

ISSN: 2147-9607



**Cilt 10 Sayı 2 Haziran 2023**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ**  
**MCBÜ-SBED**

[sbed.cbu.edu.tr](http://sbed.cbu.edu.tr)

# ***SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ*** ***MCBÜ-SBED***

2023 Cilt 10, Sayı 2  
e-ISSN 2147-9607  
<http://dergipark.gov.tr/cbusbed>

## **Baş Editör**

*Prof. Dr. Ömer TETİK*

## **Editör**

*Doç. Dr. Funda YILDIRIM*  
*Doç. Dr. Süheyla RAHMAN*  
*Doç. Dr. Seda SABAH ÖZCAN*  
*Dr. Öğr. Görevlisi Dilşad AMANVERMEZ ŞENARSLAN*

## **Alan Editörü**

*Doç. Dr. Nurten DİNÇ*  
*Doç. Dr. Selma ŞEN*  
*Dr. Öğr. Üyesi Aslı KARAKUŞ*  
*Araş. Gör. Cemre BOLGÜN*  
*Dr. Öğr. Üyesi Murat AKSU*

## **İstatistik Editörü**

*Dr. Öğr. Üyesi Funda Seher ÖZALP ATEŞ*

## **Dil Editörü**

*Doç. Dr. Seda Sabah ÖZCAN*  
*Öğr. Gör. Ali CEYLAN*

## **Mizanpaj Editörü**

*Dr. Öğr. Görevlisi Dilşad AMANVERMEZ ŞENARSLAN*

## **Sekreter**

*Çisem TUTAN*

### Danışma Kurulu

*Dr. Ömer TETİK* Manisa Celal Bayar Üniversitesi  
*Dr. Bilal-i Habeş GÜMÜŞ*  
*Dr. Ahmet DİRİCAN*  
*Dr. Beyhan ÖZYURT*  
*Dr. Cengiz KURTMAN*  
*Dr. Cüneyt GÜNŞAR*  
*Dr. Duygu ILGIN*  
*Dr. Elmas KASAP*  
*Dr. Emel KURT*  
*Dr. Emre YANIKKEREM*  
*Dr. Erol OZAN*  
*Dr. Fatih ÖZCAN*  
*Dr. Fatih ŞAHİN*  
*Dr. Kemal GÖRAL*  
*Dr. Murat TAŞ*  
*Dr. Osman YILMAZ*  
*Dr. Mustafa CERRAHOĞLU*  
*Dr. Naci Kemal KUŞÇU*  
*Dr. Betül ERSOY*  
*Dr. Evren DURAK*  
*Dr. Mehmet BOĞA*  
*Dr. Muharrem İsmail BADAĞ*  
*Dr. Osman Tansel DARÇIN*  
*Dr. Özgür AKGÜL*  
*Dr. Lale CERRAHOĞLU*  
*Dr. Funda YILDIRIM*  
*Dr. Dilşad AMANVERMEZ ŞENARSLAN*  
*Dr. Mehmet BOĞA*  
*Dr. Muharrem İsmail BADAĞ*  
*Dr. Murat ÇAKIR*  
*Dr. Levent ELMAS*

*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Ankara Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Dokuz Eylül Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*İKÇ Üniversitesi Atatürk Eğitim Arş.*  
*Adnan Menderes Üniversitesi*  
*Adnan Menderes Üniversitesi*  
*Antalya Eğitim ve Araştırma Hast.*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*  
*Adnan Menderes Üniversitesi*  
*Adnan Menderes Üniversitesi*  
*Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi*  
*Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi*

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi “MCBÜ-SBED” internet ortamında yayınlanan, ulusal, hakemli bir dergi olup (İngilizce-Türkçe) 3 ay aralıklarla yılda 4 sayı halinde yayınlanmaktadır. Dergimiz 2018 yılı itibari ile TÜBİTAK-ULAKBİM TR-DİZİN tarafından indekslenmektedir. Yayınlanan makalelere CrossRef aracılığıyla DOI numarası verilmektedir. Sağlık bilimleri alanında güncel gelişmeler, cerrahi yenilikler ve bilim dünyasına katkıda bulunacak temel ve klinik ile deneysel çalışmaların ulusal ve uluslararası literatürde paylaşımını sağlayıp bilime hizmet eden tüm araştırmacı ve okuyucuların yararlanması hedeflenmektedir. Dergi yayın kurallarına uygun olarak gönderilen yayınlar, alanında uzman en az iki hakem tarafından orijinal bilgi, fikir, kullanılan yöntem ve bilime katkı açısından değerlendirilmektedir. Dergimizin 11 araştırma makalesi, 2 derleme bulunan 10.cilt 2. sayısı ekte sunulmuştur.

Bilime hizmet eden tüm araştırmacı ve okuyucuların yararlanması dileğiyle ...

Baş Editör  
Prof. Dr. Ömer TETİK

**ARAŞTIRMA MAKALESİ/ RESEARCH ARTICLE**

<b>A Very Rare Disease of Lymphatic Malformation 6: Two Novel PIEZO1 Variants and Review of The Literature</b>	71-75
Hamide Betül Gerik Çelebi, Murat Akbaş, Tuncay Yüce, Serdar Ceylaner, Fethi Sırrı Çam	
<b>Juvenil Dermatomiyozit Tanısı ile Takipli Çocuk Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Görüntüleme Bulgularının Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi</b>	75-82
Figen Çakmak, Fatma Gül Demirkan, Nuray Aktay Ayaz	
<b>The Hundred Most Cited Turkish Publications in Orthopedics and Traumatology Research Articles</b>	83-89
Hakan Koray Tosyalı, Sertan Hancıoğlu, Hüseyin Kaya, Emre Kacmaz, Kadir Gem	
<b>Caffeine May Potentiate the Anti-tumorigenic Effect of Cisplatin on Prostate Cancer Cells</b>	90-97
Yalcin Erzurumlu, Deniz Catakli, Hatice Kubra Dogan	
<b>Retrospective Analysis of Risk Factors in the Development of Biliary Fistula After Liver Hydatid Cyst Surgery</b>	98-103
Salih Kara1, Ercan Korkut, Nurhak Aksungur, Necip Altundaş, Gürkan Öztürk	
<b>The Effect of Radiotherapy-Related Anxiety and Depression on Quality of Life in Cancer Patients</b>	104-111
Fatma Arikan, Nazlı Öztürk, Nuran Yerli, Melek Gamze Aksu	
<b>Düşük Doğum Ağırlıklı Prematüre Bebeklerin Annelerinde Maternal Bağlanma ve Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi</b>	112-118
Sümevra Topal, Sinem Yalınzoğlu Çaka	
<b>Kinematik Analiz ile Belirlenen İç Dönük ve Dışa Dönük Adım Açısı Bozukluklarının Bazı Anaerobik Güç Testlerine Etkisi</b>	119-126
Serdar Şerare, Ömer Şenel, Serkan Hazar, Özhan Pazarıcı, Betül Akyol	
<b>Evaluation of Hypertension Patient Management During Family Medicine Trainee Education</b>	127-135
Olgu Aygün, Özden Gökdemir, Ediz Yildirim, Gizem Linnili, Dilek Güldal	
<b>Relationship Between Serum Vaspin Levels and the Severity of Coronary Disease Non-Diabetic Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction</b>	136-140
Jihat Balı, Umut Karabulut, Ahmet Büyük, Cengiz Çeliker	
<b>Evaluation of Voice Quality by Vocal Analysis in Patients Who Underwent Open Heart Surgery</b>	141-147
Tolga Onur Badak, Sedat Alagöz	

<b>Lateral Ayak Bileği Yaralanmasının Rehabilitasyonunda Kullanılan Ortez Yaklaşımlarının Etkinliği</b> Mert İlhan, Fatih Erbahçeci	148-154
<b>Otofaji ve Kanser</b> Berrin Tuğrul, Erdal Balcan, Beyhan Gürcü	155-160



ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2023, 10(2): 71-75.

## Nadir Bir Hastalık Olan Lenfatik Malformasyon 6: İki Yeni *PIEZO1* Varyantı ve Literatür Taraması

### A Very Rare Disease of Lymphatic Malformation 6: Two Novel *PIEZO1* Variants and Review of The Literature

Hamide Betül Gerik Çelebi<sup>1\*</sup>, Murat Akbaş<sup>2</sup>, Tuncay Yüce<sup>3</sup>, Serdar Ceylaner<sup>4</sup>, Fethi Sırrı Çam<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Genetics, Balıkesir Atatürk City Hospital, Balıkesir, Turkey.

<sup>2</sup>Division of Perinatology, Department of Obstetrics and Gynecology, İzmir Özel Can Hastanesi, İzmir, Turkey.

<sup>3</sup>Clinic of Obstetrics and Gynecology, Liv Hospital, Gaziantep, Turkey.

<sup>4</sup>Intergen Genetics Center, Ankara, Turkey

<sup>5</sup>Department of Medical Genetics, Manisa Celal Bayar University Faculty of Medicine, Manisa, Turkey.

e-mail: drbetulgerik07@gmail.com, drmuratakbas@yahoo.com.tr, drtuncayyuce@gmail.com, serdarceylaner@intergen.com.tr, sirricam@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5218-7880

ORCID: 0000-0001-5036-437X

ORCID: 0000-0002-7085-5878

ORCID: 0000-0003-2786-1911

ORCID: 0000-0002-0972-8896

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Hamide Betül Gerik-Çelebi

Gönderim Tarihi / Received:28.12.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 15.02.2023

DOI: 10.34087/cbusbed.1224826

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Lenfatik malformasyon 6 (MIM no: 616843) yaygın ödem, bilateral plevral efüzyon, asit ve non-immunhidrops fetalis ile karakterizedir. *PIEZO1* geni varyantları bu hastalık ile ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmada generalize lenfatik displazinin çeşitli klinik prezantasyonları ile başvuran olguların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** 2015 Ocak–2021 Ocak tarihleri arasında 5 olgu generalize lenfatik displazi ön tanısıyla değerlendirildi. İndeks vakalara tüm ekzom dizileme, aile bireylerine sanger dizileme analizi yapıldı.

**Bulgular:** İlk ailede yeni bileşik heterozigot *PIEZO1* geni: NM\_001142864.4: c.4030\_4032delGAG (E1344del)/c.5455\_5456delAA (K1819Efs\*46) varyantı, ikinci ailede yeni bir homozigot *PIEZO1* geni: c.5876A>G (D1959G) varyantı tanımladık.

**Sonuç:** Beş hastanın uzun sürede klinik özelliklerini ve varyasyonlarını sunan bu çalışma, oldukça nadir bir hastalık olan Lenfatik Malformasyon 6'nın fenotip ve mutasyon spektrumuna katkıda bulunmuştur. Yeni bileşik heterozigot E1344del/K1819Efs\*46 varyasyonu, erken durdurma kodonuna yol açarak daha kısa bir *PIEZO1* protein ürününe neden oldu. İki bileşik nonsense varyasyonun, aile 1'in kötü prognozu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca, ikinci yeni c.5876A>G (D1959G) homozigot mutasyonu fonksiyon kaybına neden olarak bozuk *PIEZO1* protein üretimi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ayrıca, bu çalışma Türk popülasyonunu içeren ilk Lenfatik malformasyon 6 bildirimidir.

**Anahtar Kelimeler:** Lenfatik malformasyon 6, *PIEZO1* geni, Tüm ekzom dizileme, Yeni varyantlar.

#### Abstract

**Objective:** Lymphatic Malformation 6 (MIM no:616843) is characterized by generalized edema, bilateral pleural effusion, ascites and non-immune hydrops fetalis. *PIEZO1* gene has been associated with this disorder. Here, we aimed to evaluate cases with various clinical presentations of generalized lymphatic dysplasia.

**Materials and Methods:** Between January 2015 and January 2021, 5 cases were evaluated with a pre-diagnosis of generalized lymphatic dysplasia. Whole exome sequencing was performed on the index cases, and family segregation analysis was performed by Sanger sequencing.

**Results:** We identified a novel compound heterozygous *PIEZO1* gene: NM\_001142864.4: c.4030\_4032delGAG (E1344del)/ c.5455\_5456delAA (K1819Efs\*46) variants in the first family and a novel homozygous *PIEZO1* gene: c.5876A>G (D1959G) variant in the second family.

**Conclusion:** This study, which presents the clinical features and variations of five cases with long-term follow-up, contributed to the phenotypic and mutation spectrum a very rare disease of Lymphatic Malformation 6. The novel compound heterozygous E1344del/K1819Efs\*46 variation leads to a premature stop codon that caused a shorter PIEZO1 protein product. It was thought that two compound nonsense variations might be associated with the poor prognosis of family 1. The second novel c.5876A>G (D1959G) homozygous mutation was thought to be associated with impaired PIEZO1 by causing loss of function. Also, this study was the first LMPHM6 report from the Turkish population.

**Keywords:** Lymphatic malformation 6, Novel variants, *PIEZO1* gene, Whole exome sequencing.

## 1. Introduction

Lymphatic Malformation 6 (LMPHM6 [MIM no: 616843]) is characterized by swelling of the face, neck and/or whole body, bilateral pleural effusions, pericardial effusion, ascites, cellulitis and non-immune hydrops fetalis (NIHF) [1]. The *piezo-type mechanosensitive ion channel component 1 (PIEZO1* [MIM no:611184]) gene variations cause LMPHM6 disorder. *PIEZO1* gene is mapped to *16q24.3* region and consists of 51 exons. The PIEZO1 protein plays a central role in mechano-transduction in the cardiovascular, renal and hematopoietic systems [2]. The LMPHM6 sub-type was first described by Fotiou et al. in 2015 [3]. An association between perinatal edema and *PIEZO1* gene variation was first demonstrated by Andolfo et al. in dehydrated hereditary stomatocytosis (DHS), but this disease has an autosomal dominant inheritance pattern. Variations in the *PIEZO1* gene have been associated with two different diseases [4]. Heterozygous gain-of-function variations in the *PIEZO1* gene result in increased erythrocyte membrane permeability and lead to DHS 1, with or without pseudohyperkalemia and/or perinatal edema (MIM no:194380). Homozygous/ compound heterozygous loss of function variations in the *PIEZO1* gene is the cause of LMPHM6 (MIM no:616843). In this report, we aimed to examine five patients from two different families with various clinical findings of generalized lymphatic dysplasia, mainly in terms of genotype-phenotype correlation with the literature. In addition, we presented two novel *PIEZO1* gene variants.

## 2. Materials and Methods

### 2.1 Patients

Between January 2015 and January 2021, 5 cases were evaluated with a pre-diagnosis of generalized lymphatic dysplasia.

#### 2.1.1 Family#1

The first family consists of a 44 years-old man and an unrelated 39 years-old woman, with five consecutive pregnancies, (gravidity 5, parity 2), all of which resulted in either fetal or neonatal death.

#### 2.1.2 Family#2

The index case is a male premature baby who was born at 29 gestational weeks. He died after delivery. His parents were a consanguineous, healthy Turkish couple. This patient was being followed up since the

16th gestational week due to NIHF. There was no additional anomaly seen on obstetric USG.

### 2.2 Statement of Ethics

This study was conducted in Manisa Celal Bayar University Medical Faculty Health Sciences. Ethical approval was obtained from the institutional Ethics Committee, dated 02/06/2021 and numbered 20.478.486/843. Informed consent was obtained from all patients. Protocols compatible with the Declaration of Helsinki were used in this study.

### 2.3 Genetic testing

Peripheral venous blood was collected from the second daughter of the first family. In the second proband, umbilical cord samples were taken from a male baby who was born with NIHF as the second child of a first-degree cousin mother and father. Genomic DNA (gDNA) was isolated from peripheral blood samples of patients according to the QIAamp Blood kit protocol (Qiagen, Hilden, Germany). Whole Exome Sequencing (WES) was performed by the capture of the coding regions and splice sites of targeted genes using the Illumina SureSelect V6 Exome kit (Agilent, Inc.). After library enrichment and quality control, the samples were sequenced using the Illumina (HiSeq4000) instrument with 100bp paired-end reads at an average sequencing depth of 100x. WES was performed on only two probands from each family and subsequent family segregation analysis was performed using ABI 3130 Sanger sequencing (Applied Biosystems Inc.). Family segregation was performed by designing primer sets specific to the variants found in patients.

#### 2.3.1 Analysis of next-generation DNA sequencing data

Pathogenic variants associated with clinical features were filtered by following steps, respectively: 1) all missense, nonsense, frameshift, frame and synonymous variants, 2) variants with minor allele frequency <1.0% in population studies [1000 Genomes (1000G), ESP, ExAC and the Genome Aggregation Database (gnomAD)]. New variants in the HGMD® and ClinVar (<http://ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>) databases were checked. Pathogenicity scoring of novel variants was performed according to the criteria of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [5].

## 3. Results and Discussions

### 3.1 Results

#### 3.1.1 Family#1



The first female baby of the family, III.3, was diagnosed with bilateral pleural effusion and an intrauterine thoracic-amniotic shunt was placed at 20 weeks. She was delivered by Cesarean section at 34 weeks. She died on the first postpartum day due to respiratory failure.

The second female baby, III.4, was also diagnosed with bilateral pleural effusion and the thoraco-amniotic shunt was placed at 16 weeks. Cesarean delivery was performed at 35 weeks and the date of birth was 22<sup>nd</sup> of September 2012. The birth weight of the baby was 1250 g (<3<sup>rd</sup> percentile), the length was 45 cm (<3<sup>rd</sup> percentile), and the head circumference was 32 cm (<3<sup>rd</sup> percentile). Edema has become evident in the face and lower extremities after birth. She was intubated due to pneumothorax and respiratory distress in the neonatal intensive care unit. Bilateral atelectatic lung parenchyma and pleural effusion were detected on the thorax USG. Abdominal and transfontanelle USG detected no significant pathology. She died at six months of age due to respiratory failure. We found the novel compound heterozygous variant *PIEZO1* gene: NM\_001142864.4: E1344del (c.4030\_4032delGAG) and K1819Efs\*46 (c.5455\_5456delAA) from the proband of the first family, III.4, on 18th of September 2015. Chromosome analysis from peripheral blood showed a 46, XX.

The third pregnancy, III.5, was terminated due to NIHF at 16 gestational weeks. This individual also had the same *PIEZO1* gene variant.

The fourth pregnancy, III.6, was spontaneously aborted at 12 gestational weeks. In this case, a single umbilical artery was observed on obstetric USG.

The fifth pregnancy of this family, III.7, had a similar obstetric history to the others, and bilateral pleural effusion was detected via obstetric ultrasound at 17 weeks. Although a thoraco-amniotic shunt was inserted at 18 gestational weeks, edema progressed and prognosis deteriorated and intrauterine fetal death occurred due to NIHF in the 20th week. On the 30th of April 2016, karyotype analysis of individual III.7, obtained by amniotic fluid sample, was evaluated as normal. This individual also had the same *PIEZO1* gene variant.

These E1344del (c.4030\_4032delGAG) and K1819Efs\*46 (c.5455\_5456delAA) variations are inherited from the mother and the father respectively.

### 3.1.2 Family#2

Karyotype analysis from cultured umbilical cord sampling revealed a normal male karyotype, 46, XY. We identified a novel homozygous variant, D1959G (c.5876A>G) in this patient on 15th May 2020. His mother was heterozygous for the D1959G (c.5876A>G) variation.

### 3.2 Discussion

In this report, five patients were diagnosed with the very rare LMPHM6 disease. Two novel variants in the *PIEZO1* gene were identified, NM\_001142864.4: K1819Efs\*46 (c.5455\_5456delAA) and D1959G (c.5876A>G). These variations have not been

previously reported in variant types observed at this position in sources including LOVD (<https://www.lovd.nl>) and HGMD (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/all.php>).

Evidence from The Human Gene Mutation Database (HGMD® Professional 2020.2) suggests that homozygous or compound heterozygous variants in the *PIEZO1* gene have been primarily associated with lymphatic dysplasia with non-immune hydrops (NIHF), lymphatic dysplasia alone, or NIHF alone [1-3, 6]. Additionally, Yates et al., in a study of 84 fetal WES cases with ultrasound (USG) anomaly resulting in fetal death or pregnancy termination, reported a homozygous *PIEZO1*: p.Glu679Ter variant in a fetus whose main USG finding was hydrops [7]. Vora et al., performed exome sequencing in 15 fetuses with congenital anomalies whose karyotypes and microarray analyzes were normal, and they reported a compound heterozygous variant in the *PIEZO1* gene: c. 307C>T: p. Arg103Ter/ c.7129+1G>C in a fetus with NIHF [8]. Shamseldin et al., performed a molecular autopsy on unexplained fetal deaths with WES and detected a homozygous *PIEZO1*: c.1264C>T: p.Gln422Ter variant associated with the NIHF phenotype in their study [9]. In 2020, Sparks et al., performed a whole exome analysis to elucidate the etiology of 127 NIHF cases. Among these cases, they found a compound heterozygous *PIEZO1*:

p.Pro1906Lysfs\*55/p.Ile2270Thr variant in a patient with the generalized lymphatic disorder [10]. In another recent study by Guo et al., trio WES was performed on 40 unrelated families who experienced fetal death with unexplained recurrent fetal malformations and six different *PIEZO1* gene variations were reported, including four missense, one small deletion and one small insertion type [11].

The heterozygous p.E1344del (c.4030\_4032delGAG) alteration that we found in family#1 resulted in in-frame deletion by causing three nucleotide deletions in exon 28 of the *PIEZO1* gene. This variation was reported by Chen et al. in a case with NIHF as a compound heterozygous with the p.Arg1299Cys (c.3895C>T) variant [12]. The other heterozygous K1819Efs\*46 (c.5455\_5456delAA) variation that we found in family#1 causes a frameshift variant as two nucleotide deletions occur in exon 39 of the *PIEZO1* gene. According to the new reading frame, after position 46, an abnormal stop codon occurs and encodes a truncated protein. The homozygous missense variation D1959G (c.5876A>G) that we found in family#2 causes aspartic acid to be replaced with glycine within exon 41 of the *PIEZO1* gene. Glycine conveys molecular flexibility and can disturb the required rigidity of the protein at this position. This variation converts the wild-type residue charge from negative to neutral [13]. These three variations, p.E1344del, K1819Efs\*46 and D1959G, are defined as likely pathogenic (PM2, PM4, PP3, PP5), likely pathogenic (PVS1, PM2) and of uncertain significance (PM2, PP3), respectively, according to the American

College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) guidelines criteria. These variations are located in a conserved area among other species. To date, 28 single nucleotide variants associated with this disease have been identified, according to Clinvar. Our case has the worst prognosis among patients reported to date, resulting in two neonatal deaths and two prenatal deaths. Even among patients with the same variation, although there is a difference in the age of onset and clinical signs of the disease, cases in the first family are a clinical progression that begins with bilateral pleural effusion at approximately gestational week 16 in all cases.

#### 4. Conclusion

In this study, two novel variants in the PIEZO1 gene associated with the very rare LMPH6, together with genotype-phenotype correlations were presented. It is very important to clarify the etiology in cases with congenital lymphedema in terms of predicting the progression and determining the most effective treatment option. Prenatal preimplantation genetic testing for a healthy pregnancy opportunity was offered to these families. Interestingly, our cases were the first report of the Turkish population in this region.

#### 5. Acknowledgement and Disclosures

The authors have no conflicts of interest to declare. There was no funding relevant to this study.

