geri kalanlar özel isim değilse küçük olarak]. Derginin adı [italik, kısaltılmış ve her harf öbeğinin ilk harfi büyük olarak]. Yıl;cilt(sayı):başlangıç sayfa numarası-bitiş sf. no. [mükerrer rakamlar çıkarılmış olarak].

## Örnek:

Abaraogu UO, Tabansi-Ochuogu CS. As acupressure decreases pain, acupuncture may improve some aspects of quality of life for women with primary dysmenorrhea: a systematic review with meta-analyst. J Acupunct Meridian Stud. 2015;8(5):220-8.

## Kitaplar İçin Yazım Kuralları

[Her yazar için] yazarın soyadı, yazarın adının baş harf[ler]i. Kitabın Adı [bağlaç, soru eki vb. hariç, tüm sözcüklerin ilk harfleri büyük olarak], [varsa] ed. [her editör için] editörün soyadı, editörün adının baş harf[ler]i, [ya da varsa] çev. çevirmenin soyadı, çevirmenin adının baş harf[ler]i, X. ed. [ilk edisyon/baskı değilse X. edisyon/baskı olduğu bilgisi]. Yayınevinin kenti: Yayınevinin ismi; yayımlanma tarihi:göstermek istenirse kaynak gösterilen sayfa[lar].

## Örnek:

Ankaralı H, Cangür Ş, Sungur MA. Formülsüz Biyoistatistik. İstanbul: BETİM; 2015.

Beauchamp TL, Childress JF. Biyomedikal Etik Prensipleri, çev. Temel MK, 7. ed. İstanbul: BETİM: 2017:263.

## Kitaplar Bölümleri İçin Yazım Kuralları

[Her yazar için] yazarın soyadı, yazarın adının baş harf[ler]i. Kitabın bölümünün adı [yalnızca ilk kelimenin ilk harfi büyük, geri kalanlar özel isim değilse küçük olarak]. In: [varsa, her editör için] editörün soyadı, editörün adının baş harf[ler]i, (ed.), [ya da varsa] çevirmenin soyadı, çevirmenin adının baş harf[ler]i (çev.), Kitabın Adı [tüm esas sözcüklerin ilk harfleri büyük olarak], X. ed. [ilk edisyon/baskı değilse X. edisyon/baskı olduğu bilgisi]. Yayınevinin kenti: Yayınevinin ismi; yayımlanma tarihi:bölümün başladığı-bittiği sayfa.

## Örnek:

Beauchamp TL, Childress JF. Özerkliğe saygı. In: Temel MK (çev.), Biyomedikal Etik Prensipleri, 7. ed. İstanbul: BETİM: 2017:153-226.

## İnternet Kaynakları İçin Yazım Kuralları

İnternet girişini giren kişinin soyadı, adının baş harf[ler]i, ya da kurumun tam ve açık adı (varsa giri tarihi). Giri başlığı [özel isim olmadığı sürece sadece ilk kelimenin ilk harfi büyük olarak]. Erişim: adresi (erişildi: son erişildiği tarih).

## Örnek:

T.C. Resmî Gazete (29.6.2019). Eczacılar ve Eczaneler Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Erişim: www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/06/20190629-8.htm (erişildi: 12.9.2020).

Türk Dil Kurumu. Kesme işareti (°). Erişim: www.tdk.gov.tr/icerik/yazim-kurallari/kesme-isareti (erişildi: 8.8.2020).

## Yayımlanmamış Yüksek Lisans/Doktora Tezleri İçin Yazım Kuralları

Yazarın soyadı, yazarın adının baş harf[ler]i. Tezin adı [kitap adı gibi yazılmış şekilde] (yayımlanmamış yüksek lisans/doktora tezi). Yükseköğretim kurumunun kenti: kurumun ismi; yıl [kitapların yayımlandığı yer, yayınevi ve tarih bilgileri gibi].

## Örnek:

Barış M. Down Sendromu Bağlamında Seçici Kürtaj Hakkındaki Etik Argümanların Normatif Analizi (yayımlanmamış yüksek lisans tezi). İstanbul: T.C. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı; 2017.

## 6. GENEL AÇIKLAMALAR

*Medical Subject Headings (MeSH)* nedir?

- Uluslararası başlıca makale tarama dizinleri ve veri tabanlarında, makalelerin sınıflandırılması için kullanılmakta olan, tıbbi-biyolojik terminolojiye standart getirmeyi amaçlayan ve sürekli güncellenen, İngilizce makalelerin anahtar sözcüklerinin seçilebileceği, geniş bir tıbbi-biyolojik terimler dizinidir.

Türkiye Bilim Terimleri (TBT) nedir?

Ulusal düzeyde tıbbi-biyolojik terminolojiye standart getirmeyi amaçlayan, şimdilik 186.000 tıbbi-biyolojik terim içeren ve sürekli güncellenen, Türkçe makalelerin anahtar sözcüklerinin seçilebileceği tıbbi-biyolojik terimler dizinidir.

## Anahtar Sözcükler Neden *MeSH* ya da TBT Arasından Seçilmelidir?

- *MeSH* ve TBT terimleri, ana başlıklar ve alt başlıklardan oluşan, birbiri ile ilişkilendirilmiş hiyerarşik bir yapı ile kodlanmışlardır.
- Böylece tek bir terim ile yapılan aramada, ana başlıklar yanında terimin ilişkilendirildiği tüm alt başlıklar da otomatik olarak aramaya dahil edilir.
- Aynı terim, birden çok terminoloji ile tanımlanmış olduğundan, araştırmacının az veriyle, kolay ve hızlı bir şekilde mümkün olduğunca çok makaleye ulaşabilmesini sağlar.

## KISALTMA VE AKRONİMLER

Kısaltılacak sözcüğün ya da sözcük öbeğinin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidirler. Aynı sözcük(ler) için tüm metin boyunca aynı kısaltma/akronim kullanılmalıdır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" (*Scientific Style and Format: the CBE Manual for Authors, Editors, and Publishers*) kaynağına başvurulabilir.