#### Referanslar

- Lukacs, V, Mathu, J, et al. Impaired PIEZO1 function in patients with a novel autosomal recessive congenital lymphatic dysplasia. *Nature communications*, 2015, 6, 8329.
- Andolfo, I, De Rosa, G, et al., PIEZO1 hypomorphic variants in congenital lymphatic dysplasia cause shape and hydration alterations of red blood cells, *Frontiers in physiology*, 2019, 10, 258.
- Fotiou, E, Martin-Almedina, S, et al., Author Correction: Novel mutations in PIEZO1 cause an autosomal recessive generalized lymphatic dysplasia with non-immune hydrops fetalis, *Nature communications*, 2019, 10, 1951.
- Andolfo, I, Alper, S.L, et al., Multiple clinical forms of dehydrated hereditary stomatocytosis arise from mutations in PIEZO1, *Blood*, 2013, 121, 3925-3935.
- Richards, S, Aziz N, et al., ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology, *Genetics in Medicine*, 2015, 17, 405-24.
- Datkhaeva, I, Arboleda, V.A, et al., Identification of novel PIEZO1 variants using prenatal exome sequencing and correlation to ultrasound and autopsy findings of recurrent hydrops fetalis, *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2018, 176, 2829-2834.
- Yates, C.L, Monaghan, .KG, et al., Whole-exome sequencing on deceased fetuses with ultrasound anomalies: expanding our knowledge of genetic disease during fetal development, *Genetics in Medicine*, 2017, 19, 1171-1178.
- Lukacs, V, Mathur, J, et al., Impaired PIEZO1 function in patients with a novel autosomal recessive congenital lymphatic dysplasia, *Nature communications*, 2015, 6, 8329.
- Andolfo, I, De Rosa, G, et al. PIEZO1 hypomorphic variants in congenital lymphatic dysplasia cause shape and hydration alterations of red blood cells, *Frontiers in physiology*, 2019, 10, 258.
- Fotiou, E, Martin-Almedina, S, et al. Author Correction: Novel mutations in PIEZO1 cause an autosomal recessive generalized lymphatic dysplasia with non-immune hydrops fetalis, *Nature communications*, 2019,10, 1951.
- Andolfo, I, Alper, S.L, et al., Multiple clinical forms of dehydrated hereditary stomatocytosis arise from mutations in PIEZO1, *Blood*, 2013, 121, 3925-3935.
- Richards, S, Aziz, N, et al., ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology, *Genetics in Medicine*, 2015, 17, 405-24.
- Datkhaeva, I, Arboleda, V.A, et al., Identification of novel PIEZO1 variants using prenatal exome sequencing and correlation to ultrasound and autopsy findings of recurrent hydrops fetalis, *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2018, 176, 2829-2834.
- Yates, C.L, Monaghan, K.G, et al., Whole-exome sequencing on deceased fetuses with ultrasound anomalies: expanding our knowledge of genetic disease during fetal development, *Genetics in Medicine*, 2017, 19, 1171-1178.
- Vora, N.L, Powell, B, et al., Prenatal exome sequencing in anomalous fetuses: new opportunities and challenges, *Genetics in Medicine*, 2017, 19, 1207-1216.
- Shamseldin, H.E, Kurdi, W, et al., Molecular autopsy in maternal-fetal medicine, *Genetics in Medicine*, 2018, 20, 420-427.
- Sparks, T.N, Lianoglou, B.R, et al., Exome sequencing for prenatal diagnosis in nonimmune hydrops fetalis, *New England Journal of Medicine*, 2020, 383, 1746-1756.
- Guo, W, Lai, Y, et al., Trio-whole-exome sequencing and preimplantation genetic diagnosis for unexplained recurrent fetal malformations, *Human mutation*, 2020, 41, 432-448.
- Chen, Y, Jiang, Y, Chen, B, Qian, Y, Liu, J, Yang, M, et al., Case Report: Whole Exome Sequencing Revealed Two Novel Mutations
- Fotiou, E, Martin-Almedina, S, et al. Author Correction: Novel mutations in PIEZO1 cause an autosomal recessive generalized lymphatic dysplasia with non-immune hydrops fetalis, *Nature communications*, 2019, 10, 1951.
- Andolfo, I, Alper, S.L, et al., Multiple clinical forms of dehydrated hereditary stomatocytosis arise from mutations in PIEZO1, *Blood*, 2013, 121, 3925-3935.
- Richards, S, Aziz, N, et al., ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology, *Genetics in Medicine*, 2015, 17, 405-24.
- Datkhaeva, I, Arboleda, V.A, et al., Identification of novel PIEZO1 variants using prenatal exome sequencing and correlation to ultrasound and autopsy findings of recurrent hydrops fetalis, *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2018, 176, 2829-2834.
- Yates, C.L, Monaghan, K.G, et al., Whole-exome sequencing on deceased fetuses with ultrasound anomalies: expanding our knowledge of genetic disease during fetal development, *Genetics in Medicine*, 2017, 19, 1171-1178.
- Vora, N.L, Powell, B, et al., Prenatal exome sequencing in anomalous fetuses: new opportunities and challenges, *Genetics in Medicine*, 2017, 19, 1207-1216.
- Shamseldin, H.E, Kurdi, W, et al., Molecular autopsy in maternal-fetal medicine, *Genetics in Medicine*, 2018, 20, 420-427.
- Sparks, T.N, Lianoglou, B.R, et al., Exome sequencing for prenatal diagnosis in nonimmune hydrops fetalis, *New England Journal of Medicine*, 2020, 383, 1746-1756.
- Guo, W, Lai, Y, et al., Trio-whole-exome sequencing and preimplantation genetic diagnosis for unexplained recurrent fetal malformations, *Human mutation*, 2020, 41, 432-448.
- Chen, Y, Jiang, Y, Chen, B, Qian, Y, Liu, J, Yang, M, et al., Case Report: Whole Exome Sequencing Revealed Two Novel Mutations

of PIEZO1 Implicated in Nonimmune Hydrops Fetalis, *Frontiers in genetics*, 2021, 12, 684555.

31. Venselaar, H, Te Beek, T.A.H, et al., Protein structure analysis of mutations causing inheritable diseases, An e-Science approach with life scientist friendly interfaces, *BMC Bioinformatics*, 2010, 11, 548.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ

RESEARCH ARTICLE

CBU-SBED, 2023, 10 (2): 76-82.

## Juvenil Dermatomiyozit Tanısı ile Takipli Çocuk Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Görüntüleme Bulgularının Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

### The Clinical, Laboratory, and Imaging Features of Children with Juvenile Dermatomyositis: A Single Center Experience

Figen Çakmak<sup>1\*</sup>, Fatma Gül Demirkan<sup>1</sup>, Nuray Aktay Ayaz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Romatoloji İstanbul Türkiye.

e-mail: figenatamancakmak@gmail.com, fatmagy@gmail.com, nurayaktay@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1667-2480

ORCID: 0000-0001-9950-2489

ORCID: 0000-0003-3594-7387

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Figen Çakmak

Gönderim Tarihi / Received: 07.10.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 03.04.2023

DOI: 10.34087/cbusbed.1185544

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Juvenil dermatomiyozit (JDM) idiyopatik inflamatuvar miyozitlerin büyük çoğunluğunu oluşturan, kas ve cilt tutulumu ile seyreden nadir görülen bir otoimmün miyopatidir. Çalışmamızın amacı merkezimizde JDM tanısı ile takip edilen çocuk hastaların demografik, klinik, laboratuvar, görüntüleme özelliklerinin ve tedavilerinin değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntemler:** Kliniğimizde 2015-2021 tarihleri arasında JDM tanısı ile en az 6 ay takip edilen hastaların verileri geriye yönelik olarak hasta tıbbi kayıtları incelenerek değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 6 kız 6 erkek hasta dahil edildi. Başvuru sırasında 5 hasta hafif, 3 hasta orta, 4 hasta ağır klinik bulgular ile tanı aldı. Takip süresince klinik seyir 2 hastada monosiklik, 7 hastada kronik persistan ve 3 hastada polisiklikti. Tüm hastaların tanı sırasında cilt ve kas bulguları mevcuttu, laboratuvar olarak 9 hastada en az bir kas enzimi yüksekliği, 7 hastada CK yüksekliği, 7 hastada LDH yüksekliği ve 5 hastada AST yüksekliği vardı. Takip süresince 5 hastada kalsinozis, 2 hastada eklem kontraktürü ve 1 hastada lipodistrofi gelişimi gözlemlendi. Başlangıç tedavisi olarak 9 hastaya yoğun yüksek doz metilprednizolon 3 gün süre ile verildi. Takipte yedi (58,3) hastaya IVIG tedavisi verildi.

**Sonuç:** JDM tedavisi ve takibi zor olan, multidisipliner deneyimli çocuk romatoloji merkezlerince yönetilen bir hastalıktır. Mevcut hasta verilerinin dökümente edilmesi ve multidisipliner verilerin sunulması bu hastaları takip eden hekimler için yol gösterici olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Elektromiyografi, Juvenil dermatomiyozit, Juvenil idiyopatik inflamatuvar miyopati.

#### Abstract

**Objective:** Juvenile dermatomyositis (JDM) is a rare disease that accounts for the majority of idiopathic inflammatory myositis, typically affecting muscle and skin. Our study aims to evaluate pediatric patients' demographic, clinical, laboratory, and imaging characteristics and treatments followed up with the diagnosis of JDM in a tertiary pediatric rheumatology center.

**Materials and Methods:** The patients' medical records followed up with the diagnosis of JDM for at least 6 months between 2015- 2021 and were evaluated retrospectively.

**Results:** Six female and six male patients were included in the study. At the time of diagnosis, 5 patients had mild, 3 patients had moderate and 4 patients had severe clinical findings. During the follow-up, the clinical course was monocyclic in 2 patients, chronic persistent in 7 patients, and polycyclic in 3 patients. All patients had skin and muscle involvement at the time of diagnosis. At least one muscle enzyme elevation was found in 9 patients,

CK elevation in 7 patients, LDH elevation in 7 patients, and AST elevation in 5 patients. Calcinosis was observed in 5 patients, joint contracture in 2 patients, and lipodystrophy in 1 patient during the follow-up period. High-dose methylprednisolone was given to 9 patients for 3 days as initial treatment. Seven (58.3) patients received IVIG.

**Conclusion:** Managing JDM is difficult because of patients are followed by experienced multidisciplinary pediatric rheumatology centers. Documenting existing patient data and presenting multidisciplinary data will be a guide for physicians who have undertaken the management of these patients.

**Keywords:** Juvenile dermatomyositis, Juvenile idiopathic inflammatory myopathies, electromyography

## 1. Giriş

Juvenil dermatomyozit özellikle kas ve cilt dokusunu etkileyen kapiller vaskülopatinin görüldüğü otoimmün bir miyopatidir [1]. Juvenil idyopatik inflamatuvar miyozitlerin %80'ini oluşturan bu hastalığın sıklığı bir milyonda 2-4 olarak bildirilmiştir [2]. Tipik olarak cilt ve kas bulguları ile seyreden hastalıkta, gastrointestinal sistem (GİS), kalp ve akciğer tutulumu da görülebilmektedir [1, 3]. Ortalama başlangıç yaşı 6-8 olup, kız/erkek oranı 1,6/1-2,5/1'dir [4, 5]. Etiyoloji tam olarak bilinmese de genetik olarak yatkın bireylerde çeşitli çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Hem doğal hem adaptif immün sistemin patogeneizde etkin rol oynadığı, çevresel faktörlerden ise enfeksiyonlar, güneş ışığı maruziyeti ve aşıların tetikleyici olabileceği bilinmektedir.

Patognomonik cilt bulgularına (heliotrop raş, gottron papülleri) proksimal kas güçsüzlüğü, serum kas enzimlerinin düzeylerinde artış, elektromiyografide (EMG) kronik inflamatuvar miyopati bulguları ve inflamatuvar miyozitin histopatolojik bulgularından en az üçünün eşlik etmesi tanı koydurucu iken, iki kriter eşlik ettiğinde hasta olası JDM olarak sınıflandırılabilir [6, 7]. Klinik heterojendir; hastaların üçte biri monosiklik, üçte biri polisiklik, üçte biri ise kronik seyir göstermektedir [1]. Prognoz yıllar içinde kortikosteroid tedavinin kullanılması ve immüsupresif ajanların erken başlanması ile önemli ölçüde düzelmiştir ancak bazı hastalarda kronik inflamasyon devam etmekte ve lipodistrofi, kalsinozis ve interstisyel akciğer hastalığı gibi morbiditelere sebep olabilmektedir [8].

Bu çalışma ile İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen JDM tanılı çocukların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri, hastalık seyri, kullanılan tedaviler ve yanıtlarını değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. Materyal ve Metot

Çalışmaya Ocak 2015- Aralık 2021 tarihleri arasında JDM tanısı alan ve en az 6 aydır takipli olan hastalar dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik verileri dosyalarından geriye dönük olarak incelendi. Hastalara modifiye Bohan ve Peter kriterlerine göre JDM tanısı konuldu [6, 7]. Tanı kriterlerini karşılamayan olası JDM olarak sınıflandırılan ve 6 aydan daha kısa takip süresi olan çocuklar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), klinik özellikleri (tanı anında ve hastalık seyrindeki bulgular, sistemik tutulum, hastalık aktivite ölçekleri, morbidite), laboratuvar,

görüntüleme ve histopatolojik bulguları, kullandıkları tedaviler, komorbid durumlar kaydedildi.

Tanı sırasında klinik bulgulara göre hastalık başlangıcı hafif, orta ve ağır olarak kaydedildi. [1]. Tanı anında ve hastalık seyrinde hastalık aktivitesi ve hasarı değerlendirmek amacı ile hastalık aktivitesi ölçüğü olarak Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS) kullanıldı [9]. Ayrıca hasta ve doktor vizüel analog skala (VAS) kaydedildi. Takip süresince hastalar klinik seyrine göre monosiklik, kronik persistan ve polisiklik olmak üzere üç alt grupta değerlendirildi. Tanı sonrası 2 yıl içinde remisyona giren ve tekrar alevlenme göstermeyen hastalar monosiklik; remisyona girmemiş olanlar ise kronik persistan grup olarak sınıflandırıldı [1]. Laboratuvar değerlerinden eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrojenaz (LDH), kreatinin kinaz (CK), antinükleer antikor (ANA) kaydedildi. Hastaların manyetik rezonans görüntüleme bulguları (fokal miyozit, diffüz miyozit, subkutan ödem veya fasiit), kas ve cilt biyopsi sonuçları, hastalık başlangıcında ve takibinde kullanılan tedaviler (kortikosteroid, metotreksat (MTX), intravenöz immünglobulin (IVIG), hidrosiklorokin, mikofenolat mofetil (MMF), siklofosamid, rituksimab, siklosporin, tofasitinib) ve süreleri, ek sistemik tutulum varlığı (GİS, kalp, akciğer), lipodistrofi ve kalsinozis varlığı kaydedildi. Çalışma için İstanbul Tıp Fakültesi Etik kuruldan 04/08/2022 tarihli 1107197 sayılı onay alındı.

İstatistiksel analiz için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) sürüm 26 (IBM Corp., Armonk, NY) kullanıldı. Çalışma grubunun değerlendirilmesi tanımlayıcı istatistiklerle yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogrov-Smirnov/Shapiro-Wilk testi ile belirlendi. Normal dağılan veriler ortalama  $\pm$  standart sapma ile; normal dağılmayan veriler ise ortanca (minimum-maksimum, çeyrekler arası aralık (IQR)) ile ifade edildi. Kategorik veriler sayı ve yüzde (%) olarak belirtildi.

## 3. Bulgular ve Tartışma

### 3.1. Bulgular

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen Bohan ve Peter tanı kriterlerini

karşılayan JDM tanılı 12 çocuk dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik bulguları Tablo 1’de verildi.

Çalışmaya 6 kız, 6 erkek hasta alındı. Yakınmaların başlama yaşı ortanca 62,5 ay (IQR=87), tanı yaşı 67 ay (IQR=81), tanıya kadar geçen süre ise 3,5 ay (IQR=7) idi. Hastalar 58,5 ay (IQR=58) süresi ile kliniğimizce takipli idi. Başvuru sırasında 5 hasta (%41,6) hafif, 3 hasta (%25) orta, 4 hasta (%33,3) ağır klinik bulgular ile tanı almıştı. Takip süresince 2

hasta (%16,6) monosiklik, 7 hasta (%58,3) kronik persistan ve 3 hasta (%25) polisiklik klinik seyir göstermişti. Hastaların başvuru semptom ve bulguları değerlendirildiğinde tüm hastalarda tipik cilt bulguları ve kas tutulumu mevcuttu. Dört hastada artralji/artrit, 3 hastada ateş, 3 hastada gastrointestinal sistem tutulumu (yutma güçlüğü) ve 2 hastada kilo kaybı mevcuttu. Takip süresince 5 hastada kalsinozis, iki hastada eklem kontraktürü ve bir hastada lipodistrofi gelişimi gözlemlendi.

**Tablo 1.** Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Parametreler	Bulgular
Cinsiyet (kız), n (%)	6 (50)
Yakınma başlangıç yaşı (ay), ortanca (IQR)	62,5 (87)
Tanı yaşı (ay), ortanca (IQR)	67 (81)
Takip süresi (ay)	58,5 (58)
<b>Klinik Özellikler,</b>	<b>n (%)</b>
Cilt Bulguları	
Heliotrop Raş	11 (91,6)
Gottron papülleri	10 (83,3)
Fotosensitivite	5 (41,6)
Malar raş	6 (50)
Kas-iskelet Sistemi Bulguları	
Proksimal kas güçsüzlüğü	12 (100)
Miyalji	10 (83,3)
Artrit/Artralji	4 (33,3)
Eklem kontraktürü	2 (16,6)
Konstitüsyonel Bulgular	
Ateş	3 (25)
Kilo kaybı	2 (16,6)
Yutma Güçlüğü	3 (25)
Kalsinozis	5 (41,6)
Lipodistrofi	1 (8,3)
<b>Hastalık Aktivite skorları, ortanca (min-maks)</b>	
CMAS	32 (0-38)
Doktor VAS	6 (3-8)
Hasta VAS	6 (5-9)
<b>Laboratuvar Bulguları, ortanca (min-maks)</b>	
CRP (mg/L)	4,5 (0,6-55)
ESR (mm/saat)	16 (1-45)
CK (U/L)	405 (80-8749)
AST (U/L)	64 (25-389)
LDH (U/L)	479 (315-802)

Başvuru sırasında ortanca doktor VAS skoru 6 (3-8), hasta VAS skoru 6 (5-9) ve CMAS skoru 32 (0-38) idi. On hastaya (%83,3) tanı öncesi kas manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmıştı. Beş hastada difüz miyozit, 4 hastada fokal miyozit ve bir hastada fasiit bulguları saptanmıştı. Dokuz hastaya EMG yapılmıştı. Bunlardan beşi tipik JDM miyopati bulguları gösterirken, dördü normal EMG paterni olarak yorumlanmıştı. Dört hastaya kas biyopsisi yapılmıştı ve tipik JDM histopatolojik bulguları şeklinde değerlendirilmişti.

Başvuru laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde 9 hastada en az bir kas enzim yüksekliği, yedi hastada

**Tablo 2.** Hastaların tanı ve takip klinik özellikleri

kreatin kinaz (CK) yüksekliği, yedi hastada laktat dehidojenaz (LDH) yüksekliği ve beş hastada aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliği mevcuttu. Antinükleer antikor (ANA) pozitifliği 3 hastada (%25) saptanırken, akut faz reaktanlarında yükselme (CRP/ESR) 4 hastada (%33,3) mevcuttu. Başlangıç tedavisi olarak dokuz (%75) hastaya yoğun yüksek doz metilprednizolon (30 mg/kg/gün) 3 gün süre ile verildi. Takipte yedi (58,3) hastaya IVIG tedavisi verildi. Hastaların takipleri süresince aldıkları tedaviler Tablo 2’de gösterilmiştir.

asta	Cinsiyet	Tanıyaşı (ay)	Takipsüresi (ay)	Başlangıç bulguları	Kas MRG bulgu	Kas EMG bulgu	Kas biyopsi bulgusu	Tedavi	Komplikasyon
1	E	132	8	Gottron papülleri Güçsüzlük Halsizlik	Fasiit	Normal	-	Oral prednizolon Metotreksat	-
2	K	60	94	Ateş Halsizlik Döküntü Güçsüzlük	Diffüz miyozit	Miyopati	-	Oral prednizolon	Kalsinozis
3	E	95	37	Döküntü Güçsüzlük Artralji	Fokal miyozit	-	-	Pulse prednizolon Oral prednizolon Metotreksat	-
4	E	60	59	Ateş Halsizlik Döküntü Güçsüzlük	-	Miyopati	İnflam atuar miyozi t	Pulse prednizolon Oral prednizolon Metotreksat Hidroksiklorokin	Kalsinozis
5	K	67	89	Halsizlik Güçsüzlük Döküntü	Diffüz miyozit	-	-	Pulse prednizolon Oral prednizolon IVIG Metotreksat Hidroksiklorokin Tofasitinib MMF	-
6	K	202	22	Halsizlik Güçsüzlük Döküntü Artralji Raynaud fenomeni	Diffüz miyozit	Miyopati	İnflam atuar miyozi t	Pulse prednizolon Oral prednizolon IVIG Metotreksat Hidroksiklorokin MMF	-
7	E	67	58	Halsizlik Güçsüzlük Döküntü	Fokal miyozit	Normal	-	Pulse prednizolon Oral prednizolon IVIG Metotreksat MMF Hidroksiklorokin	Kalsinozis
8	E	34	62	Halsizlik Güçsüzlük Döküntü Fotosensitivite	Fokal miyozit	Normal	İnflam atuar miyozi t	Pulse prednizolon Oral prednizolon IVIG Metotreksat Hidroksiklorokin MMF	Kalsinozis Lipodistrofi
9	K	144	6	Halsizlik Kilo kaybı Güçsüzlük Döküntü	Diffüz miyozit	-	-	Pulse prednizolon Oral prednizolon IVIG Metotreksat	Eklem kontraktürü
10	E	52	84	Ateş Halsizlik Döküntü Güçsüzlük Fotosensitivite	-	Miyopati	İnflam atuar miyozi t	Pulse prednizolon Oral prednizolon IVIG Hidroksiklorokin MMF	Kalsinozis Eklem kontraktürü
11	K	176	25	Halsizlik Döküntü Güçsüzlük Fotosensitivite	Diffüz miyozit	Miyopati	-	Pulse prednizolon Oral prednizolon IVIG MMF Ritüksimab	-
12	K	63	72	Döküntü Miyalji	Fokal miyozit	Miyopati	-	Oral prednizolon	-

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; EMG (elektromiyografi); IVIG: intravenöz immünoglobulin; MMF: mikofenolat mofetil

### 3.2. Tartışma

JDM nadir görülen otoimmün kronik romatizmal hastalıklardan biridir; ancak çocukluk çağında en sık görülen idyopatik inflamatuvar miyopati tablosu olması ve tanıdaki güçlükler sebebi ile klinisyenler için büyük önem arz etmektedir. Bu çalışmada tek merkez tarafından takip edilen JDM tanılı 12 hastanın demografik ve klinik özellikleri verilmiştir.

Çalışmamızda yer alan hastalardan yarısı kız idi. Literatürde JDM tanılı hastalarda kız/erkek oranı 1,5/1-2,5/1 ve tanı pik yaşı ortalama yedi olarak bildirilmiştir [5, 10]. Bu çalışmada tanı yaşı ortanca 67 ay olup, ilk semptomdan tanıya kadar ortanca 3,5 ay süre mevcut idi. Çalışmalarda gelişmiş ülkelerde tanı gecikme süresi 2,8-4 ay arasında bildirilmişken, gelişmekte olan ülkelere bu süre daha uzundur ve hastalık süresinin uzadığı durumlarda morbiditenin arttığı bilinmektedir [11]. Çalışmamızdaki tanı süresi gelişmiş ülkeler ile benzerdir.

JDM tanı esnasında heterojen fenotip özellikleri sergilemekle beraber ön planda cilt bulguları ve proksimal kas güçsüzlüğü görülmektedir. Kas güçsüzlüğü genellikle proksimal ekstremiteler, ön boyun fleksör ve gövde kaslarında simetrik olarak saptanmakta ve hastaların %85-%96'sında tanı anında görülmektedir [5, 10, 12-14]. Çalışmamızda yer alan hastaların tamamında tanı sırasında proksimal kas güçsüzlüğü saptanmıştır. Hastaların kas gücü değerlendirmesi için CMAS kullanılmış ve tanı sırasında ortanca CMAS değeri 32 (0-38) bulunmuştur. CMAS kas kuvveti, fonksiyonu ve dayanıklılığını ölçmekte kullanılan güvenilir bir ölçektir. Tanı anında ve hastalık seyrinde hastalık aktivitesi ve hasarı değerlendirme amacı ile kullanılmaktadır [9]. On dört parametre değerlendirilmekte 0-52 arasında puanlama yapılmaktadır. CMAS değeri 22,8-37,2 arasında değerlendirildiğinde orta hastalık aktivitesini işaret etmektedir [9]. Çalışmamızdaki tanı sırasında ortanca CMAS değeri 32 olup, bu değer orta hastalık aktivite skoru olarak değerlendirilmektedir. Hasta VAS değeri ortanca 6 (5-9) iken, doktor VAS değeri ortanca 6 (5-8) olarak değerlendirilmiştir, ayrıca doktor ve hastanın benzer skorlar verdiği saptanmıştır. Ortanca VAS ve CMAS değerlerinin bu kohortta orta şiddette hastalık aktivitesini işaret ettiği gözlenmiştir.

JDM hastalarında mukokutanöz tutulum hastalığın en tipik bulgularındandır ve cilt tutulumu olmadan JDM tanısı konulamaz. Hastaların tamamına yakınında helitrop raş ve gottron papülleri görülmektedir. Malar döküntü, şal bulgusu, ülserler, cilt nekrozları ve kalsinozis de görülebilir. Döküntüler fotosensitif karakterdedir ve güneş ışığı ile artma özelliği gösterir. Çalışmamızda hastalarda cilt bulgusu olarak en sık helitrop raş (%91) saptanmış, ardından gottron papülü (%83) izlenmiştir. Altı hastada malar raş saptanmış, beş hastada ise fotosensitivite görülmüştür. Mukokutanöz bulgulardan helitrop raş %62-84 hastalık başlangıcında görülürken, bunu sırasıyla

gottron papülleri (%59-91), fotosensitif raş (%51), ve malar raş (%34-79) izlemektedir [5, 10, 12, 13]. Çalışmamızda üç hasta ateş ve iki hasta kilo kaybı şikayetleri ile başvurmuştur. JDM kliniğinde konstitüsyonel bulgular daha sık görülmektedir. Hastaların %20-50'sinde ateş, %20-60'ında kilo kaybı ilk bulgular arasında sayılırken, hastaların tamamına yakınında halsizlik ve yorgunluk görülmektedir [5, 10, 12, 13, 15, 16]. Tanısal olarak önemi büyük olan cilt bulguları diğer çalışmalar ile uyum göstermektedir.

JDM tanısının konulmasında klinik bulgular yanında MRG bulguları, kas biyopsisi ve EMG de yardımcı olmaktadır. MRG hem hastalık tanısında hem miyozit aktivitesinin izlenmesinde kullanılmaktadır. Kas tutulumu değerlendirilmesinde radyasyon maruziyeti olmaması ve intravenöz kontrast madde verilmeksizin değerlendirmenin mümkün olabilmesi avantaj sağlamaktadır [1]. T2 ağırlıklı sekanslarda yumuşak doku ödemi ve aktif hastalık, T1 ağırlıklı sekanslarda ise kronik hastalık bulgularından kas atrofisi ve yağ infiltrasyonu görüntülenebilmektedir. Bu çalışmadaki hastaların tanı esnasında MRG incelemelerinde 5 hastada difüz miyozit saptanırken, 4 hastada fokal miyozit ve bir hastada fasiit saptanmıştır. Tanı sırasında MRG üç hastaya yapılmamıştır. Bu hastalara biyopsi bulguları ile JDM tanısı konulmuştur. Atipik bulgulara sahip hastalarda tanı aracı olarak kas biyopsisi kullanılabilir. JDM kas biyopsisi bulguları, perifasiküler atrofi, kas lifi boyut değişiklikleri, kas dejenerasyonu ve rejenerasyonu alanları, vaskülopati, kapiller endotel ödemi ve perivasküler infiltrasyondur. İnfiltrasyon alanında B hücreler, CD4+ T hücreler, plazmasitoid dendritik hücreler ve makrofajlar görülür. Çalışmamızda 4 hastaya kas biyopsisi yapılmıştı ve kas biyopsisi bulguları tipik JDM miyopatisi olarak raporlanmıştır. JDM kas biyopsisi bulgularının ağırlığını objektif olarak değerlendirmek için skorlama sistemi geliştirilmiştir [17]. Skor, inflamatuvar, vasküler, kas lifi ve bağ dokusu olmak üzere dört alanda değerlendirme yapılarak ve patolog tarafından 1-10 arasında verilen VAS skoru da değerlendirmeye alınarak hesaplanır. JDM hastalarında kullanımı mevcuttur. Biceps ve kuadriceps kas biyopsilerinde skorlama yapılabilir [17].

Laboratuvar incelemelerden serum kas enzimlerinde yükselme görülmesi de tanı koymada kullanılan bir parametredir. Kas enzimlerinden CK, LDH, AST, alanin aminotransferaz (ALT) ve aldolazda artış saptanması hastaların %80-95'inde mevcut olmakla birlikte aktif hastalık durumunda kas enzim düzeylerinde artış saptanmayan hastalar da vardır [10, 12, 16, 18]. Çalışmamızda hastaların %75'inde en az bir kas enzim düzeyinde artış saptanmıştır. CK, LDH ve AST ortanca değeri normal enzim aralık değerlerin üzerinde saptanmıştır. Başlangıç anında saptanan kas enzim düzeylerinde yükselme ile hastalık uzun



dönem sonuçları arasında bir ilişki olmadığı bilinmektedir [10].

JDM tanısında EMG bulguları da kullanılmaktadır. EMG’de spontan ve insersiyonel aktivite artışı; düşük genlikli, kısa süreli, polifazik motor ünite aksiyon potansiyelleri görülmektedir. Hastaların %50-90’ında EMG bulguları saptanmakla birlikte, bulgular JDM’ye spesifik değildir [4, 14, 19]. EMG invaziv bir yöntem olduğu için diğer bulgular ile tanı konulabilen vakalarda yapılması tercih edilmemektedir [7]. Bu çalışmada dokuz hastaya EMG yapılmış; beş hastada EMG bulguları tipik JDM miyopatisi olarak değerlendirilmiştir.

JDM seyri değişkendir. Hastaların yaklaşık üçte biri bir hastalık dönemi yaşayarak remisyona girer ve monosiklik olarak adlandırılır; üçte biri birden fazla remiyon ve relaps göstererek polisiklik olarak adlandırılır; üçte biri ise tedaviye rağmen remisyona girmeyip kronik seyir gösterebilir [20, 21]. Bu çalışmada 7 hasta kronik persistan seyir gösterirken, üç hasta polisiklik, iki hasta monosiklik seyir göstermiştir. Kronik persistan seyir gösteren yedi hastadan beşinde takipte kalsinozis gelişmiş, birinde ise lipodistrofi saptanmıştır. JDM hastalarda uzun dönemde en önemli komplikasyonlar kalsinozis, lipodistrofi ve osteoporozdur. Kalsinozis gelişimi için risk faktörleri henüz net olarak bilinmemektedir; bu sebeple fizik muayenelerde detaylı cilt muayenesi ve radyografik incelemeler ile değerlendirmek önemlidir. Kalsinozis hastaların %20-40’ında görülmekte ve görülen hastalarda kronik seyir ve tanı öncesi uzun hastalık süresi ve geç tedavi başlanması ile ilişkilendirilmektedir [4, 11, 13]. Miyozit spesifik antikörlerden anti-NXP2 ve anti-PM-Scl otoantikör pozitifliği olan hastalar kalsinosiz açısından riskli kabul edilmektedir [22, 23]. Lipodistrofi gelişimi de aktif hastalık süresi ile ilişkili bulunmuştur [23]. Çalışmamızda bir hastada lipodistrofi görülmüş ve bu hasta kronik persistan seyir göstermiştir. Komplikasyonlar, özellikle küçük yaşlarda tanı alan ve uzun hastalık seyri gösterecek olan çocukluk yaş grubunda düzenli olarak izlenmelidir.

JDM tedavisi çocuk romatoloji uzmanı, fizyoterapist, diyetisyen ve hemşire iş birliği ile multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Tedavideki ana amaçlar inflamasyonu kontrol altına almak, tedavi ile ilişkili komplikasyonları, hastalığa bağlı komplikasyonları ve uzun dönemde gelişen sekelleri önlemek, ayrıca hayat kalitesini yükseltmektir. Nadir görülen bir hastalık olması ve yeterli randomize kontrollü çalışma olmaması sebebi ile tedavi zordur. Kortikosteroidler tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır; ağır vakalarda intravenöz yoğun yüksek doz metilprednizolon (30 mg/kg/gün) 3 ardışık gün kullanılırken, hafif olgularda 2 mg/kg/gün (maksimum 80 mg) idame doz tercih edilmektedir [24]. Kortikosteroidlerin dozu kademeli olarak azaltılarak kesilmesi hedeflenmektedir. Pediatrik Romatoloji Uluslararası Çalışmalar Organizasyonu (PRINTO) tedavi başlangıcından itibaren ilk 2 ayda

günde 2 mg/kg’dan 1 mg/kg’a, ardından takip eden 4 ayda günde 0,2 mg/kg’a azaltarak, takip eden 18 ay içinde steroid tedavisini kesmeyi önermektedir [25]. Hastalık modifiye edici ajanlardan metotreksat, mikofenolat mofetil, hidroklorokin tedavide kullanılan ilaçlardır. Dirençli vakalarda siklofosamid, siklosporin, takrolimus tercih edilebilir. Biyolojik ajanlardan Anti-CD20 monoklonal antikor rituksimab, tümör nekroz faktör inhibitörleri, abatasept, JAK inhibitörlerinden tofasitinib kullanılmaktadır [1]. Ağır, steroid tedavisine yanıtız ve dirençli olgularda intravenöz immunoglobulin (IVIG) etkili bulunmuştur [26]. Çalışmamızda başlangıç tedavisi olarak 9 hastaya yoğun yüksek doz iv metilprednizolon 3 gün süre ile verilmiştir. Takipte yedi hastaya tedavi direnci sebebi ile IVIG verilmiştir. Biyolojik ajanlardan bir hastada rituksimab, bir hastada tofasitinib kullanılmıştır.

Bu çalışmaya tek merkez tarafından takipli hastalar dahil edildiği için hasta sayısı kısıtlıdır. Retrospektif özelliğinden dolayı bazı klinik özellikler gözden kaçmış olabilir. Çalışmaya Ocak 2015- Aralık 2021 tarihi arasında kliniğimizde takipli hastalar dahil edilmiştir, miyozit spesifik antikör değerlendirmesi merkezimizde yapılamadığı için hastada bu panelleri değerlendirilmemiştir.

#### 4. Sonuç

Sonuç olarak nadir görülen çocukluk çağı romatizmal hastalıklarından JDM, uzun dönemde hastalık ve tedavi ilişkili morbiditenin görülebildiği, tedavisi ve yönetimi zor bir hastalıktır. Multidisipliner üçüncü basamak romatoloji kliniklerince takibi ve mevcut hasta verilerinin dökümente edilmesi önemlidir. Çok merkezli ve daha çok sayıda hasta verisinin sunulduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### Referanslar

1. Clarissa, A, Pilkington, B.M.F, Watchareewan Sontichai: Juvenile Dermatomyositis and Other Inflammatory Muscle Diseases, In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*, edn., Edited by Ross, E. Petty, R.M.L, Carol, B, Lindsley, Lucy, R, Wedderburn, Elizabeth, D. Mellins, Robert, C, Fuhlbrigge, 2021, 360-375.
2. McCann, L, Juggins, A, Maillard, S, Wedderburn, L, Davidson, J, Murray, K, Pilkington, C.J.R, The Juvenile Dermatomyositis National Registry and Repository (UK and Ireland)—clinical characteristics of children recruited within the first 5 yr, 2006, 45(10), 1255-1260.
3. Jennette, J.C, Falk, R.J, Bacon, P.A, Basu, N, Cid, M.C, Ferrario, F, Flores-Suarez, L.F, Gross, W.L, Guillevin, L, Hagen, E.C *et al*: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, *Arthritis and rheumatism*, 2013, 65(1), 1-11.
4. Robinson, A.B, Hoeltzel, M.F, Wahezi, D.M, Becker, M.L, Kessler, E.A, Schmeling, H, Carrasco, R, Huber A.M, Feldman, B.M, Reed, A.M: Clinical characteristics of children with juvenile dermatomyositis: the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry, *Arthritis care & research*, 2014, 66(3), 404-410.
5. Guseinova, D, Consolaro, A, Trail, L, Ferrari, C, Pistorio, A, Ruperto, N, Buoncompagni, A, Pilkington, C, Maillard, S, Oliveira, S.K *et al*: Comparison of clinical features and drug therapies among European and Latin American patients with juvenile dermatomyositis, *Clinical and experimental rheumatology*, 2011, 29(1), 117-124.

6. Bohan, A, Peter, J.B: Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts), *The New England journal of medicine*, 1975, 292(7), 344-347.
7. Brown, V.E, Pilkington, C.A, Feldman, B.M, Davidson, J.E: An international consensus survey of the diagnostic criteria for juvenile dermatomyositis (JDM), *Rheumatology(Oxford, England)*, 2006, 45(8), 990-993.
8. Bitnum, S, Daeschner, C.W, Jr., Travis, L.B, Dodge, W.F, Hopps, H.C: DERMATOMYOSITIS. *The Journal of pediatrics* 1964, 64, 101-131.
9. Huber, A.M, Feldman, B.M, Rennebohm, R.M, Hicks, J.E, Lindsley, C.B, Perez, M.D, Zemel, L.S, Wallace, C.A, Ballinger, S.H, Passo, M.H *et al*: Validation and clinical significance of the Childhood Myositis Assessment Scale for assessment of muscle function in the juvenile idiopathic inflammatory myopathies, *Arthritis and rheumatism*, 2004, 50(5), 1595-1603.
10. Mathiesen PR, Zak M, Herlin T, Nielsen SM: Clinical features and outcome in a Danish cohort of juvenile dermatomyositis patients. *Clinical and experimental rheumatology* 2010, 28(5):782-789.
11. Mathiesen, P, Hegaard, H, Herlin, T, Zak, M, Pedersen, F.K, Nielsen, S, Long-term outcome in patients with juvenile dermatomyositis: a cross-sectional follow-up study. *Scandinavian journal of rheumatology*, 2012, 41(1), 50-58.
12. McCann, L.J, Juggins, A.D, Maillard, S.M, Wedderburn, L.R, Davidson, J.E, Murray, K.J, Pilkington, C.A: The Juvenile Dermatomyositis National Registry and Repository (UK and Ireland)-clinical characteristics of children recruited within the first 5 yr, *Rheumatology (Oxford, England)*, 2006, 45(10), 1255-1260.
13. Okong'o, L.O, Esser, M, Wilmschurst, J, Scott, C, Characteristics and outcome of children with juvenile dermatomyositis in Cape Town: a cross-sectional study, *Pediatric rheumatology online journal*, 2016, 14(1), 60.
14. Malek, A, Raeeskarami, S.R, Ziaee, V, Aghighi, Y, Moradinejad, M.H: Clinical course and outcomes of Iranian children with juvenile dermatomyositis and polymyositis, *Clinical rheumatology*, 2014, 33(8), 1113-1118.
15. Gowdie, P.J, Allen, R.C, Kornberg, A.J, Akikusa, J.D: Clinical features and disease course of patients with juvenile dermatomyositis, *International journal of rheumatic diseases*, 2013, 16(5), 561-567.
16. Sato, J.O, Sallum, A.M, Ferriani, V.P, Marini, R, Sacchetti, S.B, Okuda, E.M, Carvalho, J.F, Pereira, R.M, Len, C.A, Terreri, M.T *et al*: A Brazilian registry of juvenile dermatomyositis: onset features and classification of 189 cases, *Clinical and experimental rheumatology*, 2009, 27(6), 1031-1038.
17. Wedderburn, L.R, Varsani, H, Li, C.K, Newton, K.R, Amato, A.A, Banwell, B, Bove, K.E, Corse, A.M, Emslie-Smith, A, Harding, B *et al*: International consensus on a proposed score system for muscle biopsy evaluation in patients with juvenile dermatomyositis: a tool for potential use in clinical trials,, *Arthritis and rheumatism*, 2007, 57(7), 1192-1201.
18. Stevens, B.E, Torok, K.S, Li, S.C, Hershey, N, Curran, M, Higgins, G.C, Moore, K.F, Egla Rabinovich, C, Dodson, S, Stevens, A.M, Clinical Characteristics and Factors Associated With Disability and Impaired Quality of Life in Children With Juvenile Systemic Sclerosis: Results From the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Legacy Registry, *Arthritis care & research*, 2018, 70(12), 1806-1813.
19. Al-Mayouf, S.M, AlMutari, N, Muzaffer, M, Shehata, R, Al-Wahadneh, A, Abdwani, R, Al-Abrawi, S, Abu-Shukair, M, El-Hababbeh, Z, Alsonbul, A, Phenotypic characteristics and outcome of juvenile dermatomyositis in Arab children, *Rheumatology international*, 2017, 37(9), 1513-1517.
20. Stringer, E, Singh-Grewal, D, Feldman, B.M, Predicting the course of juvenile dermatomyositis: significance of early clinical and laboratory features, *Arthritis and rheumatism*, 2008, 58(11), 3585-3592.
21. Taborda, A.L, Azevedo, P, Isenberg, D.A, Retrospective analysis of the outcome of patients with idiopathic inflammatory myopathy: a long-term follow-up study, *Clinical and experimental rheumatology*, 2014, 32(2), 188-193.
22. Tansley, S.L, Simou, S, Shaddick, G, Betteridge, Z.E, Almeida, B, Gunawardena, H, Thomson, W, Beresford, M.W, Midgley, A, Muntoni, F *et al*, Autoantibodies in juvenile-onset myositis: Their diagnostic value and associated clinical phenotype in a large UK cohort, *Journal of autoimmunity*, 2017, 84, 55-64.
23. Tansley, S.L, Betteridge, Z.E, Shaddick, G, Gunawardena, H, Arnold, K, Wedderburn, L.R, McHugh, N.J, Calcinosis in juvenile dermatomyositis is influenced by both anti-NXP2 autoantibody status and age at disease onset, *Rheumatology (Oxford, England)*, 2014, 53(12), 2204-2208.
24. Bellutti Enders, F, Bader-Meunier, B, Baildam, E, Constantin, T, Dolezalova, P, Feldman, B.M, Lahdenne, P, Magnusson, B, Nistala, K, Ozen, S *et al*: Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis, *Annals of the rheumatic diseases*, 2017, 76(2), 329-340.
25. Giancane, G, Lavarello, C, Pistorio, A, Oliveira, S.K, Zulian, F, Cuttica, R, Fischbach, M, Magnusson, B, Pastore, S, Marini, R *et al*: The PRINTO evidence-based proposal for glucocorticoids tapering/discontinuation in new onset juvenile dermatomyositis patients, *Pediatric rheumatology online journal*, 2019, 17(1), 24.
26. Lam, C.G, Manlhiot, C, Pullenayegum, E.M, Feldman, B.M, Efficacy of intravenous Ig therapy in juvenile dermatomyositis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2011, 70(12), 2089-2094.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2023, 10 (2): 83-89.

## Ortopedi ve Travmatoloji Araştırmalarında En Çok Atıf Alan Yüz Türkçe Yayın

### The Hundred Most Cited Turkish Publications in Orthopedics and Traumatology Research Articles

Hakan Koray Tosyalı<sup>1</sup>, Sertan Hancıoğlu<sup>1</sup>, Hüseyin Kaya<sup>2</sup>, Emre Kacmaz<sup>1</sup>, Kadir Gem<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Orthopedics and Traumatology, Celal Bayar University Faculty of Medicine, Manisa, Turkey.

<sup>2</sup> Department of Orthopedics and Traumatology, Ege University Faculty of Medicine, Izmir, Turkey.

<sup>3</sup> Department of Orthopedics and Traumatology, Manisa State Hospital, Manisa, Turkey.

e-mail: koraytosyali@hotmail.com, sertanh@hotmail.com, hkaya45@hotmail.com,  
kadirgem.ege@hotmail.com, kacmazemresuat@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1624-1912

ORCID: 0000-0002-8131-2254

ORCID: 0000-0003-1415-1654

ORCID: 0000-0002-8607-3491

ORCID: 0000-0002-0982-2575

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Hakan Koray Tosyalı

Gönderim Tarihi / Received: 13.10.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 31.05.2023

DOI: 10.34087/cbusbed.1188445

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Bu çalışma, Scopus ve Web of Science'da ortopedik cerrahi dergilerinde ilk yazarları Türk ve ilk yazarların kurumları Türkiye'de yayınlanan en çok atıf alan ilk 100 makalenin özelliklerini sınıflandırmayı ve analiz etmeyi amaçlamıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Scopus ve Web of Science veri tabanlarında 1983-2020 yılları arasında yayınlanmış en sık atıf yapılan 100 Türk ortopedi makalesi "Orthopaedics", "Orthopaedics and Traumatology" ve "Turkey" anahtar kelimeleri kullanılarak tarandı.

**Bulgular:** En çok atıf yapılan 100 makalenin tamamı İngilizce olarak ve Web of Science ve Scopus kullanılarak belirlenen 33 farklı dergide yayınlandı. En çok atıf alan makalelerin en eskisi 1992 yılında, en yenisi ise 2017 yılında yayınlanmıştır. İlk makaledeki atıf sayısı 271 ile 52 arasında değişmektedir. Makalelerin 84'ü üniversite hastanelerinde, 11'i eğitim ve araştırma hastanelerinden yayınlanmıştır. İstanbul, iller arasında ilk sırada yer alırken, onu Ankara ve İzmir izlemektedir.

**Sonuç:** Çalışmamızın sonuçlarına göre en çok atıf alan 100 Türkçe makale listesi Türk ortopedi camiasını ve genel ortopedi bilim camiasını ilgilendirmektedir. Klinisyenler, gelecekteki makalelerinin etkisini ve atıflarını iyileştirmek için bu çalışmayı kullanabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Atıf, Bibliyometrik Analiz, Ortopedi

#### Abstract

**Objective:** This study aimed to classify and analyze the characteristics of the top 100 most cited articles published in journals of orthopedic surgery in Scopus and Web of Science which the first authors were Turkish and the institutions of the first authors were in Turkey.

**Materials and Methods:** Scopus and Web of Science databases were searched for the 100 most frequently cited Turkish orthopedics journal articles published between 1983 and 2020 using the keywords "Orthopaedics," "Orthopaedics and Traumatology," and "Turkey."

**Results:** The most 100 cited articles were all published in English and were published in 33 different journals identified using Web of Science and Scopus. The oldest of the most cited papers was published in 1992, and the

most recent was published in 2017. The number of citations ranged from 271 in the first article to 52. 84 of the articles were conducted in university hospitals, 11 in training and research hospitals, and 5 in state hospitals, according to the findings. Istanbul was ranked first among the provinces, followed by Ankara and İzmir.

**Conclusions:** According to the results of our study, the list of the most cited 100 Turkish articles is relevant for the Turkish orthopedic community and the general orthopedic scientific community according to our knowledge. Clinicians can use this study to improve the impact and citation of their future papers.