## 7. YAZININ GÖNDERİM AŞAMASINDA DİKKAT EDİLECEK NOKTALAR

- Sorumlu yazar, "TELİF HAKKI DEVİR FORMU"nu doldurup, çalışma ile birlikte dergiye göndermelidir.
- Yazarlar, makaleyi değerlendirmek üzere potansiyel iki hakemin ismini ve güncel iletişim bilgilerini (e-posta, telefon, faks) Editöre Sunum sayfasında bildirmelidirler. Bununla birlikte editörlerin hakemleri bizzat seçme hakkı mahfuzdur.
- Gönderiler, yazılar TÜBİTAK ULAKBİM DergiPark sistemine (<http://dergipark.gov.tr/anadoluklin>) yüklenerek gerçekleştirilmelidir.
- Gönderi sırasında Editöre Sunum sayfası, kapak sayfası, yazının ana metni, Telif Hakkı Devir Formu ve varsa görseller ayrı dosyalar halinde yüklenmelidir.
- Yazarlar İnternet sitemizdeki hakem değerlendirme formlarını inceleyerek hakemlerin incelediği konulara özellikle dikkat ederlerse yazımdaki eksikliklerini hakem sürecinden dönmeye gidirmiş olurlar. Yine de hakemler her türlü eleştiri yapıma hakkına sahiptir.

## Karhavi kolon iltihabı (Colite ulcéreuse grave).

Dr. Kemal Hüseyin

Gülhane Sarf Hastalıklar ve Bakterioloji Muallimi

Bu nam ile bahsetmek istediğim hastalık amib, balantidium, frengi, dizanteri basili, gonokok, tüberküloz ve saire gibi protozoer veya basil; civâ teşemmümünde ve üremide olduğu gibi haricî veya dahillî semlerden tümörler son zamanlarda mütaalâ edilen Nikola - Favr yahut Lenfogramulomatoz enginal arazi meaiyesi gibi muayyen bir sebep tahtında husule gelen hat veya müzmin karhavi kolon iltihabları haric olarak sebep veya âmili bu güne kadar meçhul ve çok defa ağır olarak seyrederek ölüm ile nihayet bulan karhavi kolon iltihabıdır. Hastalığın belli başlı araz ve seyri ve biyolojisine ait bu günkü fikirleri bulâsa etmekle beraber son senelerde görmüş olduğum vekayiide ilâve edeceğim.

Hastalığı Snapper henüz malûm olmayan bir amil tarafından husule gelen ve karha ile müte-râfik emai galîza iltihabı diye tarif ediyor. Hastalığa eski ve yeni müellifler tarafından verilen isimler arasında ufak tefek farklar var. Schmidt Colite chronique suppurative, Friedel ve Mathieu Recto - Colite hemorrhagique, Rosenheim Colite grave, Bonorino Udaondo Colite ulcéreuse chronique.

Lardennois ve Chiray'ın eserinde karhavi kolon iltihabları hususî ve hususî olmayan diye ikiye taksim edilmiş, bahsettiğimiz hastalığa Colite ulcéreuse non spécifique (hususî olmayan karhavi kolon iltihabı) ünvanı verilmiştir.

B. Udaondo vak'aların hepsinden mebzul miktarda cerahat olmadığı bazılarında pek az bulunduğu, hemorajinin bazan görülmediği, ve karhavi kolon iltihablarının kâffesinin ağır seyretmediği için kıyîli veya hemorajik ve ağır ünvanlarla verilen isimlerin hastalığı tavsife kâfi olmadığını iddia ederek müzmin karhavi kolon iltihabı tabirinin münasib olduğunu zikrediyorsa da geçen seneki Brüksel kongresinde bu hastalık en ziyade (amibli olmayan ağır karhavi kolon iltihabı = Les colites ulcéreuses graves non amibiennes) ünvanı altında bahsedilmiştir. Hastalığın bahse değer en mühim ciheti şüphesiz em'a patolojisi içinde en karışık, vekayinin mühim bir kısmında da ağır seyreden bir hastalığı olmasıdır.

Snapper'e nazaran avropanın bir çok yerlerinde adet itibarile amibli dizanteriye nazaran daha çok görülmektedir. Memleketimize gelince az veya çok tesadüf edildiğine ait malûmatımız noksan olmakla beraber kalın barsak hastalıkları meyânında tek tük tesadüf edildiği de muhakkaktır.

**Âraz :** Hastalık en ziyade Gallart Monese nazaran 15—50, ve Snapper'e nazaran 20—50

yaşlar arasında görülür. Çocuklar ile daha yaşlı kişilerde hiç görülmez değilse de her halde nadirdir. Bargenin toplamış olduğu 600 vak'a içinde 3—73 yaş arasında her yaştan hasta var, fakat kesafet 20—30 yaşları arasındadır, 10 yaşından aşağı olmak üzere yalnız 9 vak'a mevcuttur. Musab olanlar arasında kadın erkek farkına gelince bu da sabit değil, bazı müellifler meselâ yukarıda zikrettiğimiz İspanyalı Profesör Gallart Monese nazaran kadınlar daha fazla olduğu halde Boenosayresli profesör B. Odaondo'nun vak'aları arasında erkek fazladır. Umumiyet itibarile ishal ile başlar bidayette bir kaç defa iken yevmiye 15—20 defa tabiiye kadar çıkar ve ekseriyetle gündüz defa tabii fazladır hastalığın mutat tegayyüratı teşrihiyesini harkafiyi kolon ve rektum hizalarında olduğu için ilk arazda bu nahiyelere mahsus (Rectal) olarak görülür. Maddei gaita ishal şeklinde olup ehemmiyetli miktarda cerahet ve muhat vardır. Bazan çizgi halinde kan mevcut olup vak'alarının bazısında kan miktarı fazla bazan ehemmiyetli bir kan ziyalı halinde hatta içerisinde alâka görüldüğü de vakidir. Maddei gaitanın makroskopik manzarasına bakarak hastalığın emai galîzada bulunduğu mahalli ve dereci intişarını tesbit etmek bir dereceye kadar mümkündür. Eğer afet yukarı kısımlarda olursa maddei gaita aşikâr olarak ishal şeklinde olup kan, muhat, kib gibi hasilatı maraziye ile iyice karışmış bir şekildedir, fakat meal müstekim ve sini harkafii kolon hizalarında tekrâr etmiş ise defa tabii hemen hemen tabii vasıfda hatta bazan hasta kabızdır, Pü şeklinde kan, muhat ve cerahat fazla ittiraş olunur, adeta kan maddei gaitayı başlık gibi örter. İkinti, burun'tu bilhassa pü şeklinde fazladır. Yevmi defa tabii adedi de hastalığın bulunduğu yerlere göre ve münteşir olmasına nazaran az veya çoktur.