**Keywords:** Bibliometric Analysis, Citation, Orthopaedic

## 1. Introduction

Citations are the expression of a scientific study and the number of times an article has been mentioned is useful for determining its impact in the field. The larger the number of times an article is cited, the more effective and valid the piece and its authors are thought to be (1).

Bibliometric analysis has recently been used to evaluate the scientific production or levels of journals, authors, institutions, or countries at the national and international levels in various fields of medicine (2,3). Analyzing the most cited publications in a particular field is one of the most common research (4,5).

Bibliometric analysis for orthopedics and traumatology is gaining popularity; most studies show that more articles are being published in these fields (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12). These studies are carried out to assess the quality and amount of a country's or region's scientific output. Several countries have utilized this strategy to improve their scientific status, however, most studies are limited to the field of orthopaedics and do not consider the contributions of orthopedic surgeons. The separation between orthopaedic sub-specialties has been more obvious in recent years, and the number of specialized journals accepting manuscripts only linked to a single subject of orthopedics has increased (13).

In the present study, we planned to classify and analyze the characteristics of the top 100 most cited articles published in journals of orthopedic surgery in Scopus and Web of Science which the first authors were Turkish and the institutions of the first authors were in Türkiye.

## 2. Material and Methods

The worldwide effective search engines Scopus and Web of Science databases were searched for articles published between 1983 and 2020 using the keywords "Orthopaedics," "Orthopaedics and Traumatology," and "Türkiye". The results of 11368 articles, reviews, and conference papers were arranged in order of most to least cited. In this analysis, the first 100 most cited papers were analyzed and included. Papers with non-Turkish first authors and institutions with non-Turkish first authors were excluded at this point.

Two independent investigators examined the abstracts of selected papers and analyzed them. The authors' country, the date of publication, the journal name, the institution, the first and senior authors, the

study design or document type (clinical experience, clinical review, meta-analysis, case report, original article), sub-branch, and the total number of citations and citations per year (citation density) were all gathered from the articles.

### Statistical analysis

The SPSS for Windows version 22.0 program was used for statistical analysis (SPSS INC, Chicago, IL, USA). The mean, standard deviation (SD), median, or number, and frequency were used to show descriptive data. To compare categorical data, the Pearson chi-square test was used, whereas the Mann-Whitney U test was used to analyze continuous variables. The cutoff for significance was set at p 0.05.

## 3. Results and Discussion

### 3.1. Results

Given the system's regular updating of publications and citation numbers, the search was completed in a single day (January 4, 2021), and the parameters were then analyzed. The most 100 cited articles were ranked, with 271 citations at the top and 52 at the least (Table 1). The oldest of the most cited papers was published in 1992, and the most recent was published in 2017. The distribution of the studies by year is shown in Figure 1.

**Table 1.** First authors of the most cited articles and the number of citations

Author	Citation Count
Alanay, A.	271
Tandogan, R.N.	192
Ayhan, E.	187
Tezeren, G.	177
Ozkoc, G.	164
Görmeli, G.	162
Görmeli, G.	157
Şahin, V	150
Yılmaz, C	141
Altay, M.	122
Özalay, M.	119
Sen, C.	117
Bilgen, Ö.F	116
Yazıcı, M.	115
Duymus, T.M.	114

<u>Guven, O.</u>	114
<u>Kanatli, U.</u>	107
<u>Gunel, I.</u>	106
<u>Alemdarođlu, K.B.</u>	100
<u>Talu, U.</u>	100
<u>Demirhan, M.</u>	98
<u>Asik, M.</u>	97
<u>Kabak, S.</u>	96
<u>Baktir, A.</u>	96
<u>Akoahin, E.</u>	95
<u>Altay, T.</u>	94
<u>Enercan, M.</u>	93
<u>Aktas, S.</u>	93
<u>Kocaoglu, M.</u>	93
<u>Asik, M.</u>	91
<u>Rodop, O.</u>	91
<u>Ozdemir, H.M.</u>	88
<u>Kutlu, A.</u>	86
<u>Hamzaoglu, A.</u>	85
<u>Bozkurt, M.</u>	85
<u>Şener, N.</u>	83
<u>Şarлак, A.Y.</u>	82
<u>Kocaođlu, M.</u>	82
<u>Avcı, S.</u>	82
<u>Demirag, B.</u>	79
<u>Benli, I.T.</u>	78
<u>Mustafa Özdemir, H.</u>	77
<u>Göktürk, E.</u>	77
<u>Guney, A.</u>	76
<u>Kalaci, A.</u>	76
<u>Altay, M.</u>	75
<u>Togrul, E.</u>	75
<u>Aydin, N.</u>	74
<u>Akel, I.</u>	74
<u>Binnet, M.S.</u>	74
<u>Deniz, G.</u>	72
<u>Yercan, H.S.</u>	72
<u>Ömeroglu, H.</u>	71
<u>Aşık, M.</u>	71
<u>Dogrueel, H.</u>	70
<u>Yuceturk, A.</u>	70
<u>Aydogan, M.</u>	69
<u>Sar, C.</u>	69

<u>Bozkurt, M.</u>	68
<u>Heybeli, N.</u>	67
<u>Karapinar, L.</u>	66
<u>Kose, N.</u>	65
<u>Atik, O.S.</u>	65
<u>Sevki, K.</u>	65
<u>Kabak, S.</u>	64
<u>Öğüt, T.</u>	64
<u>Demirhan, M.</u>	64
<u>Ozturan, K.E.</u>	63
<u>Kesmezacar, H.</u>	63
<u>Göksan, S.B.</u>	63
<u>Erdemli, B.</u>	63
<u>Ürgüden, M.</u>	63
<u>Cetik, O.</u>	62
<u>Cetik, O.</u>	62
<u>Atay, Ö.A.</u>	62
<u>Esenyel, C.</u>	61
<u>Yildiz, Y.</u>	61
<u>Çınar, M.</u>	60
<u>Hamzaoglu, A.</u>	60
<u>Arazi, M.</u>	60
<u>Özkoc, G.</u>	60
<u>Us, A.K.</u>	59
<u>Karatoprak, O.</u>	58
<u>Karaoglu, S.</u>	57
<u>Aktas, S.</u>	57
<u>Asik, M.</u>	57
<u>Ofluoglu, O.</u>	57
<u>Özdemir, H.M.</u>	56
<u>Demirkan, F.</u>	56
<u>Tatari, H.</u>	56
<u>Berk, R.H.</u>	56
<u>Başarir, K.</u>	55
<u>Oztürk, A.</u>	55
<u>Avcı, S.</u>	55
<u>Eren, O.T.</u>	54
<u>Şarлак, A.Y.</u>	53
<u>Orhan, Z.</u>	53
<u>Alanay, A.</u>	52



**Figure 1.** Distribution of the most cited papers

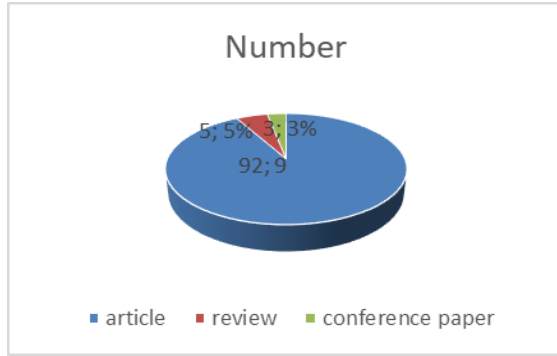
The publications were published in 33 different journals identified using Web of Science and Scopus. Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy, Spine, Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery, Arthroscopy Journal of Arthroscopic and Related Surgery, and European Spine Journal were evaluated as the top five journals publishing the most cited articles (Table 2).

**Table 2.** Journals that published the most cited articles

Name of Journal	Number of Publications
Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy	10
Spine	10
Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery	9
Arthroscopy Journal of Arthroscopic and Related Surgery	7
European Spine Journal	7
Journal of Bone and Joint Surgery Series A	6
Clinical Orthopaedics and Related Research	5
International Orthopaedics	5
Journal of Spinal Disorders and Techniques	5
Journal of Pediatric Orthopaedics	5
Journal of Hand Surgery	3
Journal of Orthopaedic Trauma	3
Foot and Ankle International	2
Injury	2
Journal of Arthroplasty	2
Journal of Foot and Ankle Surgery	2
Journal of Shoulder and Elbow Surgery	2
Acta Orthopaedica	1
Acta Orthopaedica Belgica	1
BMC Musculoskeletal Disorders	1
Journal of Hand Surgery British and European Volume	1
Journal of Hand Surgery European Volume	1
Journal of International Medical Research	1
Journal of Orthopaedic Science	1
Journal of Pediatric Orthopaedics Part B	1
Journal of The American Podiatric Medical Association	1
Journal of Trauma	1
Journal of Trauma Injury Infection and Critical Care	1
Knee	1
Orthopedic Clinics of North America	1
Orthopedics	1
Skeletal Radiology	1
World Journal of Orthopaedics	1

The top 100 most cited articles were divided into 3 different categories according to the publication type. These were in the form of articles, reviews, and

conference papers. Of the 100 studies, 92 were articles, 5 were reviews, and 3 were conference papers. This distribution is shown in Figure 2.



**Figure 2.** Publication type of the articles.

84 of the articles were conducted in university hospitals, 11 in training and research hospitals, and 5 in state hospitals, according to the findings. Istanbul was ranked first among the provinces, followed by Ankara and Izmir. The Orthopaedic and Traumatology clinics at Istanbul University Faculty of Medicine, Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty, and Hacettepe University Faculty of Medicine were listed among the top three in terms of institutions (Table 3).

**Table 3.** Institutions where research for the most cited articles was carried out.

Institution	Papers
Istanbul Üniversitesi	18
Istanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi(Cerrahpaşa)	15
Hacettepe Üniversitesi	10
Florence Nightingale Hospital	8
Ankara Üniversitesi	8
Erciyes Üniversitesi	7
Dokuz Eylül Üniversitesi	6
Ibn-i Sina Hospital	5
Selçuk Üniversitesi	5
Ankara University, Faculty of Medicine	5
Baskent Üniversitesi	5
Ankara Numune Education and Research Hospital	4
Acibadem Kadıköy Hospital	4
Istanbul Bilim University	4
Abant İzzet Baysal Üniversitesi	3
Mustafa Kemal Üniversitesi	3
Social Security Hospital	3
Gaziosmanpaşa Üniversitesi	3
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi	3
Baskent University Faculty of Medicine	3
Gazi University, Faculty of Medicine	3
Emergency Care and Traumatology Hospital	2
Süleyman Demirel Üniversitesi	2
Bursa Uludağ Üniversitesi	2
VKV Amerikan Hastanesi	2
Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi va Hastanesi	2
Celal Bayar Üniversitesi	2
Ege Üniversitesi	2
Ankara Numune Hospital	2
Kirikkale Üniversitesi	2
Kocaeli Üniversitesi	2
Fatih Üniversitesi	2
Çukurova Üniversitesi	2

### 3.2. Discussion

The number of citations received by an article determines its prominence and influence in the medical literature. The number of citations represents how many times the article has been read and cited in other works. The number of citations is determined not only by the type of article topic but also by the impact the article has on the authors who read it and cite it in future publications. This is the first national analysis of the most cited articles in the fields of orthopedics and traumatology. Recent publications, authors, and institutions that have made significant contributions to the international Orthopaedic literature are featured in this bibliometric analysis. Furthermore, the number of citations received by each work allowed for the identification of key study areas and topics (14).

When the publication dates of the research were examined, it was discovered that the articles with the greatest citations were published between 2002 and 2009. It's possible that this happened since peak citations take more time for articles. An article's citations generally peak after seven years, therefore publications from more recent years will take longer to reach their citation top. We believe that advances in implant technology, positive surgical treatment outcomes, and an increase in the number of cases have an impact on this situation (15,16).

The abstracts were used to determine the topics of each article, which were then grouped by subject field. With 25 and 20, respectively, spine surgery, sports injuries, and arthroscopy topped the list.

Trauma came in third place with 15 articles. Adult reconstruction and arthroplasty, as well as hand surgery, were ranked fourth and fifth, respectively, with ten articles each. Shoulder and elbow surgery, pediatric orthopedic surgery, bone, and soft tissue tumors, and foot and ankle surgery were ranked 6, 7, 8, and 9 in that order. When we looked at the studies, we found that the most discussed topic was spinal deformity and surgical techniques. These findings indicate that the surgical method remains intriguing. Our research has a few limitations. Book citations, presentations, and citations that could be used in other sections of the literature were not examined. The snowball effect, which has been documented in earlier investigations, is another restriction (17,18). According to this theory, the citation rates of previously cited publications will rise in future research. Another problem is that as time passes after an article is published, the number of citations grows. It should be noted that, regardless of the quality of the article, this situation may have an impact on the results.

### 4. Conclusion

Finally, this study investigates the most referenced 100 publications on orthopedic and traumatology in which the first authors were Turkish and the first authors' institutions were in Turkey and presents an

analysis of orthopedic studies published in the last 30 years. Changes and advancements in orthopedic surgery continue to pique interest. Unknown or unmeasurable factors like internet search algorithms, social media, and alt-metrics may have influenced the current citation rank and may continue to do so in the future. Because of the unique results or conclusion of that particular study, the most referenced publications may have prompted future research on that issue. It will be fascinating to see which pieces survive in the following ten years.

### References

1. Baysan, C, Yapar, D, Tokgöz, M.A, et al. Bibliometric analysis of orthopedic theses in Turkey, *Joint Diseases and Related Surgery*, 2021, 32(3), 752-758.
2. Joyce, C.W, Kelly, J.C, Sugrue, C, A bibliometric analysis of the 100 most influential papers in burns, *Burns*, 2014, 40, 30-7.
3. Fenton, J.E, Roy, D, Hughes, J.P, Jones, A.S, A century of citation classics in otolaryngology-head and neck surgery journals, *Journal of Laryngology Otolology*, 2002, 116, 494-8.
4. O'Sullivan, K, Hurley, J.P, The 100 most cited publications in transplantation, *Annals of Transplantation*, 2014, 19, 436-43.
5. Bayramlar, H, Çakıcı, Ö, Karadağ, R, Yıldırım, A, Sarı, Ü, The most frequently cited 100 Turkish articles in Ophthalmic literature, *Medical Journal*, 2015, 30, 13-21.
6. T. Cheng, Research in orthopedics from China has thrived over the last decade: a bibliometric analysis of publication activity, *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research*, 2012, 98, 253-258.
7. Wang, J, Zhao, C, Chu, J, et al., Scientific publication in orthopedics journals from Chinese authors: a survey of 10-year survey of the literature, *European Spine Journal*, 2015, 24, 1820-1825.
8. Sun, J, Guo, Y, Scarlat, M.M, et al. Bibliometric study of the orthopaedic publications from China, *International Orthopaedics*, 2018, 42, 461-468.
9. Jia, Z.W, Wu, Y.H, Li, H, Li, H.F, Zhao, X.Y, Tang, Y et al., Growing trend of China's contribution to the field of spine: a 10-year survey of the literature, *European Spine Journal*, 2015, 24, 1806-1812.
10. Zhi, X, Cui, J, Gu, Z. et al., Orthopedics research output from China, USA, UK, Japan, Germany and France: A 10-year survey of the literature *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research*, 2016, 102, 939-945.
11. Hohmann, E, Glatt, V, Tetsworth, K, Worldwide orthopaedic research activity 2010-2014: Publication rates in the top 15 orthopaedic journals related to population size and gross domestic product, *World Journal of Orthopaedics*, 2017, 8, 514-523.
12. Wei, M, Wang, W, Zhuang, Y, Worldwide research productivity in the field of spine surgery: a 10-year bibliometric analysis *Eur Spine J*, 2016, 25, 976-982.
13. Moverley, R, Rankin, K.S, McNamara, I, et al., Impact factors of orthopaedic journals between 2000 and 2010: Trends and comparisons with other surgical specialties, *International Orthopaedics*, 2013, 37, 561-7.
14. Tang, N, Zhang, W, George, D.M, et al., The Top 100 Most-Cited Articles on Arthroscopy: Most Popular Topic Is Rotator Cuff Rather Than Cartilage in the Last 5 Years, *Arthroscopy*, 2021, 7(6), 1779-1797.e1.
15. Tekin, S.B, Bozgeyik, B.J, The Top 100 Most-Cited Articles on Hallux Valgus, *Foot Ankle Surgery*, 2021, 60(4), 757-761.
16. Vishwanathan, K, Srinivas, B.S, Kambhampati, Patralekh M.K, Bibliometric analysis of the top 50 most cited publications of the Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma, *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 2021, 22, 101590.
17. Ahmad, S.S, Evangelopoulos, D.S, Abbasian, M, et al., The hundred most-cited publications in orthopaedic knee research, *The Journal of bone and joint surgery*, 2014, 96, e190.
18. Tekin, S.B, Bozgeyik, B, The Top 100 Most-Cited Articles on Hallux Valgus, *The Journal of Foot and Ankle Surgery*, 2021, 60, 4, 757-761.



<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2023, 10 (2): 90-97.

## Kafein Sisplatinin Prostat Kanseri Hücreleri Üzerindeki Anti-Tümörijenik Etkisini Güçlendirebilir

### Caffeine May Potentiate the Anti-tumorigenic Effect of Cisplatin on Prostate Cancer Cells

Yalcin Erzurumlu<sup>1\*</sup>, Deniz Catakli<sup>2</sup>, Hatice Kubra Dogan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy Suleyman Demirel University, Isparta Turkey.

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

<sup>3</sup>Department of Bioengineering, Institute of Science, Suleyman Demirel University Isparta Turkey.

e-mail: yalcin.erzurumlu@gmail.com, denizcatakli@sdu.edu.tr, hkubradogan32@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6835-4436

ORCID: 0000-0001-7327-5396

ORCID: 0000-0002-6061-1300

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Yalcin Erzurumlu

Gönderim Tarihi / Received: 30.10.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 05.04.2023

DOI: 10.34087/cbusbed.1196678

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Günümüzde prostat kanseri (PCa) tedavisinde cerrahi, androjen ablasyon tedavisi ve kemoterapi gibi çok sayıda yaklaşım bulunmaktadır. Ancak, androjen reseptörü (AR) hedefli terapiler veya mevcut terapilerin doğal bileşiklerle kombinasyonunun geliştirilmesine halen ihtiyaç duyulmaktadır. Sisplatin çeşitli solid tümörlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilk platin bazlı kemoterapötik ajanlardan birisidir. Kafein (Cfn) altmıştan fazla bitki türünde doğal olarak bulunan ve dünya çapında en sık tüketilen nöroaktif doğal ürün olan ksantin türevi bir alkaloiddir. Anti-oksidan, anti-inflamatuar ve anti-kanser gibi çeşitli biyokimyasal etkilere sahiptir. Bu çalışmada, yaygın olarak kullanılan bir kemoterapötik ajan olan sisplatinin kafein ile kombinasyonunun PCa hücreleri üzerindeki etkilerini araştırdık.

**Gereç ve Yöntemler:** Total-p38 MAPK, fosforile-(Thr180/Tyr182) p38 MAPK, total NF-κB, fosforile-(Ser536) NF-κB, Siklin A2, Siklin B1, Siklin E1, AR, PSA ve VEGF-A protein ifadesi düzeyleri immüno blotlama çalışmaları ile insan prostat kanseri hücre hattı olan LNCaP hücrelerinde incelenmiştir.

**Sonuçlar:** Elde ettiğimiz sonuçlar, Cfn'nin siklin A2, B1 ve E1 düzeylerini azaltarak, androjenik sinyal ile ilişkili AR ve PSA düzeylerini ve anjiyojenik düzenleyici VEGF-A protein düzeylerini baskılayarak sisplatinin LNCaP hücreleri üzerindeki etkisini sinerjistik olarak doz-bağımlı bir şekilde artırdığını gösterdi. Ayrıca, sisplatin kaynaklı p38 MAPK ve NF-κB aktivasyonunun Cfn uygulaması tarafından baskılandığını belirlendi.

**Tartışma:** Sonuçlarımız, sisplatin ve Cfn'nin kombine kullanımının kemoterapötiklerin toksik dozunu azaltarak PCa tedavisinde etkili bir terapötik yaklaşım sunabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Androjen reseptörü, Kafein, Prostat kanseri, Sisplatin.

#### Abstract

**Objective:** Today, there are numerous approaches for prostate cancer (PCa) treatment, such as surgery, androgen ablation therapy and chemotherapy. However, there is still a need to develop new androgen receptor (AR)-targeted therapies or a combination of existing therapies with natural compounds. Cisplatin is the first platinum-based anti-cancer drug which is one of the widely used chemotherapeutic agents in the treatment of various solid tumors. Caffeine (Cfn) is a xanthine-derived alkaloid that occurs naturally in more than sixty plant species and is the most frequently consumed neuroactive natural product globally. It has various biochemical effects, including anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-cancer. In the present study, we investigated the effects of the widely used chemotherapeutic agent cisplatin and its combination with caffeine on PCa cells.

**Materials and Methods:** We examined the protein expression level of total-p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) phospho-(Thr180/Tyr182) p38 MAPK, total nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), phospho-(Ser536) NF- $\kappa$ B, cyclin A2, cyclin B1, cyclin E1, androgen receptor (AR), prostate-specific antigen (PSA) and vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) in human prostate cancer cell line LNCaP by immunoblotting assay.

**Results:** Our results indicated that Cfn synergistically increased the effect of cisplatin on LNCaP cells in a dose-dependent manner by decreasing the cyclin A2, B1 and E1 levels, reducing androgenic signal-related AR and PSA levels and angiogenic regulator VEGF-A levels. Also, we found that cisplatin-induced p38 MAPK and NF- $\kappa$ B activation were suppressed by Cfn administration.

**Conclusion:** Our results suggest that combinatory usage of cisplatin and the cost-effective agent Cfn may exhibit an effective therapeutic approach in the treatment of PCa by reducing the toxic dose of chemotherapeutics.

**Keywords:** Androgen receptor, Caffeine, Cisplatin, Prostate cancer.

---

## 1. Introductions

Prostate cancer (PCa) is the second most common cancer type, which comprises 14.1% of cancers in men and age, race, genetics, family history, obesity and smoking are the most common risk factors for the development of a prostate tumor. Today, there are numerous approaches for prostate cancer treatment, such as surgery, androgen ablation therapy, chemotherapy and radiotherapy [1-8]. Androgen ablation therapy which aims to reduce the levels of serum androgens and inhibit androgen receptor (AR), is the first-line treatment in PCa. However, PCa cells may transform into a castration-resistant form following treatment thereby treatment may fail [9-11]. Therefore, developing new AR-targeted therapies or combining existing treatments with natural compounds is crucial for preventing resistance.

Cisplatin [cis-diamminedichloroplatinum(II)] is the first platinum-based anti-cancer drug, one of the widely used chemotherapeutic agents in the treatment of various solid tumors, including ovarian, bladder, lung and testicular [12,13]. However, acquired resistance against chemotherapeutics, including cisplatin, constitutes the main hindrance to effective treatment [14]. Besides that, identifying the molecular mechanisms underlying acquired resistance or researching the combinational approaches that target preventing resistance is essential for improving the efficacy of current chemotherapeutics [15].

Caffeine (1,3,7 trimethylxanthine) (Cfn) is a xanthine-derived alkaloid that occurs naturally in over sixty plant species, such as cocoa beans, cola seeds, coffee, and tea leaves and contains various bioactive compounds. Moreover, it has well-known anti-oxidant, pro-oxidant properties and anti-cancer effects [16-20]. It has been shown that Cfn promoted cell death in cancer cells and prevented mutagenesis [18]. Due to Cfn being an easily accessible natural product exhibiting broad biochemical effects, may be an essential source of biochemical compounds that may contribute to protection against PCa [21]. The exact molecular mechanism of Cfn on PCa has not been broadly investigated yet. Herein, we combined cisplatin and Cfn to examine potential anti-cancer effects in PCa.

Mitogen-activated protein kinases (MAPKs) are one of the crucial components of the intracellular signaling system that controls various physiological processes, such as cell proliferation, cell death, differentiation, and migration [22]. There are four main cascades that share MAPK signaling pathways, including the extracellular signal-regulated kinases 1/2 (ERK1/2), c-Jun amino-terminal kinases (JNK1/2/3), p38-MAPK and ERK5. Although all kinases work in cascades, detailed molecular interaction patterns have not been known yet, because they interact with various cellular signals [23]. Studies demonstrated that expression profiles of MAPKs changed depending on the cancer type. Also, the link between the activation of MAPKs and cisplatin resistance has been reported in numerous studies [24]. Moreover, protein kinase signaling pathways have been demonstrated to affect AR signaling. It is thought that MAPK signaling pathway activation may affect the AR-mediated gene regulation in PCa cells [25,26].

The nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) transcription factor regulates innate and adaptive immune responses. Due to the understanding of its supportive role in cancer progression, the NF- $\kappa$ B signaling pathway is one of the recently popularized signaling mechanisms in cancer development and regulation. It controls the angiogenesis and invasion in tumor cells; therefore, it is among the main targets of new-era chemotherapeutics [27]. In addition, MAPK and NF- $\kappa$ B signaling pathways are interrelated in inflammation-based cytokine release [28]. Herein, we investigated the effects of Cfn alone or combined with cisplatin on AR signaling which is crucial for prostate carcinogenesis by acting through the MAPK and NF- $\kappa$ B signaling pathways.

In this study, we investigated the effects of the widely used chemotherapeutic agent cisplatin and its combination with Cfn on PCa cells. While cisplatin led to activation of MAPK/NF- $\kappa$ B signaling and decreased Vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) levels, co-treatment with Cfn and cisplatin suppressed MAPK/NF- $\kappa$ B activation, decreased cell cycle proteins, VEGF-A, AR and prostate-specific antigen (PSA) levels. Collectively, our results suggest that combinatory usage of cisplatin and the cost-effective agent Cfn may be an

effective therapeutic approach in the treatment of PCa.

## 2. Materials and Methods

**2.1 Materials:** Cell culture plastic materials were obtained from Sarsdeth. Fetal bovine serum (FBS), L-Glutamine and other cell culture grade growth requirements were obtained from Capricorn Scientific. Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 Medium was purchased from LONZA Bioscience. Caffeine (#C0750) and cisplatin (#232120) were purchased from Sigma Aldrich. Rabbit polyclonal antibodies p38 MAPK (#9212)(1:1000), phospho-p38 (Thr180/Ty3182) MAPK (#9211)(1:1000), NF- $\kappa$ B (#8242)(1:2000), cyclin A2 (#4656)(1:1000), cyclin B1 (#12231)(1:1000) and cyclin E1 (#4129)(1:1000) were obtained from Cell-signaling Technologies. Rabbit polyclonal antibodies AR (#22089-1-AP)(1:3000) and PSA (#10679-1-AP)(1:2500) were provided from Proteintech. Rabbit polyclonal VEGF-A (#E-AB-40004)(1:1000) was purchased from Elabscience. Phospho NF- $\kappa$ B p65 (Ser536) (#BT-PHS00191)(1:1000) was obtained from Bioassay Technology Laboratory. Monoclonal mouse beta-actin antibody (#A5316)(1:10000) was purchased from Sigma Aldrich. HRP-conjugated goat anti-mouse (#31430)(1:5000) or goat anti-rabbit (#31460)(1:5000) IgG (H+L) was provided from Thermo Scientific. Caffeine and cisplatin were dissolved in sterile protease and nuclease-free ultrapure H<sub>2</sub>O (Gibco®).

**2.2 Cell Culture:** Human epithelial prostate adenocarcinoma cell line LNCaP (CRL-1740<sup>TM</sup>) was obtained from American Type Tissue Culture (ATCC). The cells were propagated in RPMI 1640 Medium completed with 10% FBS and 2 mM L-glutamine under conventional cell culture conditions (5% CO<sub>2</sub> and 95% air at a constant temperature of 37 °C). The absence of mycoplasma contamination was regularly proved by MycoAlert<sup>TM</sup> Mycoplasma Detection Kit (Lonza).

**2.3 WST-1 assay:** LNCaP cells were seeded in a 96-well plate with 10,000 cells per well. After 24 hours, agents were applied to the cells for 48 hours. Cell viability was examined with the Cell Counting Kit-8 (CCK-8) assay following the manufacturer's instructions (Abbkine #KTA1020). The absorbances were measured at 450 nm using a microplate reader (Biotek, Epoch2). The results were presented as % cell viability in the graph.

**2.4 Western blotting:** Protein expression was performed as described before [29]. Cell lysates were prepared with Radioimmunoprecipitation assay (RIPA) buffer and then insoluble materials were removed by centrifugation at 14,000 rpm for 30 min at 4°C. The concentration of isolated protein content was determined by bicinchoninic acid assay (BCA) kit (Thermo Scientific). Typically, 25-40  $\mu$ g of total protein was used in the protein analysis. Samples

were mixed with 4x Laemmli buffer (Bio-Rad) and denatured at 95°C for 5 min. Protein samples were separated on hand-cast polyacrylamide gels and then transferred to an Immun-blot® PVDF membrane (Bio-Rad). Target proteins were marked using target specific-primary antibodies and visualized by Pierce<sup>TM</sup> ECL Substrate (Thermo Scientific) using ChemiDoc XRS+ system (Bio-Rad) following the classical immunoblotting steps. Densitometric analysis of protein bands was performed with ImageJ software.

**2.5 Statistical Analysis:** The results were presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD). The statistical significance of the differences between the groups was determined by the Student t-test with a minimum confidence interval of 95% using GraphPad Prism 7 software. The value of  $p < 0.05$  was considered significant.

## 3. Results and Discussion

### 3.1 Result

#### 3.1.1 The effect of co-administration of Caffeine and cisplatin on LNCaP cell viability

To evaluate the anti-cancer effect of Cfn on cisplatin, we first examined its effect on cell viability by WST-1 based cell viability assay. Cfn and cisplatin doses used in the study were determined by evaluating the literature data [30-34]. Our results indicated that 10 $\mu$ M cisplatin administration significantly suppressed the viability of LNCaP cells compared to the control group. Combined application of cisplatin with Cfn doses (5, 7.5 and 15mM) significantly improved the reducing effect of cisplatin on cell viability in a dose-dependent manner compared to the cisplatin-treated group alone (Figure 1). These results suggested that Cfn enhanced the anticancer activity of cisplatin in LNCaP cells.

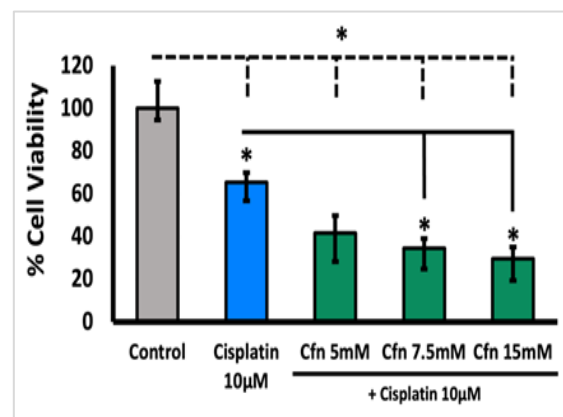


Figure 1.

Investigation of the effect of Caffeine on the anti-cancer activity of cisplatin in LNCaP cells. Cells were treated with vehicle, 10 $\mu$ M cisplatin or its combination with 5mM, 7.5mM and 15mM Cfn for 48 h and then the cell viability was measured using

WST-based cell viability assay. % cell viability was graphed in terms of fold increase. (n=3) (\* p<0.05)

### 3.1.2 Caffeine treatment reduces cisplatin-induced MAPK activation.

We evaluated the effect of cisplatin and its combination with Cfn on MAPK activation in LNCaP cells by immunoblotting assay. Our results indicated that cisplatin and Cfn did not affect the total p38 MAPK levels, whereas phosphorylated at Thr180/Tyr182 p38 MAPK levels increased through cisplatin treatment compared to the control group. Combined treatment with cisplatin and Cfn remarkably decreased the phosphorylated p38 MAPK levels in a dose-dependent manner compared to the cisplatin-treated group alone (Figure 2).

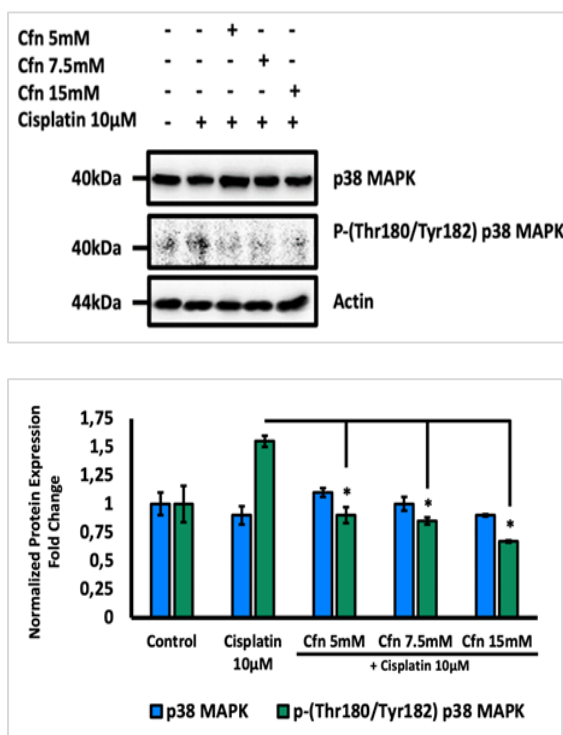


Figure 2.

Evaluation of the effect of caffeine on p38 MAPK activation. Cells were treated with vehicle, 10µM cisplatin or its combination with 5mM, 7.5mM and 15mM Cfn for 24 h and then total p38 MAPK, phosphor (Thr180/Tyr182) p38 MAPK protein levels were examined by immunoblotting. Beta-actin was used as a loading control. Changes in protein expressions were graphed in terms of fold increase. (n=3) (\* p<0.05)

### 3.1.3 Caffeine blocks the cisplatin-induced NF-κB signaling.

To evaluate the effect of the cisplatin and combining with Cfn on NF-κB signaling, we examined the total and phosphorylated at Ser536 position NF-κB levels by immunoblotting studies. Our results indicated that cisplatin treatment strongly increased the

phosphorylated NF-κB levels in LNCaP cells. Combined application of cisplatin with Cfn efficiently reversed the Cfn-induced phosphorylated NF-κB levels in a dose-dependent manner compared with the cisplatin-treated group (Figure 3).

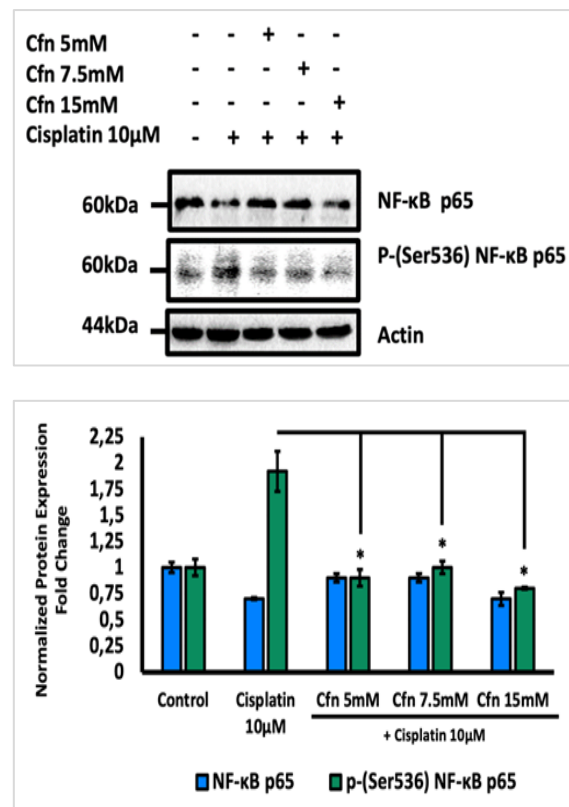


Figure 3.

The effect of caffeine on NF-κB signaling in prostate cancer cells. Cells were treated with vehicle, 10µM cisplatin or its combination with 5mM, 7.5mM and 15mM Cfn for 24 h and the levels of total NF-κB and phospho(Ser536) NF-κB protein levels were analyzed by immunoblotting studies. Beta-actin was used as a loading control. Changes in protein expressions were graphed in terms of fold increase. (n=3) (\* p<0.05)

### 3.1.4 Caffeine synergistically enhances cisplatin-induced cell cycle arrest.

Induction of cell cycle arresting in cancer cells is a powerful approach for the prevention of carcinogenesis. For this aim, we tested the effect of the combined treatment of cisplatin and Cfn on cell cycle-related regulatory protein levels, including cyclin A2, cyclin B1 and cyclin E1. Our results indicated that cisplatin administration decreased cyclin B1 and cyclin E1, whereas the levels of cyclin A2 were not affected compared with the control group. Co-treatment of cisplatin and Cfn strongly decreased the protein levels of all tested cyclin proteins in a dose-dependent manner compared to the control or cisplatin-treated group (Figure 4).

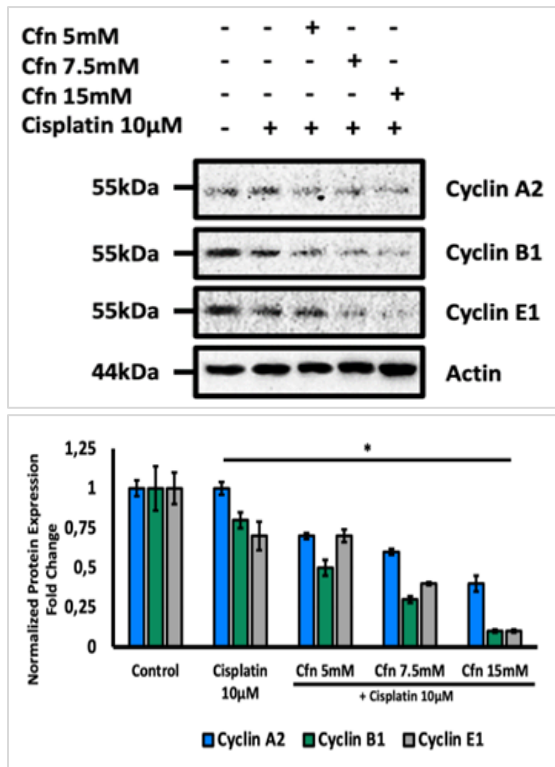


Figure 4.

Evaluation of the effect of caffeine on the level of cell cycle-related cyclin proteins in prostate cancer cells. Cells were treated with vehicle, 10µM cisplatin or its combination with 5mM, 7.5mM and 15mM Cfn for 24 h and the levels of cyclin A2, cyclin B1 and cyclin E1 were examined by immunoblotting studies. Beta-actin was used as a loading control. Changes in protein expressions were graphed in terms of fold increase. (n=3) (\* p<0.05)

### 3.1.5 Co-treatment of Caffeine and cisplatin remarkably reduces androgenic and angiogenic signals in LNCaP cells.

To examine the possible improving anti-cancer effect of Cfn on cisplatin, we co-treated the LNCaP cells with cisplatin and Cfn and examined the AR, PSA and VEGF-A protein levels by immunoblotting assay. Cisplatin treatment markedly decreased the expression levels of VEGF-A and PSA, whereas AR levels had not affected compared to the control group. Co-administration of cisplatin and Cfn strongly reduced the AR, PSA and VEGF-A protein levels in a dose-dependent manner (Figure 5).

Testing the effects of caffeine on androgenic signaling in prostate cancer cells. Cells were treated with vehicle, 10µM cisplatin or its combination with 5mM, 7.5mM and 15mM Cfn for 24 h and then the expression level of VEGF-A, AR and PSA were analyzed by immunoblotting. Beta-actin was used as a loading control. Changes in protein expressions were graphed in terms of fold increase. (n=3) (\* p<0.05)

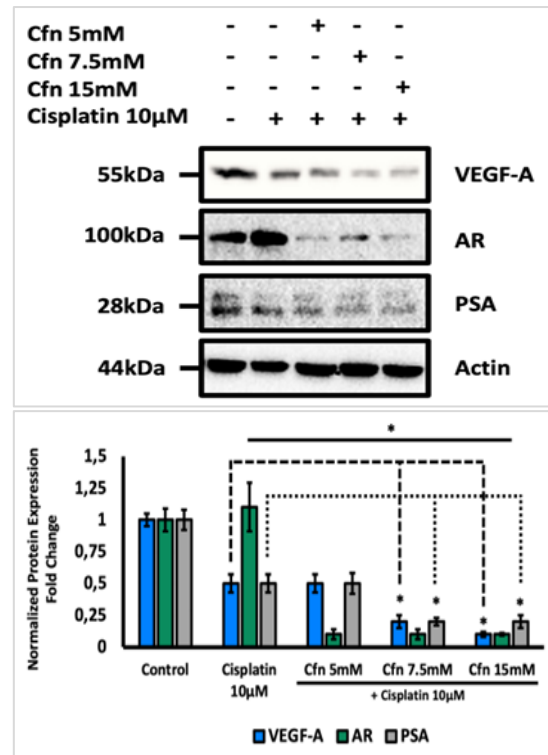


Figure 5.

### 3.2 Discussion

The estimated number of new cases in 2023 of PCa is expected to have the highest number of 288,300 among genital system-related cancer cases and about 34,700 people will be thought to die from PCa [35]. Current treatment options for PCa management are radiation, surgery, chemotherapy and androgen deprivation therapy [1-8]. Moreover, therapeutic agents, including, doxorubicin, paclitaxel, carboplatin, etoposide or combined therapies and antiandrogens are used to reduce symptoms and inhibit cancer growth [36,37]. However, these chemotherapeutics have exhibited a systemic toxic effects on organs that can cause significant side effects on human health in long-term use [15,36]. Therefore, there is a need for natural products that can expand the usage of chemotherapeutics by increasing their therapeutic efficacy. Studies demonstrated that coffee consumption diminished the risk of some types of cancer such as colorectal, skin, liver, lung and prostate as well [38-42].

Cfn is the most frequently consumed neuroactive natural product in the world and is a part of the daily diet of many people [43]. It has various beneficial effects, including anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-cancer [16-17]. Although the effects of several derivatives of Cfn have been shown on PCa cells through inhibiting carcinogenic features such as proliferation and migration, the molecular mechanisms of action of Cfn have not been known yet [42].

Platinum-based-chemotherapeutic agent, cisplatin is best known for curing testicular cancer and is also

used in the treatment of other cancer types, including ovarian, bladder, head and neck, lung and cervical cancers [44]. Cisplatin exhibits cytotoxic or anti-neoplastic effects on human tumors. Although it is a broad-spectrum anti-cancer drug, it can lead to drug resistance clinically which produces many side effects [43-45]. Therefore, there is still a need to develop more effective treatment strategies to overcome the rapid progression of PCa and alleviate the various side effects that may result from chemotherapeutics.

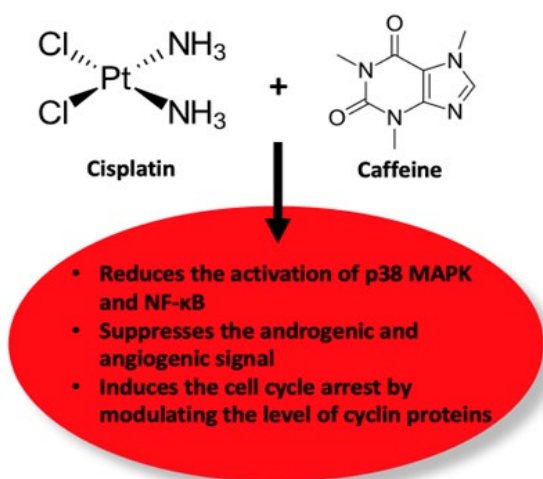
In the present study, we examined the possible booster effect of Cfn on the therapeutic power of cisplatin in PCa. Firstly, we tested the effect of cisplatin and its combination with Cfn on cell viability of LNCaP cells. We found that combined treatment of cisplatin with Cfn significantly improved the anti-cancer effect of cisplatin in a dose-dependent manner (Figure 1). These results suggest that Cfn may have an enhancer effect on cisplatin's anticancer properties. Next, we evaluated the effect of cisplatin and its combination with Cfn on p38 MAPK signaling, our findings showed that cisplatin-induced p38 activation in LNCaP cells. However, combined treatment of cisplatin with Cfn markedly decreased the p38 MAPK activation by inhibiting the phosphorylation of p38 MAPK protein. p38 MAPK signaling has been associated with resistance to chemotherapeutics in several cancers [46,47]. Activation of p38 MAPK by cisplatin has been previously reported [48]. Also, it was reported that blockage of p38 MAPK potentiates cisplatin-induced apoptosis in growth-arrested kidney tubular epithelial cells [49]. Moreover, p38 MAPK inhibition improved the sensitivity of 5-fluorouracil (5-FU)-resistant SW480 (SW480/5-FU) human colon cancer cells to noscipine, an oral anti-tussive agent, through suppressing resistance [48]. Additionally, Pereira et al. reported that inhibition of p38 MAPK signaling sensitized the cisplatin-induced apoptosis in colon cancer cells and in a mouse model for breast cancer [50]. Consistent with the literature, our results suggest that Cfn increases the therapeutic efficacy of cisplatin in PCa cells (Figure 2).

NF- $\kappa$ B is a pivotal transcription factor that regulates inflammatory responses, apoptosis, cell proliferation and survival. Also, it has a role in cancer progression and chemoresistance mechanisms through the activation of a multitude of mediators, including anti-apoptotic genes [49,51]. Present data indicated that cisplatin treatment induced the NF- $\kappa$ B activation by inducing phosphorylation at Ser536 position. Moreover, co-treatment of cisplatin with Cfn markedly decreased the phosphorylated NF- $\kappa$ B levels (Figure 3). NF- $\kappa$ B activation has been associated with cisplatin resistance [52]. In a study conducted with non-small cell lung cancer cells, it was reported that suppression of NF- $\kappa$ B activation by the NF- $\kappa$ B small molecule inhibitor, DHMEQ, improved cisplatin sensitivity [53]. Our results

suggest that Cfn increases the susceptibility of PCa cells to cisplatin by decreasing NF- $\kappa$ B activation. The cell cycle arrest effect of cisplatin on cancer cells is known [53,54]. Cyclin proteins activate the phase-specific cyclin-dependent kinases for progression through the cell cycle [55]. Cyclin B1 interacts with and activates the Cdk1 protein, allowing cells to enter the mitotic phase [56]. Cyclin E1 regulates the S-phase transition and DNA synthesis associated with mitosis through activating CDK2 [57]. Also, cyclin A2 is a crucial regulator protein of participation in the regulation of the S phase as well as the mitotic entry [58]. To test the enhancer effect of Cfn on cisplatin, we co-treated the LNCaP cells with Cfn and cisplatin. Our data indicated that Cfn strongly increased the cell cycle-arresting effect of cisplatin by decreasing the protein levels of cyclin A2, cyclin B1 and cyclin E1 (Figure 3). These results suggest that co-treatment of Cfn with cisplatin may strongly induce cell cycle arrest in LNCaP cells.