Maddei gaitaya aid teşevvüşlerden sonra hasta en ziyade karındaki ağrılar dan şikâyet eder, ağrı kolon hizalarında mevzii veya münteşir olup bilhassa sol fahiz üzerine intişarı mevcuttur. Mamafih bazı vak'alarda müzmin olmasına ve uzun zaman devam etmesine rağmen ağrıdan pek şikâyet etmezler. Karın gergin ve tempanizm mevcut olup bu da hastayı ara sıra izac ader. Ekserisi humma dır. Dereci hararetin tereffüü hafifdir ancak hat şekillerile bazı nüks hallerinde 40 dereceye kadar çıkan yüksek hararet görülür ki bazı vak'alarda meselâ iki ay gibi uzun bir zaman da devam edebilir. Bazan zahiri hiç bir ihtilâl görülmediği halde hummanın seyri septik bir şekil alır. Fakat bu gibi hallerde iyi tetkik etmeli, meselâ hastalığın en tehlikeli ihtilâtlarından biri olan Perirectal bir apse olup olmadığını araş-



tırmalıdır. Hastanın ahvali umumiyesi hastalığın ağırlığı müddeti devamına bağlıdır. Bazan ağır mevzi veya barsak tegayyüratı olduğu halde ahvali umumiyede büyük bir değişiklik olmaz. Barsağın haricindeki en mühim arazılardan birisi de **Anemi** dir. Umumiyetle hafif isede barsaktan kan ziyai fazla olur veya hastalık hat toksik şekilde devam ederse kansızlık da ileri derecededir. Kanda Lokosit miktarı bir az fazladır ve Nötrofil ler bir az artmıştır.

Nahiyei şeraiyenin muayenesinde : mühim bir değişiklik görülmez.

**Toucher rectal :** bu muayenede ihtiyatlı olmalı, umumiyetle vecanaktır, spazmdan dolayı sertlik his edilir, ilerlemiş vekayide az çok derin karhalarla yine hastalığın avakibinden olan tazayyuk ve polipler hiss olunur.

Vak'ayı tenvir edecek en kıymetli muayene **Rectoscopie** dir. Bu suretle gışayı muhatinin hali layikile görülebileceği gibi karhalardan alınan ifrazdan yapılacak mikroskopik ve bakteriyolojik muayenede daha doğru netice verir. Rektoskop muayenesinde gışayı muhatide görülecek tegayyürat hastalığın devrine göre mütehavvildir.

İlk zamanlarda bütün gışayı muhatide münteşir iltihabi bir reaksiyon vardır. İhtikandan dolayı koyu kırmızı olup ötede beride küçük küçük ekimotik lekeler görülür. Dokunulursa kolayca kanar.

İkinci safhada ; ödem ile beraber küçük abseler teşekkül etmiştir. Bunlar sarı renkte görünürler ve hasta olan gışai muhati tabına dağılmışlardır. Karhalar daha genişlemiş adeta turnakla husule getirilmiş sıyrıklar gibi görünür. Küçük abseler yer yer toplanmıştır. Onun yanında daha salim olan gışayı muhatinin eviyesi tevessü etmiş bir şekilde göze çarpar. Bu takarruhattan şifası mümkündür ve yerine lifi bir nesic kaim olur, fakat her hangi bir nöks ile yeniden açılır. Karhalar ilerledikçe ve devam ettikçe rektoskop da ; üzerinde gışayı kâzib teşekkülâtı müşahede olunur. Bunlar karhaya oldukça mülasıktır. Eğer hastalık daha ileri bir safhada uzunca bir müddet devam etmiş ise meai müstakim ile sini harkafii kolona tevafuk eden kısım karhaları havi ve daima kanayan sert bir boru şeklini alır. Ekseryetle muayene edilen kısım muhat ve kış ile örtülmüş olduğundan temizlenince zikrettiğimiz tafsilat meydana çıkar.

**Etiologie :** Karhavi kolon iltihabının bu günkü malûmatımıza göre en karışık ve henüz meçhul noktasında sebebidir. Yukarda zikrettiğimiz veçhile sebebi kati olarak muayyen amib, basilli dizanteri gibi amillerle husule gelen ve karha ile müterafık kolon iltihabları meyanında bu hastalık kendine mahsus araz ve bir seyre malik olması dolayısıyla onlardan tefrik edilerek bazı müellifler non spécifique kolon iltihabı ünvanını veriyorlar. Hastalık için sebep

olarak zikredilenlerin belli başlıcaş şunlardır.

**1 : Avitaminose :** vitamin noksanı hastalığı meydana getirmek için bir sebebidir? Hakikaten hayvan tecrübelerinde vitaminden arı ve yabut az gıda vermekle karhavi kolon iltihabını taklid eder şekilde barsak tegayyürleri husule getirmek mümkündür ve bu inkâr edilmezse hasta insanların kâffesinde avitamiinoza delalet eder araz görmek kabil değildir. Vakıa hasta tedavi edilirken vitaminden zengin gıdalar verilir, ve bunun hüsnü tesir ettiği de muhakkaktır, fakat ne hastayı bu suretle diğer avitaminozlarda olduğu gibi işta etmek mümkündür, ne de yalnız vitamin noksanı ile bu hastalık meydana gelir. Vitamin noksanının hastalığın zuburunda bir yardımcı sebep olarak bulunması belki şayanı kabuldür, fakat hakiki sebep değildir.

**2 : Bazı müellifler vücutta devamlı bir intan mihrakının bulunuşunu (Infection focale) hastalığın sebebi olarak kabul ediyorlar. Meselâ levze iltihabları, dişler, teneffüs yollarındaki kışhi, müzmin iltihablar ve saire gibi. Buradaki mihraklarda bakteri devamlı olarak mevcut olduğu gibi daima da virülandır, mihraklardan neşet eden bakteri metastazlarının kolonda karhavi iltihab husule getirdiği iddia olunuyor. Vakıa kolit ülseröz vakalarında vücutta bir enfeksiyon mihrakı varmı bunu aramak şarttır, mevcut ise imkân varsa bunu bertaraf etmek lâzımdır. Hatta bazan hastalığın seyri üzerine ciddi surette tesir edilebilir. Fakat vekayinin mühim bir kısmında bertaraf edildikten sonra devam etmesi, sebep olarak bu nazariyenin kâfi olmadığını göstermektedir.**

**3 — Kalsiyum noksanı : Hypocalcémie.** Kâfi delil yoktur.

**4 — Enfeksiyon nazariyesi :** bilhassa son senelerde en çok rağbet gören fikirdir. Bunu da ikiye ayırabiliriz.

**A) Zaten barsakta görülen bakterilerin virüsüyet iktisab ederek yardımcı sebeblerin tesirile hastalığı meydana getirmesi yabut dizanteri basilli veya paratifüs B. gibi patojen bir bakterinin amil olması.**

Bunlardan Poli, Proteus, Streptococce hemolytique nadiren Frenkel gaz basilli insan emasında görülen bakteriler vakıa bu hastalarda daima virülan olmak üzere tesadüf edilmektedir, fakat gerek tek ve gerekse müşterek olarak bu bakterilerin kullanılması ile hayvanlar da kolit ülseröse müşabih araz husule getirilememiştir.