Lastly, we evaluated the augmenting effect of Cfn on cisplatin in PCa cells, for this aim we examined the androgenic signaling and angiogenic signal-related protein levels by immunoblotting. We found that the AR protein level, which is a ligand-activated transcription factor and an important mediator in PCa progression, remarkably decreased dose-dependently by co-administration of cisplatin and Cfn. Also, alone cisplatin treatment did not cause a prominent alteration in AR protein levels. Also, PSA levels decreased in a dose-dependent manner by co-administration of cisplatin and Cfn (Figure 5). Altered AR signaling is known to regulate the PCa progression-related features such as migration, invasion and differentiation [29]. Therefore, the pharmacological inhibition of AR signaling by AR signaling inhibitors (ARSIs) is being studied extensively [59,60]. These results suggest that Cfn can be used as a supplement in addition to traditional treatments as a natural product in the treatment of PCa. Additionally, we tested the effect of Cfn on VEGF-A levels, which is a crucial mediator for angiogenesis in cancer. It plays a pivotal role in tumor growth and dissemination [61,62]. Our data indicated that Cfn remarkably improved the weakening effect of cisplatin on VEGF-A expression in LNCaP cells (Figure 5).

Intrinsic or acquired resistance to chemotherapeutics is one of the biggest obstacles to cancer treatments. Herein, we evaluated the possible enhancer role of Cfn on the therapeutic efficiency of cisplatin in PCa cells. Present data suggest that Cfn administration may remarkably improve the chemotherapeutic efficiency of cisplatin by reducing the protein levels of cell cycle-related cyclin A2, B1 and E1 levels, decreasing the activation of NF- $\kappa$ B, p38 MAPK and AR signaling and reducing the VEGF-A levels (Figure 6).



**Figure 6.** Mechanistic representation of co-treatment of cisplatin and caffeine on PCa cells.

#### 4. Conclusion

Present data suggest that Cfn may be a potent enhancer for chemotherapeutics in PCa and it can improve treatment success by reducing the toxic dose of chemotherapeutics. However, further analysis is needed to confirm the booster effect of Cfn on cisplatin and also the synergistic mechanism of Cfn on cisplatin in PCa.

#### 5. Acknowledgements and Disclosures

We thank Suleyman Demirel University-Innovative Technologies Application and Research Center. The authors declare no competing financial interests. The data generated in this study are available upon request from the corresponding author. This study does not require any ethical permission. This study was partially supported by Suleyman Demirel University internal funds (TSG-2021-8302, TAB-2020-8253).

#### References

- Siegel, R.L, Miller, K.D, Fuchs, H.E, Jemal, A, Cancer statistics, 2021, *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71, 7–33.
- Handa, S, Hans, B, Goel, S, Bashorun, HO, Dovey, Z, Tewari, A, Immunotherapy in prostate cancer: current state and future perspectives, *Therapeutic Advances in Urology.*, 2020, 12, 1756287220951404.
- Nair, S.S, Weil, R, Dovey, Z, Davis, A, Tewari, A.K, The tumor microenvironment and immunotherapy in prostate and bladder cancer, *Urologic Clinics of North America*, 2020, e17–e54.
- Montopoli, M, Zumerle, S, Vettor, R, Rugge, M, Zorzi, M, Catapano, CV, et al, Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532), *Annals of Oncology*, 2020, 1040–1045.
- Vale, C.L, Fisher, D, Kneebone, A, Parker, C, Pearse, M, Richaud, P, et al, Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data, *Lancet.*, 2020, 396, 1422–1431.
- Contedua, V, Ku, S-Y, Puca, L, Slade, M, Fernandez, L, Hess, J, et al, SLFN11 expression in advanced prostate cancer and response to platinum-based chemotherapy, *Molecular cancer therapeutics*, 2020, 1157–1164.
- Warrier, V.U, Makandar, A.I, Garg, M, Sethi, G, Kant, R, Pal, J.K, et al, Engineering anti-cancer nanovaccine based on antigen cross-presentation, *Bioscience Reports*, 2019, 39.
- Gupta, B, Sadaria, D, Warriar, V.U, Kirtonia, A, Kant, R, Awasthi, A, et al, Plant lectins and their usage in preparing targeted nanovaccines for cancer immunotherapy, *Seminars in Cancer Biology*, 2022, 80, 87–106.
- Dehm, S.M, Tindall, D.J, Molecular regulation of androgen action in prostate cancer, *Journal of Cell Biochemistry*, 2006, 99, 333–344.
- Heinlein, C.A, Chang, C, Androgen receptor in prostate cancer, *Endocrine Reviews*, 2004, 25, 276–308.
- Aurilio, G, Cimadamore, A, Mazzucchelli, R, Lopez-Beltran, A, Verri, E, Scarpelli, M, et al, Androgen receptor signaling pathway in prostate cancer: from genetics to clinical applications, *Cells*, 2020, 9.
- Dorr, R.T, Von Hoff, D.D, Cisplatin, *Cancer Chemotherapy Handbook (Appleton & Lange, Norwalk, CT)*, 1994, 286–298.
- Boulikas, T, Vougiouka, M, Cisplatin and platinum drugs at the molecular level (Review), *Oncology Reports*, 2003.
- Sherman-Baust, C.A, Weeraratna, A.T, Rangel, L.B.A, Pizer, E.S, Cho, K.R, Schwartz, D.R, et al, Remodeling of the extracellular matrix through overexpression of collagen VI contributes to cisplatin resistance in ovarian cancer cells, *Cancer Cell*, 2003, 377–386.
- Baird, R.D, Kaye, S.B, Drug resistance reversal are we getting closer? *European Journal of Cancer*, 2003, 39, 2450–2461.
- Azam, S, Hadi, N, Khan, N.U, Hadi, S.M, Antioxidant and prooxidant properties of caffeine, theobromine and xanthine, *Medical Science Monitor*, 2003, 9, 325–30.
- Andrews, K.W, Schweitzer, A, Zhao, C, Holden, J.M, Roseland, J.M, Brandt, M, et al., The caffeine contents of dietary supplements commonly purchased in the US: analysis of 53 products with caffeine-containing ingredients, *Analytical and Bioanalytical Chemistr*, 2007, 389, 231–239.
- Jabir, N.R, Islam, M.T, Tabrez, S, Shakil, S, Zaidi, S.K, Khan, F.R, et al, An insight towards anticancer potential of major coffee constituents, *Biofactors*, 2018, 44, 315–326.
- López-Barrera, D.M, Vázquez-Sánchez, K, Loarca-Piña, M.G.F, Campos-Vega, R, Spent coffee grounds, an innovative source of colonic fermentable compounds, inhibit inflammatory mediators in vitro, *Food Chemistry*, 2016, 212, 282–290.
- Hu, G.L, Wang, X, Zhang, L, Qiu, M.H, The sources and mechanisms of bioactive ingredients in coffee, *Food Function*, 2019, 10, 3113–3126.
- Shaposhnikov, S, Hatzold, T, El Yamani, N, et al, Coffee and oxidative stress: a human intervention study, *European Journal of Nutrition*, 2018, 57(2), 533–544.
- Han, Z, Boyle, D.L, Chang, L, et al, c-Jun N-terminal kinase is required for metalloproteinase expression and joint destruction in inflammatory arthritis, *Journal of Clinical Investigation*, 2001, 108(1), 73–81.
- Sun, Y, Liu, W-Z, Liu, T, Feng, X, Yang, N, Zhou, H-F, Signaling pathway of MAPK/ERK in cell proliferation, differentiation, migration, senescence and apoptosis, *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 2015, 35, 600–604.
- Brozovic, A, Osmak, M, Activation of mitogen-activated protein kinases by cisplatin and their role in cisplatin-resistance, *Cancer Letters*, 2007, 251, 1–16.
- Abreu-Martin, M.T, Chari, A, Palladino, A.A, Craft, N.A, Sawyers, C.L, Mitogen-activated protein kinase kinase 1 activates androgen receptor-dependent transcription and apoptosis in prostate cancer, *Molecular Cell Biology*, 1999, 19, 5143–5154.
- Ikonen, T, Palvimo, J.J, Kallio, P.J, Reinikainen, P, Jänne, O.A, Stimulation of androgen-regulated transactivation by modulators of protein phosphorylation, *Endocrinology*, 1994, 135, 1359–1366.
- Karin, M, Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression, *Nature*, 2006, 441, 431–436.
- Mendonca, P, Taka, E, Bauer, D, Reams, R.R, Soliman, K..FA, The attenuating effects of 1,2,3,4,6 penta-O-galloyl-β-d-glucose on pro-inflammatory responses of LPS/IFNγ-activated BV-2 microglial cells through NFκB and MAPK signaling pathways, *Journal of Neuroimmunology*, 2018, 43–53.
- Erzurumlu, Y, Ballar, P, Androgen mediated regulation of endoplasmic reticulum-associated degradation and its effects on prostate cancer, *Scientific Reports*, 2017, 7, 40719.



30. Liu, J, Chen, Z, Guo, J, Wang, L, Liu, X, Ambral induces autophagy and desensitizes human prostate cancer cells to cisplatin, *Bioscience Reports*, 2019, 39(8), BSR20170770.
31. Jafari, N.K, Vazini, H, Goodarzi, M.T, The Oxidative and Cytotoxic Effects of Resveratrol Compared With Cisplatin in the LNCap Prostate Cancer Cell Line, *International Journal of Basic Science in Medicine*, 2022, 7(2), 61-68.
32. Wang, Z, Zhang, L, Wan, Z, He, Y, Huang, H, Xiang, H, Wu, X, Zhang, K, Liu, Y, Goodin, S, Du, Z, Zheng, X, Atorvastatin and caffeine in combination regulates apoptosis, migration, invasion and tumorspheres of prostate cancer cells, *Pathology & Oncology Research*, 2020, 26, 209-216.
33. El-Far, A.H, Darwish, N.H.E, Mousa, S.A, Senescent Colon and Breast Cancer Cells Induced by Doxorubicin Exhibit Enhanced Sensitivity to Curcumin, Caffeine, and Thymoquinone, *Integrative Cancer Therapies*, 2020, 19.
34. Erzurumlu, Y, Çataklı, D, Doğan, H.K, Aydoğdu, E, Caffeine May Improve the Chemotherapeutic Effect of Docetaxel by Inducing UPR and Autophagy in Breast Cancer Cells, *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences*, 48(1), 91-104.
35. American Cancer Society (ACS), Key Statistics for Prostate Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/about/key-statistics.html>, 2022 (accessed 2022).
36. Nguyen-Nielsen, M, Borre, M, Diagnostic and therapeutic strategies for prostate cancer, *Seminars in Nuclear Medicine*, 2016, 46, 484-490.
37. Petrylak, D.P, The current role of chemotherapy in metastatic hormone-refractory prostate cancer, *Urology*, 2005, 65, 3-8.
38. Perdonà, S, Autorino, R, De Placido, S, D'Armiento, M, Gallo, A, Damiano, R, et al, Efficacy of tamoxifen and radiotherapy for prevention and treatment of gynaecomastia and breast pain caused by bicalutamide in prostate cancer: a randomised controlled trial, *Lancet Oncology*, 2005, 6, 295-300.
39. Sartini, M, Bragazzi, N.L, Spagnolo, A.M, Schinca, E, Ottria, G, Dupont, C, et al, Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies, *Nutrients*, 2019, 11.
40. Oh, C.C, Jin, A, Yuan, J-M, Koh, W-P, Coffee, tea, caffeine, and risk of nonmelanoma skin cancer in a Chinese population: the Singapore Chinese health study, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2019, 81, 395-402.
41. Wiltberger, G, Wu, Y, Lange, U, Hau, H-M, Tapper, E, Krenzien, F, et al, Protective effects of coffee consumption following liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis, *Aliment Pharmacol Therapeutics*, 2019, 49, 779-788.
42. Xu, Y, Ho, C.T, Amin, S.G, Han, C, Chung, F.L, Inhibition of tobacco-specific nitrosamine-induced lung tumorigenesis in A/J mice by green tea and its major polyphenol as antioxidants, *Cancer Research*, 1992, 52, 3875-3879.
43. Iwamoto, H, Izumi, K, Natsagdorj, A, Naito, R, Makino, T, Kadomoto, S, et al, Coffee diterpenes kahweol acetate and cafestol synergistically inhibit the proliferation and migration of prostate cancer cells, *Prostate*, 2019, 79, 468-479.
44. Coffee, tea, mate, methylxanthines and methylglyoxal. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 27 February to 6 March 1990. *Iarc Monographs on The Identification of Carcinogenic Hazards to Humans*, 1991, 51, 1-513.
45. Sciuto, R, Festa, A, Rea, S, Pasqualoni, R, Bergomi, S, Petrilli, G, et al, Effects of low-dose cisplatin on 89Sr therapy for painful bone metastases from prostate cancer: a randomized clinical trial, *Journal of Nuclear Medicine*, 2002, 43, 79-86.
46. Nomura, T, Yamasaki, M, Nomura, Y, Mimata, H, Expression of the inhibitors of apoptosis proteins in cisplatin-resistant prostate cancer cells, *Oncology Reports*, 2005, 14, 993-997.
47. Guo, X, Ma, N, Wang, J, Song, J, Bu, X, Cheng, Y, et al, Increased p38-MAPK is responsible for chemotherapy resistance in human gastric cancer cells, *BMC Cancer*, 2008, 8, 375.
48. Han, Z, Meng, L, Huang, X, Tan, J, Liu, W, Chen, W, et al, Inhibition of p38 MAPK increases the sensitivity of 5-fluorouracil-resistant SW480 human colon cancer cells to noscipine, *Oncol Letters*, 2022, 23, 52.
49. Rodriguez-Garcia, ME, Quiroga, A.G, Castro, J, Ortiz, A, Aller, P, Mata, F, Inhibition of p38-MAPK potentiates cisplatin-induced apoptosis via GSH depletion and increases intracellular drug accumulation in growth-arrested kidney tubular epithelial cells, *Toxicology Science*, 2009, 111, 413-423.
50. Pereira, L, Igea, A, Canovas, B, Dolado, I, Nebreda, A.R, Inhibition of p38 MAPK sensitizes tumour cells to cisplatin-induced apoptosis mediated by reactive oxygen species and JNK, *EMBO Molecular Medicine*, 2013, 5, 1759-1774.
51. Godwin, P, Baird, AM, Heavey, S, Barr, M.P, O'Byrne, K.J, Gately, K, Targeting nuclear factor-kappa B to overcome resistance to chemotherapy, *Frontiers in Oncology*, 2013, 3, 120.
52. Peng, C, Ouyang, Y, Lu, N, Li, N, The NF-κB signaling pathway, the microbiota, and gastrointestinal tumorigenesis: recent advances, *Frontiers Immunology*, 2020, 11, 1387.
53. Yang, Z, Liao, J, Cullen, K.J, Dan, H, Inhibition of IKKβ/NF-κB signaling pathway to improve Dasatinib efficacy in suppression of cisplatin-resistant head and neck squamous cell carcinoma, *Cell Death Discovery*, 2020, 6, 36.
54. Ryan, S-L, Beard, S, Barr, MP, Umezawa, K, Heavey, S, Godwin, P, et al, Targeting NF-κB-mediated inflammatory pathways in cisplatin-resistant NSCLC, *Lung Cancer*, 2019, 135, 217-227.
55. Wang, P, Cui, J, Wen, J, Guo, Y, Zhang, L, Chen, X, Cisplatin induces HepG2 cell cycle arrest through targeting specific long noncoding RNAs and the p53 signaling pathway, *Oncology Letters*, 2016, 12, 4605-4612.
56. Qu, K, Lin, T, Wei, J, Meng, F, Wang, Z, Huang, Z, et al, Cisplatin induces cell cycle arrest and senescence via upregulating P53 and P21 expression in HepG2 cells, *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2013, 33, 1253-1259.
57. Barbiero, M, Cirillo, L, Veerapathiran, S, Coates, C, Ruffilli, C, Pines, J, Cell cycle-dependent binding between Cyclin B1 and Cdk1 revealed by time-resolved fluorescence correlation spectroscopy, *Open Biology*, 2022, 12, 220057.
58. Sonntag, R, Giebler, N, Nevzorova, Y.A, Bangen, J-M, Fahrenkamp, D, Lambert, D, et al, Cyclin E1 and cyclin-dependent kinase 2 are critical for initiation, but not for progression of hepatocellular carcinoma, *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*, 2018, 115, 9282-9287.
59. Loukil, A, Cheung, C.T, Bendris, N, Lemmers, B, Peter, M, Blanchard, J.M, Cyclin A2: At the crossroads of cell cycle and cell invasion. *World Journal Biological Chemistry*, 2015, 6, 346-350.
60. Mitsiades, N, Kaochar, S, Androgen receptor signaling inhibitors: post-chemotherapy, pre-chemotherapy and now in castration-sensitive prostate cancer, *Endocr Relat Cancer*, 2021, 28, T19-T38.
61. Liu, C, Armstrong, CM, Ning, S, Yang, JC, Lou, W, Lombard, AP, et al, ARVib suppresses growth of advanced prostate cancer via inhibition of androgen receptor signaling, *Oncogene*, 2021, 40, 5379-5392.
62. Sopo, M, Anttila, M, Hämäläinen, K, Kivelä, A, Ylä-Herttuala, S, Kosma, V-M, et al, Expression profiles of VEGF-A, VEGF-D and VEGFR1 are higher in distant metastases than in matched primary high grade epithelial ovarian cancer, *BMC Cancer*, 2019;19: 584.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2023, 10 (2): 98-103.

## Karaciğer Hidatik Kist Ameliyatı Sonrası Biliyer Fistül Gelişiminde Risk Faktörlerinin Retrospektif Analizi

### Retrospective Analysis of Risk Factors in the Development of Biliary Fistula After Liver Hydatid Cyst Surgery

Salih Kara<sup>1\*</sup>, Ercan Korkut<sup>1</sup>, Nurhak Aksungur<sup>1</sup>, Necip Altundaş<sup>1</sup>, Gürkan Öztürk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ataturk University General Surgery Department Erzurum, Turkey.

e-mail: slh\_kara@hotmail.com, ercankorkut@gmail.com, dr.aksungur@hotmail.com, altunnecip@gmail.com, ozturkg@atauni.edu.tr

ORCID:0000-0002-7877-9064

ORCID:0000-0001-8543-7778

ORCID:0000-0003-4477-5775

ORCID:0000-0002-5165-638X

ORCID:0000-0001-8662-636X

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Salih Kara

Gönderim Tarihi / Received:27.10.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 14.04.2023

DOI: 10.34087/cbusbed.1210769

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Kistik ekinokokkozis (KE), Echinococcus granulosus larvalarının neden olduğu paraziter bir hastalıktır. KE benign karakterde bir hastalık olmasına rağmen komplike kistler varlığında morbiditesi yüksektir. En önemli komplikasyonlar safra yollarının fistülizasyonu ve intraperitoneal kist rüptürleridir. Bu çalışmada kistik ekinokokkozis cerrahisi sonrası gelişen biliyer fistülün üzerine etki eden faktörleri incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** 2011-2021 yılları arasında KE nedeniyle ameliyat edilen hastalar geriye dönük olarak incelendi. Ameliyat edilen tüm hastaların demografik bilgileri, KE lokalizasyonu, kist boyutu, KE sınıflandırması, cerrahi teknikler ve hastanede kalış süreleri kaydedildi. Tüm veri türlerinin kategorik değişken üzerindeki etkisi ikili lojistik regresyon kullanılarak analiz edildi.

**Bulgular:** Hastaların 299'u (%60,2) kadın, 198'i (%39,8) erkekti. Safra fistülü olan ve olmayan grupta yaş ortalamaları sırasıyla  $40.78 \pm 15.48$  ve  $41.27 \pm 15.36$  idi. Safra fistülü olan ve olmayan grup arasında ortalama kist boyutları sırasıyla  $101.75 \pm 35.38$  ve  $94.01 \pm 35.43$  idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulduk ( $p=0.01$ ). WHO sınıflamasına göre kist yerleşimi ve kist tipi, kistobiliyer fistül üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahipti (sırasıyla  $p=0.00$ ,  $p=0.00$ ). Kist tiplerine göre analiz, CE1, CE2, CE3A ve CE3B kistlerinin biliyer üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede etkili olduğunu gösterdi. Fistül oluşumu CE1 tipi kistler diğer kist tiplerine göre daha etkiliydi. CE2, CE3A ve CE3B kistleri CE1'e göre daha az etkiliydi.

**Sonuç:** Sol lob yerleşimli karaciğer kist hidatiklerinde ve CE1 kistlerinde safra kaçağı riski daha fazladır. Büyük kistlerde safra kaçağı görülme sıklığı artar.

**Anahtar Kelimeler:** Kistik ekinokokkozis, Paraziter Karaciğer Hastalığı, Safra fistülü.

#### Abstract

**Objective:** Cystic echinococcosis (CE) of the liver is a parasitic disease caused by the larvae of Echinococcus granulosus. Although CE is a disease with benign characteristics, its morbidity is high in the presence of complicated cysts. The most important complications are fistulisation of the biliary tract and intraperitoneal cyst ruptures. In this study, we aimed to examine the factors affecting the biliary fistula that developed after cystic echinococcosis surgery.

**Materials and Methods:** Patients who underwent surgery for CE between 2011 and 2021 were analyzed retrospectively. Demographic information, CE localization, cyst size, CE classification, surgical techniques and

hospitalisation time of all operated patients were recorded. The effect of all data types on the categorical variable was analyzed using binary logistic regression.

**Results:** Of the patients, 299 (60.2%) were female, and 198 (39.8%) were male. The mean age was  $40.78 \pm 15.48$  and  $41.27 \pm 15.36$  years in the group with and without bile fistula, respectively. The mean cyst sizes were  $101.75 \pm 35.38$  and  $94.01 \pm 35.43$  between the groups with and without biliary fistula, respectively, and we found a statistically significant difference between them ( $p= 0.01$ ). Cyst location and cyst type according to WHO classification had a statistically significant effect on the cystobiliary fistula ( $p= 0.00$ ,  $p= 0.00$ , respectively). Analysis by cyst types showed that CE1, CE2, CE3A, and CE3B cysts were statistically significantly effective on biliary fistula formation. CE1 type cysts were more effective than other cyst types. CE2, CE3A, and CE 3B cysts were less effective than CE1.

**Conclusion:** The risk of bile leakage is higher in hepatic hydatid cysts located in the left lobe and in CE1 cysts. The incidence of bile leakage increases in large cysts.

**Keywords:** Biliary Fistula, Cystic echinococcosis, Liver Diseases, Parasitic

## 1. Introduction

Cystic echinococcosis (CE) of the liver is a parasitic disease caused by the larvae of *Echinococcus granulosus* [1]. It is more prevalent in regions associated with livestock, such as Asia, Africa, South America and Central Europe. In Turkey, the Eastern Anatolia Region is endemic to this disease. CE can be detected in varying sizes. It can be detected incidentally asymptotically or manifest with abdominal pain and a palpable mass. Although CE is a disease with benign characteristics, its morbidity is high in the presence of complicated cysts. The most important complications are fistulization of the biliary tract and intraperitoneal cyst ruptures [2]. Cystobiliary fistula (CBF) can be detected in two types, frank and occult. Frank type can be detected in the preoperative period, while occult type fistulas occur after the operation or interventional procedures [3].

Patients with a cystic echinococcosis with cystobiliary communication may experience a prolonged postoperative recovery period and require additional radiological imaging and interventional treatment methods such as endoscopic retrograd cholangio pancreatography (ERCP) [4]. In cases without proper drainage in the postoperative period, bile may accumulate in the cavity due to bile leakage, an infection may develop, and as a result, the patient may present again with an abscess. To avoid such complications, many surgical techniques such as omentoplasty, cholecystectomy, and T-tube drainage are routinely used in cavity management [5, 6, 7, 8]. Despite this, biliary fistula formation after CE surgery is still a cause of morbidity.

This study aimed to analyze the factors affecting the development of biliary fistula after cystic echinococcosis surgery and to determine the risk factors. Accordingly, the secondary aim was to contribute to studies that will minimize complications through the management of modifiable risk factors.