Strauss ve Loewenthal harbi umumî senelerinde azım miktarda görülen dizanteri vekayii arasında basilli dizanterinin bazılarındaki 10 % nisbetinde kronik olarak ve dispeptik veya kolit ülserös olmak üzere ikişekli seriri de seyrine devam ettiğini ve nihayet bazı Amerikan müellifleri kolit ülserös de dizanteri serumu kullanarak hüsnü netice elde ettiklerini, bazı vekayide kültür de dizanteri basilli

müsbet olduğunu, agglutinasyonun müsbet netice verdiğini ileri sürerek dizanteri basilini amil adediyorlar. Harbi umumide mütalea edilen bu vak'aları (**Ruhrfolge**: dizanteri avakibi) namı altında Strauss toplamıştır, kolit ülseröz şeklinde seyr edenleri rektoskop ile müşahede ettiği tegayyürat bu gün okunacak olursa tamamen bahsetmiş olduğumuz ağır karhavi kolon iltihabının aynıdır.

Bütün vekayide kültür doğrudan doğruya emadaki karhadan yapıldığı halde müsbet netice vermediği gibi hafif bir aglutinasyona istinaden müzmin dizanteri adetmek-te doğru değildir. Dizanteri basilinin burada bulunuşu arızidir yani kolit ülseröz varken inzimam etmiştir. Acaba basilli dizanteri müzminleşerek Strauss'un zikrettiği karhavi kolon iltihabı şeklinde bir levhai seririye meydana getiremezmi? Bu mümkündür ve reddedilemez, fakat tedavisi kolit ülserözün tamamen aynıdır.

**B) Kolit ülseröz vekayinde bulunup amil olduğu iddia edilenler:** Bu meyanda zikre şayan son senelerde Rosenow usulile Amerikada Mayo kliniğinde Bargaen tarafından izole edilen Streptokok vardır. Bargaen tarafından kolit ülserözde amil olduğu iddia edilen bu streptokok Micro - aerophile - anaerop veyahut karhadan ilk defa izole edilmek istendiği zaman anaerop şeraitte daha iyi neşvünema bulur. Daha iyisi gışayi muhatideki karha üzerinden kazınarak alınır, Rosenow'un beyinli glikozlu buyyonuna ekilir, buradan kanlı jeloz pilaklarına pasaj yapılır. Streptokok; kültür ve biyolojik evsaf itibarile streptokok nevilerinden biri olan Enterococcus vasfındadır, daha ziyade diplokok şeklinde kanlı pilak üzerinde hafif hemoliz ile beraber, hemoglobün üzerine tesir ettiğinden yeşil renkli koloniler verir. Emada bulunan diğer anterokoklar ve streptokoklardan bir farkı da şeker tecribelerinde (Salicine) i tahmir etmesidir. Bu koku Bargaen tavşanlara dahili verit zerkederek kolit ülserözün aynıni husule getirmiştir fakat maalesef her vak'a için mümkün olamıyor. Bir tecrübeye ancak 16 tavşanın 4 ünde görülmüştür. Bargaen tarafından iddia edilen ikinci mühim bir noktada bununla ihzar edilen aşı ile hastaları tedavi etmek mümkün olduğudur. Meselenin ehemmiyeti dolayısıyla müteaddit mücerribler tarafından tetkik edilmiştir. Maalesef Streptokok her ne kadar kolitli hastalarda çok defa bulunabiliyorsa da her defada tesadüf olunmuyor. Bir cihette sağlâm insanlarda da görülmüştür. Benim tesadüf ettiğim vak'alar içinde ancak iki defa rast geldim. Evsaf ve salisine tesir etmesi itibarile tamamen Bargaenin bakterisine müşabih olan bu streptokok ile tavşana yapılan dahili verit zerkte hiç bir arıza husule gelmemiş, yalnız aşağıda aşı tedavisinde bahsedeceğimiz vechile çok iyi netice aldık. Bir hastada iki defa tatbik ettik. Birinci tatbikten bir sene sonra, nüksetmiş, aşığı tekrar ettik, son tatbikten üç sene var ki henüz bir nüks ile müraacaat etmemiştir.

1935 Brüksel kongresinde professor Mones ve Sanjuan Rozenow vasatı üzerine yapılan ilk kültürü ve yahut doğrudan doğruya alınan karha ifrazını süzdükten sonra filtrayı tavşanlara zerkederek kolit ülseröz tevlit ettiğini zikrediyor, bu münasebetle hastalığın amilini filtran bir virüs olarak telakki etmektedir.

Hülasa : Kolit ülserözün amili olarak şimdiye kadar iddia edilen sebepler henüz emin bir netice vermemiştir. En makbul olanı vakia enfeksiyon nazariyesi, bir virüs tarafından husule getirildiğidir, fakat bu virüs bu güne kadar meçhuldür.

#### Nazarı itibara alınacak en mühim hastalıklar :

1: Hemoroid karışması ihtimali iltihabı serç (proctide) olduğu zemandır çünkü hemoroid proktit husule getirebilir, ciddi bir muayene, anoskopi ile dahili hemoroidlerin teharrisi, nihayet hemoroid tedavisi ile proktidin zail olması tefrika yardım eder.

2: Mial müstakim kanseri: müşkül teşhislerden birisidir. Sübjektif ve objektif arazları yekdiğerine çok karibdir, sık sık tegavvut, kan, ve kış ile karışık olması, şedid tegavvut ihtiyacı her iki hastalıkta da mevcuttur. Kanserde tuşe yapıldığı vakit ekseriya tümör hiss olunabilir, daha eyisi rektoskopidir, karsinomda gışayi muhati kanserin bulunduğu mahalle kadar hali tabii dedir, yalnız tümörün etrafında iltihab vardır. Halbuki kolit ülserözde rektoskop idhal edilir edilmez iltihablı gışayi muhati ile kan ve cerahat geldiği görülür, burada tekrar bir müşkül var, o da kolit ülseröz üzerinde kanser husule gelmesidir, burada biyopsi, röntgen muayeneleri teşhise yardım eder.

3: Kronik basilli dizanteri: Kronik basilli dizanteri ile kolit ülseröz arasındaki sebep itibarile münasebeti yukarıda zikrettik. Her iki hastalık gerek görülen araz gerek ihtilât, gerek rektoskopik muayenede tefrik etmek imkânı yoktur yalnız kültürde dizanteri basilli neşvünema bulması mevcut hastalığı kolit ülseröz şeklinde bir kronik basilli dizanteri olarak kabul ettirebilir. Tedavi itibarile ikisi arasında fark olmadığından bu teşhisi tefrik edilemez. Müşkülât pratik noktai nazarından ciddi değildir.

4: Amibli dizanteri: Maddei gaitanın bilhassa nöbet esnasında hıyhi olmayışı, adeta zatürrie krasasına andırması, dahilinde taze muayene edildiği halde (Muhakkak taze muayene etmelidir, zira maddei gaita durmakla epitel hücreleri tamamen hareketsiz amibe benzer manzara alırlar) amib bulunuşu hastanın bulunduğu memlekette amibli dizanteri oluşu amibli dizanterinin halinde müşkülât göstermez. Şüphe olan vekayide rektoskopi emin vasıtalarından biridir. Hali tabiiide rektüm gışayi muhatisi üzerinde kırmızı çıkıntılar görülür Zirvesinde sarı nokta halinde abse yeri vardır.

5: Tüberküloz: Nadiren karışır :

a) Bağırsak tüberkülozu daima talidir, hastada muhakkak başka uzuvda bilhassa akciğerde tüberküloz vardır.



b) Ema tüberkülozu dekkaki ve kekum sahasında görülür.

6 : — **D i v e r t i c u l i t :** — Bir çok kimselerde bilhassa kırk yaşını geçmiş kabız olan şişman insanlarda kolonda küçük tagallüfler görülür, bunlar teşrih noktai nazarından gışayı muhati ve msliden ibaretir. Ema dahilinde tazayyüktün fazlalığından husule gelmiş küçük fitiklardır, bunlar divertikülleri teşkil ederler. Hiç hadisei maraziye husule getirmediği müddetce **D i v e r t i c u l o s e** denir. Fakat ema muhteviyatı divertikülleri doldurur, cevfi ema ile iribatı dar olduğundan dahilindeki husule gelen tefessüh divertikil cidarını iltihablandırır (**d i v e r t i c u l i t e**) husule gelir. Bu suretle müzmin bir iltihab husule gelirse de yalnız divertikil cidarına münhasır kalmaz, sini harkafi kolonun civarında intisar eder. Sini harkafi kolonun etrafındaki iltihabın nesci hubeybiden müteşekkil sabit büyük bir tümör husule gelir, ve ekseriyada divertiküller bu kâzib tümöre açılır. Bu suretle nadiren bir kılı peritonit husule gelir, mutad olarak bu kâzib tümör dahilinde kılı mevcuttur. Ema tazayyuku arazi verdiği gibi cidarı batna, cilde, mesaneyeye de açılır. Teşhisde kolit ülseröz ile iltibas maddei gaiteye kan ve kılı karıştığı zaman mümkündür. Meseleyi radyoloji haleder. Radyografide divertiküller sini harkafii kolon üzerinde küçük birer zeyl gibi görünür. Saniyen kolit ülseröz nadiren bu nahiyede birer tümör teşkil edecek tagayyürat yapar. Binaenaleyh sini harkafii kolon etrafında tümör oluşu kolit ülseröz aleyhindedir.

7 — Son zamanlarda mütalea edilen **L y n p h o g r a n u l o m a t o s e i n g u i n a l e** yahut **N i c o l a s F a v r e** hastalığı veyahut **P o r a d e n i t e** denilen hastalıkta meai mustakim ve kolon da ağır tegayyürat husule getirerek teşhisde kolit ülseröz ile karışabilir. Nikola Favre hastalığının ilk mihraki pek hafif ve görünmeden geçebilir, bir kaç gün sonra nahiyei mağbeniyede ukedat şişer ve takayyüh eder fistül teşekkül ederek kapanmaz veyahut pek müşkil kapanır, aylarca tekayyüh devam eder. Evvelce bu hastalığı Şankr mu ile karıştırırlardı. Halbuki şankr mu da ilk mihrak yani şankr daima görülürsede Nikola Favre hastalığında süratla zail olur, kadınlarda ise nahiyei mağbeniyedeki ukedatta ekseriyetle şişmez buna mukabil enfeksiyon doğruca şerç ve muhiti şerçedeki nesiceleri tutar. Kadınlarda ekseriyetle olduğu gibi ilk mihrak mehbiledir, ve şişirdiği ukedatı lenfaviyede Gerota ukedatı namı verilen şerçin etrafındaki ukedatı lenfaviyedir. Bundan dolayıdırki kadınlarda meai müstekim iltihabı ve tazayyuku şeklinde görülür. Erkeklerde ise meai mustakimdeki âraz nahiyei mağbeniyedeki tekrarruhattan sonra yani daha geç görülür. İşte Nikola Favre hastalığında görülen bu şerç iltihabı (**P r o c t i d e**) ile tazayyuk keza mehbil ile nahiyei icannı elefantiyazik olarak şişmesine ilk görene izafeten (**J e r s i l d**) ârazı denir. Mağbeni lenfigranulomatoz yahut Nikola Favre hastalığının barsağa ait arazları meai mustakimde

şiddetli ağrılarla kanlı ishallerdir. İşte bu cihetten kolit ülseröz ile karışabilir. Eğer stenoz fazla ise daha ziyade Nikola Favre hastalığı düşünmelidir.

**F r e i t e a m ü l ü** tanıldığından beri teşhis çok kolaylaşmıştır, teamülün esası şedur : tekayyüh etmiş nahiyei mağbeniyeye ukedatından kılı alınır tuzlu su ile sulandırıldıktan sonra 55 derecede takim edilir. Entra kütane zerk edilir, Nikola Favre hastalığı ise şiddetli bir kırmızılık husule getirir.

8 — Üreminin kalın barsakta karhavi kolon iltihabını taklit eden şekli : — Diğer üremi arazi mevcut olması ile tefrik olunur.