## 2. Materials and Methods

This study was approved by Erzurum Atatürk University Faculty of Medicine Ethics Committee (No: 4/11/2021–Approval number 7-51). All

procedures in this study involving human participants were performed in accordance with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

All patients who were operated on with the diagnosis of CE in the Hepatobiliary Surgery service of Erzurum Atatürk University University Research Hospital between 2011 and 2021 were retrospectively analyzed (n: 497). The data of the patients were retrieved electronically from the hospital information system and manually from the patients' archive files and evaluated. CE patients treated percutaneously with interventional radiology were not included in the study. Demographic information (age, gender), CE localization, cyst size, CE classification according to WHO [9], surgical techniques (cystotomy and omentoplasty, cholecystectomy, partial cystectomy), and hospitalization time of all operated patients were recorded. The effects of these characteristics, which are considered possible risk factors, on the development of biliary fistula were investigated.

### 2.1 Statistical Analysis

Quantitative parameters were given as arithmetic mean $\pm$ standard deviation, while categorical variables as numbers and percentages. Distribution of numerical data was evaluated with Shapiro–Wilk test, Kolmogorov–Smirnov test, and histogram graphics. Numerical data that did not show normal distribution within the two groups were compared with the Mann Whitney U test. Categorical data were also compared with the Pearson chi-square test. The effect of all data types on the categorical variable was analyzed using binary logistic regression. Data were analyzed at a 95% confidence interval and significance value was accepted as  $p<0.05$ . SPSS version 26 software was used for statistical analysis.

## 3. Results and Discussion

### 3.1. Results

The general characteristics of the patients are shown in Table 1. Of a total of 497 patients, 352 (70.8%) did not develop biliary fistula, while 145 (29.1%) did. Of the patients, 299 (60.2%) were female, and 198 (39.8%) were male. The lowest age was 19, and

the highest was 83 among the treated patients. The mean age was  $41.27 \pm 15.48$  and  $40.78 \pm 15.36$  years in the group with and without bile fistula, respectively. The mean hospital stay was  $13.97 \pm 7.34$  and  $13.61 \pm 7.34$  days in the group with and without biliary fistula, respectively. Of all cases, 325 (65.4%) of the cysts were in the right lobe, 107 (21.5%) were in the left lobe, 25 (5%) were bilobar,

and 40 (8%) were centrally located. In patients who developed biliary fistula, 230 (65.3%) of the cysts were in the right lobe, 90 (25.6%) in the left lobe, 15 (4.3%) were bilobar, and 17 (4.8%) were centrally located. In the other group, 95 (65.5%) of the cysts were in the right lobe, 17 (11.7%) in the left lobe, 10 (6.9%) were bilobar, and 23 (15.9%) were centrally located.

**Table 1.** Patients' characteristics

Parameters		Non Bile Fistula (n: 352)	Bile Fistula (n:145)	p
Age		40.78 ± 15.36 (83-19)	41.27 ± 15.48 (20-83)	*0.69
Gender	Female	217 (61.6%)	82 (56.6%)	**0.29
	Male	135 (38.4%)	63 (43.4%)	
Cyst type	CE1	140 (39.8%)	27 (18.6%)	**0.000022
	CE2	82 (23.3%)	56 (38.6%)	
	CE3A	58 (16.5%)	30 (20.7%)	
	CE3B	36 (10.2%)	22 (15.2%)	
	CE4	36 (10.2%)	10 (6.9%)	
Cyst Location	Right Lobe	230 (65.3 %)	95 (65.5%)	**0.000009
	Left Lobe	90 (25.6 %)	17 (11.7%)	
	Bilobar	15 (4.3%)	10 (6.9%)	
	Centre Lobe	17 (4.8%)	23 (15.9%)	
Cyst size		94.01 ± 35.43 (41 – 221)	101.75 ± 35.38 (40 - 198)	*0.01
Surgical Technique	Cystotomy	270 (76.7 %)	68 (46.9 %)	**0.000011
	Cystotomy + Omentoplasty	0	30 (20.7%)	
	Cystotomy + Cholecystectomy	81 (23%)	22 (15.2%)	
	Partial Cystectomy	1 (0.3%)	25 (17.2%)	
Hospital Duration		13.61 ± 7.83	13.97 ± 7.34	*0.46

\* p value calculated using Mann-Whitney U test

\*\* p value calculated using Pearson Chi-Square test

Among those who developed cystobiliary fistula, 27 (18.6%) had CE1, 56 (38.6%) had CE2, 30 (20.7%) had CE3A, 22 (15.2%) had CE3B, and 10 (6.9%) had CE4 hydatid cysts. Of the patients who did not develop cystobiliary fistula, 140 (39.8%) had CE1, 82 (23.3%) had CE2, 58 (16.5%) had CE3A, 36 (10.2%) had CE3B, and 36 (10.2%) had CE4 hydatid cysts. Being performed on 338 (68%) of all cases, cystotomy was the most frequently performed surgical method. Cholecystectomy was performed along with cystotomy in 113 (22.7%) patients.

Binary logistic regression analysis was used to analyze the factors affecting the development of biliary fistula in patients with CE (Table 2). According to this analysis, although the decrease in cyst size showed that the risk of development of biliary fistula increases, this factor may not be taken into account due to the small confidence interval and the p value close to the threshold (p: 0.038, OR:

0.994, %95 CI: 0.988 – 1.000). On the contrary, we found a significant difference in mean cyst sizes between the two groups (Table 1, p= 0.01). Mean cyst size was  $94.01 \pm 35.43$  (41 – 221) cm in patients without biliary fistula (n: 352), and mean cyst size was  $101.75 \pm 35.38$  (40 – 198) cm in patients with biliary fistula. Accordingly, the mean cyst sizes are higher in patients who develop biliary fistula.

Cyst location and cyst type according to WHO classification had a statistically significant effect on the CBF (p= 0.00, p= 0.00, respectively). While cysts located in the right lobe are effective on the development of biliary fistula, cysts located in the left lobe increase the risk of CBF more than cysts located in the right lobe (p= 0.01, OR: 2.130, %95 CI: 1.177 – 3.854). Cysts located in the right lobe also increase the risk of CBF more than centrally located cysts. Cysts located in the right lobe increase the risk of CBF more than cysts located centrally (p= 0.00, OR:0.279, 95% CI:0.137- 0.568). Bilobar localization of the cyst, on the other hand, had no effect on the development of biliary fistula.

In conclusion, the risk of biliary fistula formation is higher in left lobe cysts, while bilobar cysts have no effect on biliary fistula formation.

Analysis by cyst types showed that CE1, CE2, CE3A, and CE3B cysts were statistically significantly effective on biliary fistula formation. Whereas, CE4 cysts had no effect on the development of biliary fistula ( $p: 0.183$ ). CE1 type cysts were more effective than other cyst types. CE2, CE3A, and CE3B cysts were less effective than CE1 (Table 2).

**Table 2.** Binary logistic regression analyze

	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>P</b>
Age	1.005	0.991-1.019	0.479
Gender	0.785	0.515-1.196	0.259
<b>Cyst size</b>	0.994	0.988-1.000	<b>0.038</b>
<b>Right lobe</b>			<b>0.00003</b>
<b>Left lobe</b>	2.130	1.177-3.854	<b>0.012</b>
Bilobar	0.658	0.276 – 1.569	0.345
<b>Centre lobe</b>	0.279	0.137 – 0.568	<b>0.00004</b>
<b>CE 1 cyst</b>			<b>0.00005</b>
<b>CE 2 cyst</b>	0.265	0.152 – 0.463	<b>0.000004</b>
<b>CE 3A cyst</b>	0.322	0.172 – 0.601	<b>0.0001</b>
<b>CE 3B cyst</b>	0.292	0.145 – 0.591	<b>0.001</b>
CE 4 cyst	0.562	0.240 – 1.314	0.183

### 3.2. Discussion

CBF is common in patients with cystic echinococcosis and is the most significant cause of morbidity. Two theories have been proposed about its pathogenesis. The first is that the hydatid cyst compresses the bile duct walls and causes necrosis and fistula over time. The second is the leaks that occur when the pressure on the small bile ducts opening into the hydatid cyst is removed [10]. These leaks can be of occult or frank type [11]. Their incidence varies in various series and is between 3% and 37%[5,6]. In our series, the incidence of cystobiliary fistula in patients who underwent liver hydatid cyst surgery was 29.2%, occult type cysto biliary communication was 26.4%, and frank type was 2.8% [12].

In patients with CE presenting with cholangitis or jaundice, it can be understood that bile ducts are opened into the cyst and a CBF has developed. It has been shown that endoscopic interventions to be performed in the preoperative period in these patient groups reduce bile leakage in the postoperative period, thus reducing morbidity [13] In addition, more care is taken in the intraoperative period in conservative surgeries and primary suturing is attempted while minding bile leakage. Patients who

have undergone radical surgery such as cystectomy, resection, and peri-cystectomy have lower risk of bile leakage. However, the application of a major surgical technique due to a benign disease is controversial as it will prolong the operation time and cause morbidity [7, 14, 15]

Medical, surgical, and PAIR (Puncture-aspiration-injection-reaspiration) methods are used for the treatment of CE, depending on the size and type of the cyst. While medical treatment with albendazole is preferred for hydatid cysts smaller than 5 cm, invasive procedures can be applied for larger cysts PAIR treatment should be considered primarily for CE1, CE3, and CE2 type hydatid cysts whose medical condition is not suitable for surgery according to the WHO classification [9]. In CE 4 hydatid cysts, if infected fluid contents are present, percutaneous intervention or, if appropriate, surgical treatment may be considered. There is no need for any treatment for a CE5 cyst since it is an inactive hydatid cyst Percutaneous treatments are minimally invasive surgical methods and should be considered in suitable cases because they are less risky and costly [16]. Percutaneous catheter or surgical treatment is more appropriate in the case of minor bile duct opened into the cyst.

Cyst type and size are taken into account in the management of liver hydatid cysts. We revealed that cyst types have an effect on bile leakage. We found that CE1 type cysts were the type that increased the risk of biliary fistula formation the most while CE4 type cystshad no effect. For this reason, we think that minor bile leaks should be paid attention to when performing surgical treatment in CE1, CE2 ve CE3 cysts.

There are studies in the literature reporting the size of the cyst as an important determinant of the presence of CBF. Atlı et al. concluded that a cyst diameter of >10.5 cm was a significant predictor of cyst rupture, whereas a cyst diameter of >14.5 cm was significant for occult CBF. Demircan et al. reported that a cyst diameter of >8.5 cm was a predictor of biliary fistula [17, 18, 19] In addition, there are also studies reporting that there is no relationship between cyst sizes and CBF development [20]. In present study, we could not reveal that cyst size affects the formation of CBF as a risk factor by regression analysis. However, due to the significant difference in cyst sizes between the two groups, we think that larger cysts develop more CBF. Also, we suggest considering the use of a catheter if percutaneous treatment is to be applied in large-sized CE1 cysts. Because, if there is cystobiliary fistula, the large size of the pouch in large cysts may cause the development of an abscess in this pouch. Our study suggests that because of the most increased risk in CE1 cysts, these patient groups should be followed more closely to prevent morbidity after the procedure or surgery.

There are not many studies about the anatomical location of the cyst for CBF. However, it has been reported that there is no difference with its location [20]. Bilobar cysts had no effect in this study. We found that cysts located in the left lobe also increased the risk of developing biliary fistula 2 times more than cysts located in the right lobe. Therefore, a closer follow-up is required after the procedure in cysts in the left lobe.

In our series, we mostly performed conservative surgery. Fistula developed less frequently in patients who underwent cholecystectomy and repaired bile leakage. In addition, we found that postoperative bile leakage was higher in patients who underwent partial cystectomy. Therefore, we think that cholecystectomy and leakage control from the cystic duct are a reliable method, especially in patients with biliary contamination into the cyst. In addition, we recommend performing radical resection, such as pericystectomy, instead of partial cystectomy, when necessary.

The limitations of our study are its retrospective design and the inclusion of only patients who underwent surgery, not those who were followed up with percutaneous or medical treatment. However, considering the number of patients examined, it is indeed one of the longest series in the literature. It is a unique study in terms of investigating the risk of bile leakage. It will contribute to studies on cysto biliary communications, which is the most significant factor determining morbidity and mortality in liver hydatid cysts.

#### 4. Conclusion

The risk of bile leakage is higher in hepatic hydatid cysts located in the left lobe and in CE1 cysts. The incidence of bile leakage increases in large cysts.

#### References

- Lightowlers, M.W. (2006) Vaccines against cysticercosis and hydatidosis: Foundations in taeniid cestode immunology. *Parasitology International*, 55 (SUPPL.), S39–S43.
- Shaikh O, Gaur NK, Vijayakumar C, Kumbhar U, Kalayarsan R. Hepatic Hydatid Cyst With Cystobiliary Communication and Cystoduodenal Fistula. *Cureus*. 2021 Aug 26;13(8):e17473. doi: 10.7759/cureus.17473. PMID: 34603866; PMCID: PMC8475944.
- Atahan, K., Küpeli, H., Deniz, M., Gür, S., Çökmez, A., and Tarcan, E. (2011) Can Occult Cystobiliary Fistulas in Hepatic Hydatid Disease Be Predicted Before Surgery? *International Journal of Medical Science* 8 (4).
- Galati, G., Sterpetti, A. v., Caputo, M., Adduci, M., Lucandri, G., Brozzetti, S., Bolognese, A., and Cavallaro, A. (2006) Endoscopic retrograde cholangiography for intrabiliary rupture of hydatid cyst. *American Journal of Surgery*, 191 (2), 206–210.
- Shalayiadang P, Jiang T, Yimiti Y, Ran B, Aini A, Zhang R, Guo Q, Ahan A, Abulizi A, Wen H, Shao Y, Aji T. Double versus single T-tube drainage for frank cystobiliary communication in patients with hepatic cystic echinococcosis: a retrospective cohort study with median 11 years follow-up. *BMC Surg*. 2021 Jan 6;21(1):12. doi: 10.1186/s12893-020-01028-8. PMID: 33407348; PMCID: PMC7789643.
- Al-Saedi M, Khajeh E, Hoffmann K, Ghamamejad O, Stojkovic M, Weber TF, Golriz M, Strobel O, Junghanss T, Büchler MW, Mehrabi A. Standardized endocystectomy

technique for surgical treatment of uncomplicated hepatic cystic echinococcosis. *PLoS Neglected Tropical Disease*, 2019 Jun 21;13(6):e0007516. doi: 10.1371/journal.pntd.0007516. PMID: 31226109; PMCID: PMC6608982.

- Pang, Q., Jin, H., Man, Z., Wang, Y., Yang, S., Li, Z., Lu, Y., Liu, H., and Zhou, L. (2018) Radical versus conservative surgical treatment of liver hydatid cysts: a meta-analysis. *Frontiers of Medicine*, 12 (3), 350–359.
- Toumi, O., Ammar, H., Gupta, R., ben Jabra, S., Hamida, B., Noomen, F., Zouari, K., and Golli, M. (2019) Management of liver hydatid cyst with cystobiliary communication and acute cholangitis: a 27-year experience. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 45 (6), 1115–1119.
- Macpherson, C.N.L., Vuitton, D.A., Gharbi, H.A., Caremani, M., Frider, B., Brunetti, E., Perdomo, R., Schantz, P.M., Felice, C., Teggi, A., da Silva, A., Pawlowski, Z.S., Todorov, T., Pelaez, V., Salama, H., Tinelli, M., Guarnera, E., Lapini, L., Akhan, O., and Hao, W. (2003) International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. *Acta Tropica*, 85 (2), 253–261.
- Wang, Z., Xu, J., Pang, M., Guo, B., Xu, X., Wang, H., Zhou, Y., Ren, L., Zhang, L., Ma, J., and Fan, H. Nomogram Analysis and Internal Validation to Predict the Risk of Cystobiliary Communication in Patients Undergoing Hydatid Liver Cyst Surgery. *World Journal of Surgery*, 44.
- HANKINS, J.R. (1963) MANAGEMENT OF COMPLICATED HEPATIC HYDATID CYSTS. *Annals of Surgery*, 158 (6), 1020–1034.
- Kara, S., Korkut, E., Aksungur, N., Altundas, N., Ozturk, G., Yildiz, M., and Yeni, M. (2022) Predictive Ability of Prognostic Markers in Cystic Echinococcosis with Bile Leakage. *International Journal of Echinococcoses*, 2022;1(2):38-45
- El-Gendi, A.M., El-Shafei, M., and Bedewy, E. (2018) The Role of Prophylactic Endoscopic Sphincterotomy for Prevention of Postoperative Bile Leak in Hydatid Liver Disease: A Randomized Controlled Study. *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques*, 28(8),990–996. doi: 0.1089/lap.2017.0674.
- Deo, K.B., Kumar, R., Tiwari, G., Kumar, H., Verma, G.R., and Singh, H. (2020) Surgical management of hepatic hydatid cysts-conservative versus radical surgery. *HPB (Oxford)*, 22 (10), 1457–1462.
- Farhat, W., Ammar, H., Rguez, A., Harrabi, F., Said, M.A., Ghabry, L., Gupta, R., ben cheikh, A., Ghali, H., ben Rajeb, M., ben Mabrouk, M., and ben Ali, A. (2022) Radical versus conservative surgical treatment of liver hydatid cysts: A paired comparison analysis. *American Journal of Surgery*, 224 (1 Pt A), 190–195.
- Sokouti, M., Sadeghi, R., Pashazadeh, S., Hasan Abadi, S.E., Sokouti, M., Ghojzadeh, M., and Sokouti, B. (2019) A systematic review and meta-analysis on the treatment of liver hydatid cyst using meta-MUMS tool: comparing PAIR and laparoscopic procedures. *Archive of Medical Science*, 15 (2), 284–308.
- Reddy, A.D., and Thota, A. (2018) Cystobiliary communication (CBC) in hepatic hydatidosis: predictors, management and outcome. *International Surgery Journal*, 6 (1), 61–65.
- Demircan, O., Baymus, M., Seydaoglu, G., Akinoglu, A., and Sakman, G. (2006) Occult cystobiliary communication presenting as postoperative biliary leakage after hydatid liver surgery: Are there significant preoperative clinical predictors? *Canadian Journal of Surgery*, 49 (3), 177.
- Atli, M., Kama, N.A., Yuksek, Y.N., Doganay, M., Gozalan, U., Kologlu, M., and Daglar, G. (2001) Intrabiliary rupture of a hepatic hydatid cyst: associated clinical factors and proper management. *Archive of Surgery*, 136 (11), 1249–1255.
- Kayaalp, C., Bzeizi, K., Demirbag, A.E., and Akoglu, M. (2002) Biliary complications after hydatid liver surgery: Incidence and risk factors. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 6 (5), 706–712.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed>  
isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative  
Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı  
ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2023, 10 (2): 104-111.

## The Effect of Radiotherapy-Related Anxiety and Depression on Quality of Life in Cancer Patients

### Kanser Hastalarında Radyoterapiye Bağlı Anksiyete ve Depresyonun Yaşam Kalitesine Etkisi

Fatma Arıkan<sup>1</sup>, Nazlı Öztürk<sup>1\*</sup>, Nuran Yerli<sup>2</sup>, Melek Gamze Aksu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Akdeniz University, Faculty of Nursing, Department of Internal Medicine Nursing, Antalya.

<sup>2</sup>Akdeniz University Hospital, Vaccination Outpatient Clinic, Antalya.

<sup>3</sup>Akdeniz Sağlık Vakfı Yaşam Hospital, Department of Radiation Oncology, Antalya.

email: ozturknaz@outlook.com, farikan@akdeniz.edu.tr, nuranyerli@hotmail.com, gamzeaksu@gmail.com

ORCHID: 0000-0003-2108-0735

ORCHID: 0000-0003-0481-1903

ORCHID:0000-0002-5039-1375

ORCHID: 0000-0001-9146-2531

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Nazlı Öztürk

Gönderim Tarihi / Received:06.12.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 10.03.2023

DOI: 10.34087/cbusbed.121557

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Bu çalışmanın amacı, kanser hastalarının radyoterapi öncesi ve sonrası anksiyete ve depresyon düzeylerinin ve yaşam kalitelerinin incelenmesidir.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışma prospektif tanımlayıcı bir çalışmadır. Radyoterapi öncesi ve sonrası veri toplamak için Hasta Bilgi Formu, Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HADS) ve Yaşam Kalitesi Ölçeği (EORTC QLQ-C30) kullanıldı. Veriler ki-kare testi, t-testi ve çok değişkenli regresyon analizi ile analiz edildi.

**Bulgular:** Radyoterapi öncesi ve sonrası yaşam kalitesi ölçeğinin alt ölçek puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi. Radyoterapi öncesi anksiyete ve depresyonun emosyonel fonksiyon alt ölçeğini %52, radyoterapi sonrası anksiyeteyi ise %67 oranında etkilediği belirlendi.

**Sonuç:** Bu çalışmanın bulguları, radyoterapi alan kanser hastalarında yaş, kemoterapi, metastaz varlığı, anksiyete ve depresyonun yaşam kalitesi üzerindeki anlamlı etkisini vurgulamaktadır. Onkoloji hemşirelerinin radyoterapi alan kanser hastalarında anksiyete ve depresyonu değerlendirmeleri ve eğitim vermeleri önerilir.

**Anahtar Kelimeler:** Anksiyete, Depresyon, Radyoterapi, Yaşam Kalitesi.

#### Abstract

**Objective:** This study aimed to investigate anxiety and depression levels and quality of life in cancer patients before and after radiotherapy.

**Materials and Methods:** This study is a prospective descriptive study. Data were collected via patient information form, Hospital Anxiety Depression Scale (HADS) and European Organization for Research and Treatment (EORTC QLQ-C30) before and after radiotherapy. Data were analyzed by chi-squared test, t-test, and multivariate regression analysis.

**Results:** There was a statistically significant difference between the mean scores for the subdimensions of the QOL scale before and after radiotherapy. Anxiety and depression before radiotherapy were found to affect the emotional function subdimension by 52% and anxiety after radiotherapy by 67%.

**Conclusion:** The findings of this study emphasise the significant effect of age, chemotherapy, presence of metastasis, anxiety and depression on quality of life in cancer patients receiving radiotherapy. We recommend that oncology nurses should evaluate anxiety and depression and provide training in cancer patients receiving radiotherapy

**Keywords:** Radiotherapy, Anxiety, Depression, Quality of Life



## 1. Introduction

Pre- and post-treatment anxieties and depression are common in patients with cancer who undergo radiation therapy [1,2]. Fear of radiotherapy machines, lack of patient education before radiotherapy, and possible short- and long-term side effects such as skin reactions, dry mouth, fatigue, mucositis, dysphagia, lymphedema, nausea and vomiting, diarrhea, radiation cystitis, and sexual problems after radiotherapy may all cause anxiety and depression in affected patients [3]. Such psychological mood changes may also vary according to the patient's age, marital status, gender, and presence of metastases [3,4]. Quality of life (QoL) is a multi-faceted concept that involves physical, social, emotional, and psychological dimensions. Optimal QoL in oncology patients is dependent on both the psychological and physical well-being of the individual [5]. Factors like being diagnosed with cancer, coupled with severe anxiety and even depression before, during, and after therapy further deteriorate psychological well-being of patients, which in turn leads to prolonged hospital stay, reduction in survival, and poor compliance with therapy [6].

In all chronic diseases, including cancer, the primary objective of oncology nurses should be to collaborate with other members of the healthcare team and maintain the patient's quality of life at an optimal level [1-4]. By assessing the anxiety and depression levels of patients scheduled to receive radiation therapy, nurses can develop a comprehensive care plan that promotes the emotional well-being of cancer patients [7,8]. Although there has been some research into anxiety, depression, and quality of life in cancer patients receiving radiotherapy [1,9-13], there is no observational or descriptive study that specifically examines the effects of anxiety and depression on quality of life in cancer patients before and after radiotherapy. In addition, there is limited research on cancer patients' experiences of anxiety and depression before and after radiotherapy, as most studies focus on these issues in the context of general cancer and chemotherapy [14,15]. This study therefore aimed to assess the levels of anxiety, depression, and quality of life in cancer patients before and after radiation therapy.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Design and Participant

For this prospective descriptive study, patients were asked to complete self-report questionnaires before their first radiotherapy session and immediately after their last one. The study population was composed of patients who received outpatient radiotherapy treatment at a university hospital's radiation oncology clinic in Turkey from April to December 2019. Sample size calculations were conducted using G\*Power statistical analysis to determine a minimum sample size of 67 people, with an alpha value of 0.05,

power level of 0.80, and Cohen's effect size of  $\omega = 0.5$  [16]. Inclusion criteria included being over 18 years old, able to speak Turkish and understand instructions, and scheduled for their first radiotherapy treatment. A total of 96 patients met the criteria and were included in the study.