9 — **C ı v a t e s e m m ü m ü :** —

Hülasa olarak : **K o l i t ü l s e r o z t e ş h i s i :**

1 — Anamnez

2 — Maddei gaitanın makroskopik ve mikroskopik muayenesi. Kan, kılı, muhat bulunması.

3 — Anemi mevcut olması, kan sukutunun fazlalığı

4 — Rektoskop ile gışayı muhati muayenesi.

5 — Lavman yapılarak radyolojik muayene.

Müzmin karhavi kolon iltihabı gibi ağır bir hastalığın ciddi **i h t i l â t ı** olduğunda muhakkak, yalnız daha fazla uzatma korkusu ile yalnız isimlerini zikrile iktifa edeceğim. En mühimleri : Ema gışayı muhatlsinde Polypose, tazayyuk, perirektal huraç, kolon tesekkubu, mafsâl iltihabıdır. Bunların içinde en fazla görüleni poliposdur. Ağır ihtilâtlara kolon tesekkubu, perirektal huraç, mafsâl iltihabına gelince müzmin basiller dizanteride aynen müşahede olunur. İhtilât olarak mafsâl iltihabı görüldüğü zaman müzmin dizanteride aranmak icabeder.

1928 denberi Gülhane seririyatında 17 vak'a tesadüf ettik ki bunlardan 11 i erkek, 6 sı kadındır. Ayrıca bir erkek, bir kadın olmak üzere muallim bay Süreyya Hidayet tarafından maddei gaita tetkiki yapılmak üzere laboratuvarımıza gönderilmiştir. Hunlar yatarak tetkik edilen hastalardan değildir, kendileri tarafından yapılmış müşahede ile radyolojik tetkikleri görmek için müsaade etmişlerdir. Bu iki vak'ayıda ilâve edersek 12 si erkek, 7 si kadın olmuş olur. Hastaların en yaşlısı 46, en gencide 18 yaşındadır.

İki vak'ada kültür ile Fleksner basilli bulunmuş, bunlarda  $\frac{1}{800}$  e kadar aglutinasyon elde edilmiş uzun zamandan beri devam eden hastalıkta tedavi ile kuvvetli salâh hasil olmuş bunları kolit ülseröz şeklinde müzmin dizanteri basiller adedeceğiz. Bir vak'ada da Wasserman müsbet bulunmuş, yapılan frengi tedavisi hastalığın seyri üzerinde bir tesir hasil etmemiş olmakla beraber bu üç vak'ayı hariç adedersek elimizde 16 vak'a kalmış oluyor. Bu vakalardan bir tanesi seririyatımızda vefat etmiş, muallim bay Süreyya Hidayete ait vak'alardan bir tanesi yapılan aşî tedavisi ile evvelâ salâh görülmüş isede bir müddet sonra tesekkup ile hastanın vefat ettiğini haber aldık.

Vak'aların hiç birisi yeni değildir, hastalık başlar başlamaz müracaat yoktur, bazısı 6—8 ay hatta bir iki sene gibi mükerrer nöbetlerden sonra müracaat etmişlerdir, bazılarında tedavi ile nisbi salâh olmuş, bir kısmında da hiç bir değişiklik görülmemiş arzuları üzerine hastaneden ayrılmışlardır, aşıkâr eyilik görmeyen bu hastalardan memlekotimizde mutaf olduğu vecbile bir daha müracaat eden olmamıştır. Bu vak'aların hiç birisinde amib görülmemişse de tecrübevi olarak yapılan bir emetin tedavisinde hiç birisinde istifade olamamıştır.

Bakteriyolojik muayene neticesi (Dizanteri basilli bulduklarımız hariç):

Bargen diplo streptokoku	2	vak'a
Streptococcus hemolytique pyogène	1	>
Pyocyanique	1	>
Hususî patojen bir bakteri görmeyip		
Koli, proteus, salisin üzerine müessir olmayan anterekok gibi emâ bakterileri	12	>
Yekûn	16	

Bargen diplo streptokoku bulunan iki hastanın müşahedesini hulâsatan kaydediyorum.

I: Kadın 29 yaşında 20/6/931 de müracaat etmiştir. Üç sene evvel birden bire ateşle karın ağrıları ile hastalanmış, ıktını buruntu mevcut olup defî tabii miktarı 5 defa kan ve muhat mevcut imiş, bu müddet zarfında iki hastaneye müracaat etmiş, birinde apandisit ameliyesi yapılmış isede barsak hastalığı üzerine müessir olamamış, yine arastrâ nöbet halinde takarrur etmiştir. Hastanın muayenesinde: sini harkafii kolonda spazm mevcut olup ces ile hissolunabiliyor, ağrıltı. Sağ taraf kaide bronşektazi mevcut, ara sıra kanlı kıraşa çıkarıyor, Koch basilli menfi. Humma azamî 37,8 defî tabii miktarı 6—8 defa kanlı muhatlı, mikroskopta mebzul kılı hücreleri mevcut. Bronşektazisi olduğundan fokal enfeksiyona da bir misal olmakla beraber bunun üzerine tesir etmek mümkün değil. Kanlı vasat üzerine kültür salisin üzerine müessir, yeşil koloniler diplokok vasfında (Bargen) mevzii tedavilerden bir istifade etmemiş bilâkis barsak arazının iştidadına sebeb olmuştur. Otovaksen temamen salâh. Bu hasta 29/5/932 de nüküs ile tekrar müracaat etmiş. Aşı tedavisi tekrar edilmiştir. Yakın zamana kadar bir kaç defa müracaatında bronşektazisi ilerlemede devam ettiği halde kolitde halen üçüncü bir nüküs görülmemiştir.

II: Erkek 45 yaşında 10/5/931 de müracaat etmiştir. Hikâyesine göre iki sene evvel yağmur altında kalmış bundan sonra hastalığı karın ağrıları, ishal ve ateşle başlamış akabinde maddei gaitası kanlı köpüklü olmuş dört ay kadar Haydarpaşada yatmış tedavi olunmuş iyi olmuş isede bir ay sonra sebebsiz yine kanlı ishal başlamış. Bu hal ara sıra tekerrür edermiş. Çocuk iken kızamuk ve çiçek çıkarmış. Sui itiyatı meyanında yirmi senedir sigara içiyor. Bir müddet fazla olarak rakı içmiş ara sıra esrar da kullanmış. Halen esrar ve rakı içiyormuş. Defî tabii günde 5—8 defa vaki oluyor. Kan, muhat mevcut, mikroskopda parazit menfi, muhat mebzul küreyveî hamra kılı hücreleri mevcut. Hararet 37—38,2 arasında mütemevvî. Hemogloblin 58 %; Hemasî 3,000,000 Lokosit 7500. Kanlı vasat üzerine kültür; Salisin üzerine müessir dislostreptokok (Bargen). Aşı tedavisi meyanında dermatol iodoformlu mevzii tatbikat. Salâh. Hasta bir defa daha müracaat etmiş ise de fazla kalmak istemediğinden aşı tekrar edilememiş, üçüncü müracaatı olmamış bundan sonraki hastalık seyri hakkında malûmat alınamamıştır.

**Tedavi:** I: R e j i m iyi tertip edilmiş bir ye-

mek kolit ülseröz tedavisinde kıymetli olmakla beraber bu hastalıkta rejim birinci mesele değildir, sebebi ise hastalığın yalnız kalın barsakta vak'aların çoğunda son kısımlarında olduğundan ince barsak iştirak etmemiş demek, hazm olmuş olduğu halde kalın barsağa vasil olur. Bu itibarla güç hazm olan çiy ve sert sebze ve meyvalar men edilir, fakat sebze ve meyvanın men edilmesi vitaminsizlik teşevvüleri husule getirir, hatta bunun hastalık sebebi gibi iddia edenlerde mevcut ve bu fikir doğru olmamakla beraber hastalara bol vitaminli yemek verilmeside tedavi noktaî nazarından mübinidir. Bunun için iyi pişmiş olduğu halde sebze, meyva, kompostolar halinde ilâve etmeli ve lüzumunda mevsime göre portakal, üzüm domates sıkılarak usaresi içirilmelidir. Bunlara inzıman etmek üzere ayrıca vitamin müstahzarları da verilir. Sun'î olarak yapılan tablet halinde (Acide ascobinique) C. v i t a m i n Merkin (Cebion) ve buna mümasil diğer müstahzarat keza A. v i t a m i n i n i havi Detavit Vitalon müstahzarları verilir.

Kolit ülseröz veya kronik basilli dizanteri de hastalarda daima mide usaresi noksanı bilhassa hamızı klorma noksanı vardır, bazan hypochloridri halinde hatta bazan (Achyllie) olur. Binaenaleyh yemek meselesinde bu noktayı da nazari itibare almalı, bu gibi hallerde hamızı klorma noksanı dolayısıyla çiy meyva, etin nesiî munzamını hazmı güç olduğundan sebze, meyva ve et iyi pişmiş ve ihzar edilmiş şekilde verilmelidir. Maddei gaita muayenesinde hazm olmamış nişâ, yağ, fazla miktarda görülürse bunları yemeklerde tadil etmelidir; ilaç olarak asid kloridrik pepsin ilâve olunabilir. Hat şekli ile müzmin halinde seyredenlerin nöbet zamanlarında istirahat şarttır. Karna s ı c a k t a t b i k a t iyi netice verir. Dahili edviye meyanında astranjan bilhassa bu meyan da karha üzerine bir pansuman vazifesini görecektir olan b i z m u t şayanı tavsiyedir. Karbonat dö bizmut halinde günde 5—6 kahve kaşığı verilir.

**Mevzii tedavi:** Bu hastalıkta afet karhalar halinde bilhassa meal müstakim sini harkafii kolon gibi kalın barsağın son kısmında tekarrür etmiş olduğundan mevzii tedavinin büyük ehemmiyeti vardır; iki surette tatbik olunur: 1 — mevzii lavajlar halinde; 2 — mevzii tatbikat halinde.

**Lavajlar;** evvelâ ılık su tercihan fizyolojik tuzlu su ile tahliye lavmanı yapılır. Bادهu antiseptik lavajlar tatbik olunur. Evvelâ ilaç miktarı ve lavajda kullanılacak mayi miktarı az olmalı ki fazla tahriş etmesin bu hususta kullanılan antiseptikler şoktur.  $\frac{1}{1000}$  metilen mavisi,  $\frac{1}{1000}$  kinin,  $\frac{1}{1000}$  Asit salisilik, en eyisi akrinin mürekkebatıdır.  $\frac{1}{4000}$  rivanol veya gonakrin.

Antiseptik tedaviler içinde rağbet kazananlardan biri de (Yatren 105) tedavisidir. % 28 nisbetinde yüksek iyodu havidir. İyodizm yapmaz. Dabilen de verilebilir ise en eyisi Mühlens in müzmin amibli dizanteride tavsiye ettiği üzere lavman ile kullan-

maktır. Evvela kaynamış su ile bir tahliye lavmanı yapılır. Bادهu birinci gün için 80 derecede suda eridilmiş  $\frac{1}{200}$  yatren mahlulü 37 dereceye kadar soğutulduktan sonra 200 c.c. bir sonda ile barsağa ithal edilir. Bادهu yavaş yavaş miktarı artırılır.  $\frac{2}{300}$ ,  $\frac{3}{400}$ ,  $\frac{4}{600}$ ,  $\frac{5}{800}$  barsakta 6—8 saat kalmalıdır. Bu suretle tedaviye sekiz gün devam edilir. Bir hafta istirahatından sonra başlanılır. Meai mustakimin mevzül afatında suspansiyon halinde ilaçlar şayanı tavsiyedir.

Iodoforme	0,20	Centigram
Dermatol	2	gram
Mucilage	50	"
Eau bouillie	200	c.c.

bundan günde bir iki defa olmak üzere (50 c.c.) ithal edilir.

Pansumanlar aynı şekilde ise de tatbiki güç ve ağırlıdır.

Aşı veyahut Proteine tedavisi: Otovaksen yapılmalıdır. Bakteriyojik muayenede elde edilen patojen bakteri ile bilhassa Barga streptokoku ile ihzar

olunur. Barga çok methediyor. Başka bir tedavi tatbik edilmediği halde 75 % salâh olduğunu zikir ediyor. Yukarda zikir ettiğimiz veçhile iki vak'ada hüsni tesirini gördük. Süt şırıngaları şayanı tavsiyedir. İcabında yapılabilir.

Cerrahi tedavi:— Bu hastalık tedavisinin mühimlerinden birisini de cerrahi tedavi teşkil eder-sede maalesef biz tesadüf edebildiğimiz bir kaç hastada tecrübe için tavsiye edebileceğ bir hasta tesadüf edemediğimizden fazla bir şey ilâvesine lüzum his etmiyorum.

#### Literatür:

- Akil Muhtar  
Callart Mones — I. er Congres international de Gastro-Enterologie  
D. Sanjuan  
Snapper  
Lardennois  
Bonorino. Udaondo: Les Colites ulcerense chronigue.  
Chiray — Lardennois, Bauman, Les Colites chronigue  
Strasburger: Handbuch der inneren Medizin cilt 3  
Schittenhelm: H. der inneren Medizin cilt 1

## B u g ü n ü n c a n l ı m e v z u l a r ı ü z e r i n d e M Ü C M E L Y A Z I L A R .

### Seröz iltihab (Seröse Entzündung).

Dr. Adnan Atam.  
Berlin

Bugün patolojide mühim bir mevzu olan bu process (Processus), mütalâa edenleri daha uygun bir ad bulamadıklarından şikâyetcidirler. Ve daha iyisi bulununcaya kadar zarurî kullanılan bu adı kendi hekimlik dilimize «Seröz iltihab» (S. I.) diye geçirmiş uygun buldum.

Bu hadiseyi evvelâ V i r h o w bildirmiş, lâkin bir ara unutulmuş, son zamanlarda yeniden R ö s s l e tarafından tazelenmiş olup, şimdi en kuvvetli taraftarları bu âlim Patholok ile Viyana birinci fakülte kliniği şefi Prof. H. E p p i n g e r 'dir. Viyanada E p p i n g e r 'in kliniğinde çalıştığım müddetce birçok hastalıkların patojenisi bu processus ile izaha çalışıldığını ve bu müddet içinde orada yapılan bekimler toplantılarında birinci dahiliye kliniğinden söz söyleyenlerin hemen hepsinin bu processusden bahsettiklerini bildirsem bu teze orada ne kadar ehemmiyet verildiği anlaşılabilir olur.

Ötedenberi patholoklar seröz zarları iltihablarını incelemektedirler. Bu sırada görülmüştür ki: Seröz boşluklarını dolduran zarlar (Plevra, periton, perikard, oynak yerleri, beyin zarları) ekseriya travma veya diğer bir sebebden iltihaplanırlar. Bu iltihab, ekseriya bu iltihablara komşu inecik damarlardan sızma mışın oralarda toplanmasıyla anlaşılır. Bu mayı, travmaya ve vücudun reaksiyonuna göre az albuminli (R e s h a : T r a n s u d a t) veya çok albuminli (N e t h a : E x u d a t) olduğu bilinir. Birinci iyi olacaksa hemen iz bırakmadan olur, ikincisi

daha yavaş ve ekseriya geriye fibrin bakiyesi bırakarak geçer.

Ahşada olan iltihabların da buna benzer cereyan edebilecekleri, bu âlimleri düşündürmüş ve bu düşünceyi incelemesi bu (S. I.) nazariyesini buldurmuştur.

Oldukça eski bir zamandan beri bazı hat intaların (difteri, malarya gibi) seyri esnasında toksik ödem husule geldiği biliniyordu ve bu ödemlerin kapiller cidarlarının bozulması yüzünden meydana geldiği nazariye olarak söylenmişti. Sonraları R ö s s l e bozuk yemeklerden zehirlenip hastalanan kimselerin karaciğerinde gördüğü tagayyürü Seröze Hepatit (S. H.) diye bir ad ile ayırmış, bu suretle S. I. ba yol açmıştır.

Bu âlim (S. H.) için önce karaciğer şarî damarları cidarları ile karaciğer hücreleri arasında, normal preparasyonlarda mikroskopla güçlükle fark olunabilen, ve lâkin bu şekilde bir hastalık esnasında içerisinde albuminli bir mayı sızmasıyla genişlemesinden tefriki kabil olan bir aralığı (Dissesch aralığı) varlığını kabul eder. Bu varlığı bugün artık patholokların çoğu önmektedirler.

R ö s s l e , (S. H.) nı şöyle anlatır: Evvelâ karaciğer kapiller cidarları bozulur, bu yüzden albumini çok ve fazla miktarda bir mayı sızdırır, bu sızan mayı D i s s e aralıklarına yayılarak oralarını komşuları zararına genişletir, bunun neticesi karaciğer parankim hücresi sıkışır, ezilir, veya sökülür,





# TIP DALLARINDAKİ GELİŐMELERİN TARİHİ

EDİTÖRLER

HAKAN ERTİN, AHMET SALDUZ  
ZEYNEB İREM YÜKSEL SALDUZ

Tıp, saf bilimden ziyade, bilim ile sanatın birleşmesiyle oluşan bir disiplindir. Pozitif bilimlerin çoğu alanını tanımlamayı amaçlarken, tıp bilimsel metod ve prensipleri insanlığın yararına kullanılan bir maharete dönüőtürür. Bir başka deyiőle, tıp başlı başına bir őifa verme sanatıdır.

Hekimlik mesleğini bütün bu öğeleri ile hakkını vererek yapabilme, yaşadığımız anı idrak edebilme, geçmişte yapılan hataları tekrarlamama ve bir ölçüde ileriye öngörebilme söz konusu olduğunda tıp tarihine vakıf olmanın önemi inkar edilemez. Mesleğinin teknik yönleri kadar tarihini de öğrenmek için çaba gösterenler başarıya ulaşma yolunda bir adım önde olacaklardır. Herakleitos'un yüzyıllar öncesinden ifade ettiği '*Değişmeyen tek şey değişimin kendisidir*' sözü uyarınca bilginin de dönüőüp değıőtiğı, zaman içinde evrildiğı aşıkardır. Bir bilimi oluşturan teoriler, keşifler, yenilikler insanlığın binlerce yılda oluşturduğu bilgi birikiminin ürünüdür. Günümüz tıbbi da geçmişten bu yana basamak basamak çıkılan bir merdiven gibi, gerçeğe ulaşan yoldaki tüm bilgi ve tecrübelerin sentezidir. Yarının bilimine ise bugünden aktardığımız bilgi ve tecrübelerimiz temel olacaktır.

Alanında ehil, değerli bilim insanı hocalarımızın katkılarıyla ortaya çıkan ve tıp dallarının tarihini hekim gözüyle anlatmayı hedefleyen bu kitabın tıbbı, hekimliğe ve sağlığa ilgi duyan tüm okurlar için bir kaynak eser olmasını umuyoruz.

BETİM KİTAPLIĞI