### 2.2. Data Collection Tools

#### 2.2.1 Personal information form

The researchers created a personal information form based on previous literature [17-19]. The form consisted of 21 items in two parts, including sociodemographic data (age, gender, education, marital status, and employment status) and disease-related information.

#### 2.2.2 Hospital Anxiety Depression Scale (HADS)

The Hospital Anxiety Depression Scale (HADS) was created by Zigmond and Snaith in 1983 and comprises 14 questions. Seven of the scale items (odd-numbered) measure anxiety, while the other seven items (even-numbered) measure depression. Respondents answer the questions using a four-point Likert scale, with each option assigned a score of 0 to 3 [18]. The scores for anxiety and depression are classified separately into four categories: normal (0-7), mild (8-10), moderate (11-14), and severe (15-21) [20,21]. Aydemir et al. (1997) tested the Turkish validity and reliability of the HADS [22].

#### 2.2.3 The European Organization for Research and Treatment (EORTC) QLQ-C30

Aaronson et al. (1993) created the European Organization for Research and Treatment (EORTC) QLQ-C30 to evaluate the quality of life of cancer patients [23]. The scale contains 30 items divided into three parts: General Health Status (GHS) and two subdimensions-Functional Health (FH) and Symptom Scales (SS). Scores for each item range from 0 to 100. Higher scores on the Functional Health and General Health Status subdimensions and lower scores on the Symptom Scales indicate a higher quality of life [23]. Güzelant et al. (2004) conducted a psychometric evaluation of the scale for the Turkish cancer population. [24].

### 2.3. Statistical Analysis

The Statistical Analysis System (SAS 9.4) software package was utilized to analyze the data collected in this study. Descriptive statistics were presented in tables with means, counts and percentages. To determine whether the data were normally distributed, the Shapiro-Wilk test was applied. The data that satisfied the normality condition was analyzed using parametric tests. Chi-squared test was used to evaluate the difference between anxiety and depression scores before and after radiotherapy. In addition, t-tests were used to assess differences between quality of life and anxiety-depression subdimensions. The effects of sociodemographic, disease-specific, and anxiety-depression subdimensions on QoL subdimensions were assessed by multivariate regression analysis. The results of the

study were evaluated at a significance level of  $p < 0.05$  and with a confidence interval of 95 %.

#### 2.4. Ethical Approval

The study was carried out in accordance with the ethical principles outlined in the World Medical Association Declaration of Helsinki. The research was approved by both the hospital's management (Approval No: 26708535-010.99-E.37923, Date: March 19, 2019) and the Clinical Research Ethics Committee (Approval no: 104, Date: February 6, 2019). All participants were educated about the scope and purpose of the research and informed about their right to decline participation and were assured that their information would be kept confidential. Prior to the commencement of the study, written and verbal consent was obtained from all participants.

### 3. Results and Discussion

#### 3.1. Results

Out of the 120 patients who were evaluated before radiotherapy, 96 patients completed the questionnaires before and after radiotherapy, resulting in a response rate of 80%. Table 1 presents the sociodemographic and clinical characteristics of the sample group. The study found that 62.5% of patients were worried about receiving radiotherapy (62.5% responded affirmatively to the question "Are you anxious about receiving radiotherapy?"), while 27.1% indicated that their anxiety stemmed from the fear of not being able to manage the side effects of radiotherapy. It was noted that all patients had regular visits with their doctors/nurses during radiotherapy, and 79.2% of them had weekly interviews (Table 1).

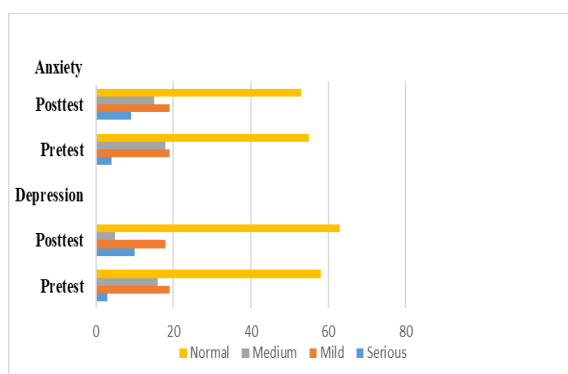
**Table 1.** Sociodemographic and Clinical Characteristics of Patients Undergoing Radiotherapy (n=96)

Variable	n (%)
Age (Mean $\pm$ SD) 55.04 $\pm$ 10.38 (range: 35 -77)	
<b>Gender</b>	
Female	50 (52.1)
Male	46 (47.9)
<b>Education</b>	
Illiterate	16 (16.7)
Secondary school	59 (61.4)
Higher education	21 (21.9)
<b>Marital Status</b>	
Married	76 (79.2)
Single	20 (20.8)
<b>Employment Status</b>	
Employed	24 (25.0)
Unemployed	72 (75.0)
<b>Income Status</b>	
Income less than expenses	56 (58.3)
Income equal to expenses	32 (33.3)
Income more than expenses	8 (8.4)
<b>Medical Diagnosis</b>	
Lungs	17 (17.7)
Head and Neck	13 (13.5)

Bone and Soft Tissue	8 (8.3)
Breast	36 (37.5)
Stomach	3 (3.2)
Urogenital	19 (19.8)
<b>Metastasis</b>	
Yes	27 (28.1)
No	69 (71.9)
<b>Target of Treatment</b>	
Palliative	18 (18.8)
Adjuvant	49 (51.0)
Curative	29 (30.2)
<b>Radiotherapy area</b>	
Abdomen	5 (5.2)
Head and neck	22 (22.9)
Extremity	1 (1.1)
Pelvis	22 (22.9)
Thorax	46 (47.9)
<b>Chemotherapy</b>	
Yes	54 (56.3)
No	42 (43.7)
<b>Surgery</b>	
Yes	59 (61.5)
No	37 (38.5)
<b>Hormonotherapy</b>	
Yes	15 (15.6)
No	81 (84.4)
<b>Immunotherapy</b>	
Yes	19 (19.8)
No	77 (80.2)
<b>No prior treatment</b>	
Yes	16 (16.7)
No	80 (83.3)
<b>Concomitant disease</b>	
Yes	44 (45.8)
No	52 (54.2)
<b>Nutritional status</b>	
Good	60 (62.5)
Medium	34 (35.4)
Poor	2 (2.1)
<b>Are you anxious about receiving radiotherapy?</b>	
Yes	36 (62.5)
No	36 (37.5)
<b>If yes or partially yes, why are you anxious?</b>	
It does not frighten me	36 (37.5)
Fear of radiotherapy machine	4 (4.2)
Fear that something bad will happen during radiotherapy	12 (12.5)
Fear that radiotherapy will not work	6 (6.3)
No healthcare personnel will accompany me during radiotherapy	1 (1.0)
Fear of inability to cope with side effects that may develop after radiotherapy	26 (27.0)
Lack of information about radiotherapy	11 (11.5)

<b>Did you regularly see your doctor/nurse during radiotherapy?</b>	
Yes	96 (100)
No	0 (0.0)
<b>If yes, how often did you see them?</b>	
Every week	76 (79.0)
Every 15 days	4 (4.0)
Before and after each radiotherapy session	16 (17.0)

The ratio of patients experiencing severe anxiety before radiotherapy was 3.1%, while severe depression was reported in 4.2% of patients. After radiotherapy, although the percentage of patients experiencing normal anxiety increased from 60.4% to 65.6%, the incidence of severe anxiety increased to 10.4%, and severe depression increased to 9.4% (Figure 1). The depression subdimension scores (mild, moderate, severe, normal) did not show a significant difference before and after radiotherapy, whereas the anxiety subdimension scores exhibited a significant difference ( $p < 0.05$ ) (Figure 1).



**Figure 1.** Differences Between Anxiety-Depression Levels of Cancer Patients Before and After Radiotherapy

Mean scores for symptoms of fatigue, nausea, vomiting, insomnia, and loss of appetite were all significantly higher after radiotherapy ( $p < 0.05$ ) than before radiotherapy. Subdimension scores of the QoL scale, including the functional subdimension ( $64.70 \pm 23.72$ ), physical ( $58.61 \pm 27.65$ ), and social ( $57.29 \pm 36.58$ ), were lower at post-test (Table 2). Multivariate regression analysis showed that the independent variables of age, metastatic status, chemotherapy, and depression before radiotherapy explained 40% of the physical function subdimension of the QoL scale ( $\beta = -0.592$ ,  $\beta = -21.428$ ,  $\beta = 11.900$ ,  $\beta = -2.367$ ,  $p < 0.05$ ). Marital status, chemotherapy, anxiety, and depression explained 33% of the social function subdimension ( $\beta = 15.695$ ,  $\beta = 16.308$ ,  $\beta = -1.862$ ,  $\beta = -2.523$ ,  $p < 0.05$ ). The independent variables of anxiety and depression explained the emotional

function subdimension by 52% ( $\beta = -3.067$ ,  $\beta = -0.975$ ,  $p < 0.05$ ). The independent variables of metastasis and depression explained the role function subdimension by 29% ( $\beta = -25.392$ ,  $\beta = -2.762$ ,  $p < 0.05$ ) (Table 3).

After radiotherapy, the independent variables of metastasis and depression explained 46% of the physical function subdimension ( $\beta = -14.055$ ,  $\beta = -2.491$ ,  $p < 0.05$ ), 36% of the social function subdimension ( $\beta = -16.196$ ,  $\beta = -2.738$ ,  $p < 0.05$ ), and 41% of the role function subdimension ( $\beta = -15.097$ ,  $\beta = -3.231$ ,  $p < 0.05$ ). Anxiety alone explained 67% of the emotional function subdimension of the QoL scale ( $\beta = -4.257$ ,  $p < 0.05$ ) (Table 4).

### 3.2. Discussion

Oncology patients undergoing radiation therapy are at a heightened risk for mental health issues, including anxiety and depression, so detecting such issues early can reduce morbidity rates and enhance treatment efficacy [2]. In this study, over half of the patients (62.5%) reported feeling anxious about receiving radiotherapy, with fear of not being able to cope with the side effects (27.1%) being the primary cause of their anxiety. Radiotherapy is a treatment method that involves using advanced technology to expose the patient's body to ionizing radiation in a specialized environment, where the patient is monitored from outside by cameras [25,26]. As a result, patients scheduled to receive radiotherapy for the first time may experience anxiety related to factors such as being confined in a small space, lack of privacy, absence of family members, and insufficient information about the treatment [25,26]. While it is reasonable for patients to be concerned about the management and potential side effects of radiation therapy, steps should be taken to minimize harm to the patient. This study reports on the characteristics of patients who are at risk for such concerns.

No significant difference was found between the depression subdimensions before and after radiotherapy; however, there was a significant difference between the anxiety subdimensions. After radiotherapy, an increase in the number of patients with severe anxiety and depression was observed. In a study conducted by Chow et al. (2019), 66.4% of cancer patients receiving radiotherapy experienced anxiety and 47.7% experienced depression prior to treatment. In contrast, our study found that 39.6% of cancer patients experienced anxiety and 42.7% experienced depression prior to radiotherapy. These rates were lower than those reported by Chow et al. Another study found that the rate of high anxiety before radiotherapy was 48% in breast cancer patients. Possible factors contributing to these differences include cultural differences and regular meetings with healthcare professionals before, during, and after radiotherapy (79.2%), which may have had a positive impact on the rates observed in our study.

**Table 2.** Investigation of Differences Between QoL and Anxiety-Depression Subdimensions Before and After Radiotherapy

Variable	Time		t	p
	Quality of Life Pretest	Quality of Life Posttest		
	Mean (SD)	Mean (SD)		
<i>Symptom Score</i>	29.17 (19.44)	34.37 (21.16)	-3.02	0.003
Fatigue	45.25 (28.76)	52.43 (30.53)	-2.77	0.006
Nausea-Vomiting	11.63 (20.25)	17.01 (24.66)	-2.09	0.039
Pain	33.33 (33.25)	38.37 (32.99)	-1.53	0.128
Shortness of Breath	16.67 (25.13)	20.49 (30.73)	-1.31	0.193
Insomnia	35.76 (35.29)	44.79 (37.72)	-2.77	0.006
Loss of Appetite	20.83 (27.04)	28.47 (33.50)	-2.35	0.021
Constipation	25.69 (32.97)	23.26 (31.76)	0.76	0.450
Diarrhea	11.81 (23.18)	17.01 (27.36)	-1.52	0.132
Financial Difficulty	42.71 (38.30)	44.79 (38.94)	-0.75	0.456
<i>Functional Health</i>	69.81 (20.61)	64.70 (23.72)	3.28	0.001
Physical Function	65.00 (27.73)	58.61 (27.65)	3.61	0.000
Role Function	77.08 (30.99)	71.87 (33.88)	1.87	0.064
Emotional Function	71.27 (22.09)	67.62 (27.65)	1.62	0.107
Cognitive Function	76.04 (24.04)	74.31 (28.60)	0.91	0.364
Social Function	65.45 (32.74)	57.29 (36.58)	2.59	0.011
<i>General Health Function</i>	62.67 (21.15)	60.33 (22.81)	1.06	0.290
<i>Anxiety</i>	6.49 (4.06)	6.32 (5.00)	0.41	0.682
<i>Depression</i>	7.01 (4.49)	7.08 (5.37)	-0.18	0.861

To positively impact patient outcomes, it is important for oncology nurses to create individualized holistic care programs for patients receiving radiotherapy [29,30].

A study conducted on male patients receiving curative radiotherapy for prostate cancer showed that a nurse-led group intervention had relative benefits in reducing depression symptoms and procedural concerns. In this study, moderate reductions were observed in depressive symptoms and procedural concerns for the group that received individual consultations [31], which means that nurses should devise plans to develop such programs to improve patient well-being and quality of life.

Following radiotherapy, there was a significant decrease in the mean scores of functional health and physical function subdimensions, while there was a significant increase in the mean scores of symptom subdimensions, particularly for symptoms like fatigue, nausea-vomiting, and insomnia. This decline in quality of life is associated with the disease and the

response to treatment in cancer patients, which may adversely affect survival rates [32,33]. In our study, a significant number of cancer patients reported symptoms of anorexia, nausea-vomiting, fatigue, and insomnia. The study results indicate that the main factors contributing to these symptoms were receiving radiation therapy to the chest (47.9%) or head and neck (22.9%) and having a history of chemotherapy (56.3%). In addition, 37.5% of patients had breast cancer, and a previous study reported that 31% of breast cancer patients undergoing radiotherapy had Grade 2 esophagitis, which adversely affected their nutrition and caused anorexia [34]. The type of cancer, the area treated with radiotherapy, and the associated symptoms are important determinants of the quality of life in cancer patients. Therefore, a comprehensive individualized care plan should be devised for each patient [17, 34-36].

The quality of life in various subdimensions prior to radiotherapy was affected by different factors such as

**Table 3.** Regression Results for QoL Scale by Subdimensions Before Radiotherapy

Variable	Physical Function		Social Function		Emotional Function		Role Function	
	Beta	p	Beta	p	Beta	p	Beta	p
Age	-0.592	0.020	0.125	0.688	0.184	0.303	-0.258	0.397
Gender	8.648	0.114	-0.740	0.912	4.095	0.293	6.848	0.301
Marital Status	-0.373	0.949	15.695	0.036	2.469	0.560	2.668	0.711
Employment Status	1.398	0.808	-1.744	0.8084	-0.932	0.821	3.683	0.599
Metastasis	-21.428	0.000	-11.487	0.0904	-5.735	0.139	-25.392	.0002
Chemotherapy	11.900	0.045	16.308	0.028	-0.054	0.989	9.207	0.199
Surgery	-4.364	0.477	6.278	0.412	-4.061	0.355	-4.847	0.516
Immunotherapy	0.633	0.920	1.205	0.878	-0.637	0.887	1.055	0.890
Hormonotherapy	4.709	0.464	-0.088	0.991	4.686	0.309	7.499	0.339
Prior treatment	6.610	0.457	15.737	0.158	3.000	0.636	3.275	0.762
Concomitant Disease	-6.008	0.221	3.480	0.568	0.468	0.893	-5.538	0.352
Anxiety about receiving radiotherapy	-1.459	0.631	1.052	0.781	0.775	0.721	0.882	0.811
Anxiety before RT	0.189	0.790	-1.862	0.038	-3.067	<.0001	0.470	0.587
Depression before RT	-2.367	0.000	-2.523	0.002	-0.975	0.038	-2.762	.0008
Adjusted R2	0.404		0.335		0.520		0.294	

**Table 4.** Regression Results of QoL Scale by Subdimensions After Radiotherapy

Variable	Physical Function		Social Function		Emotional Function		Role Function	
	Beta	p	Beta	p	Beta	p	Beta	p
Age	-0.407	0.087	-0.202	0.552	0.194	0.295	0.077	0.798
Gender	0.820	0.878	-5.622	0.467	-7.607	0.071	-7.206	0.293
Marital status	-0.868	0.875	11.769	0.144	-8.016	0.068	5.414	0.446
Employment status	-2.521	0.643	1.354	0.863	2.157	0.612	-4.355	0.531
Metastasis	-14.055	0.007	-16.19	0.031	-1.980	0.623	-15.097	0.024
Chemotherapy	6.270	0.261	2.734	0.733	-1.431	.0742	10.579	0.139
Surgery	0.867	0.880	-1.198	0.885	-5.300	0.242	-3.058	0.678
Immunotherapy	3.467	0.563	5.378	0.533	2.811	0.548	6.511	0.395
Hormonotherapy	-2.180	0.730	-0.638	0.944	-1.289	0.794	0.973	0.904
Prior treatment	0.791	0.925	-2.621	0.829	-5.044	0.445	14.105	0.193
Concomitant Disease	-3.436	0.470	6.212	0.365	-7.003	0.062	-9.457	0.122
Anxiety after RT	-0.505	0.491	-1.502	0.157	-4.257	<.0001	-0.201	0.830
Depression after RT	-2.491	0.0003	-2.738	0.004	-0.371	0.472	-3.231	0.0002
Adjusted R2	0.462		0.361		0.671		0.415	

patients' age, marital status, chemotherapy, anxiety, and depression levels. The study observed that anxiety levels of patients were linked to the social and emotional function subdimensions, while depression levels affected all QoL subdimensions. According to a previous study on head and neck cancer patients, the pre-radiotherapy anxiety rate was 23.3%, and the depression rate was 28.3%, and the mean score of the emotional sub-dimension of

quality of life was higher than the mean score obtained after radiotherapy [1].

The difference between our results and the findings of this previous study could be attributed to the inclusion of all patients diagnosed with cancer in the sample group, cultural differences, and the high rate of patients diagnosed with breast cancer in our study. The overall differences in quality of life physical function, social function and emotional function subdimensions after radiotherapy were explained by

the presence of metastases, anxiety and depression. Previous studies have reported that increasing levels of anxiety and depression can reduce the quality of life in cancer patients, particularly in the elderly [4,34]. While similar studies have examined this issue in general cancer populations, our study focused specifically on cancer patients undergoing radiotherapy. We found that middle-aged patients, patients with metastatic cancer, and those who felt lonely during radiotherapy were more likely to experience anxiety, depression, and a deterioration in quality of life. It is essential to support and monitor these patients during the radiotherapy process, and oncology nurses should provide individualized care to improve patient outcomes. One limitation of our study is the lack of interim monitoring of cancer patients during radiotherapy. However, the strength of our study is that we used the same sample to evaluate patients before and after radiotherapy.

#### 4. Conclusion

The findings of this study highlight the significant impact of age, chemotherapy, presence of metastasis, anxiety, and depression on the quality of life of cancer patients undergoing radiotherapy. As a result, it is crucial for oncology nurses to closely monitor and evaluate the psychological well-being of these patients and provide tailored care that addresses their unique needs. By adopting a patient-centered approach, healthcare professionals can help improve the overall quality of life of cancer patients and enhance their treatment outcomes.

#### 5. Acknowledgement and Disclosures

The authors declare no conflicts of interest.

There was no external financial support for this research project.

The authors would like to thank Professor Mehmet Ziya Fırat for his help in statistical analysis.

#### References

1. Nikoloudi, M, Lymvaivos, I, Zygogianni, A, Parpa, E, Strikou, D.A, Tsilika, E, et al., Quality of life, anxiety, and depression in the head-and-neck cancer patients, undergoing intensity-modulated radiotherapy treatment, *Indian Journal of Palliative Care*, 2020,26(1),54.
2. Holtzman, A.L, Pereira, D.B, Yeung, A.R, Implementation of depression and anxiety screening in patients undergoing radiotherapy, *BMJ Open Quality*, 2018,7(2), e000034.
3. Firouzbakht, M, Hajian-Tilaki, K, Moslemi, D, Analysis of quality of life in breast cancer survivors using structural equation modelling: the role of spirituality, social support and psychological well-being, *International Health*, 2020,12(4), 354-363.
4. Subramaniam, S, Kong, Y.C, Chinna, K, Kimman, M, Ho, Y.Z, Saat, N., et al., Health-related quality of life and psychological distress among cancer survivors in a middle-income country, *Psycho-oncology*, 2018,27(9),2172-2179.
5. Williams, P.A, Cao, S, Yang, D, Jennelle, R.L, Patient-reported outcomes of the relative severity of side effects from cancer radiotherapy, *Supportive Care Cancer*, 2020,28(1),309-316.
6. Yan, X, Chen, X, Li, M, Zhang, P, Prevalence and risk factors of anxiety and depression in Chinese patients with lung cancer

- : a cross-sectional study, *Cancer Management and Research*, 2019,11,4347.
7. Miller, J., & Scherbak, C, Radiation Therapy: Understanding the patient experience, *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 2021, 25(6).
8. Kousoulou, M., Suhonen, R., & Charalambous, A, Associations of individualized nursing care and quality oncology nursing care in patients diagnosed with cancer, *European Journal of Oncology Nursing*, 2019, 41, 33-40.
9. Zeppegno, P, Krengli, M, Ferrante, D, Bagnati, M, Burgio, V., Farruggio, S, et al., Psychotherapy with music intervention improves anxiety, depression and the redox status in breast cancer patients undergoing radiotherapy: a randomized controlled clinical trial, *Cancers*, 2021,13(8),1752.
10. Rutkowski, J, Szymanik, M, Blok, M, Kozaka, J., Zaucha, R, Prospective evaluation of anxiety, depression and quality of life in medically inoperable early stage non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic ablative radiotherapy, *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, 2017,22(3),217-222.
11. Annunziata, M.A, Muzzatti, B, Bidoli, E, Flaiban, C, Bomben, F, Piccinin, M, et al., Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) accuracy in cancer patients, *Supportive Care Cancer*, 2020, 28(8), 3921-3926.
12. Şirin, T, Göksel, F, Investigation of the spiritual care effects on anxiety, depression, psychological distress and spiritual levels of Turkish Muslim radiotherapy patients, *Journal of Religion and Health*, 2021,60(4),2484-2502.
13. Fernandes, D.T, Prado-Ribeiro, A.C, Markman, R.L, Morais, K, Moutinho, K, Tonaki, J.O, et al., The impact of an educational video about radiotherapy and its toxicities in head and neck cancer patients. Evaluation of patients' understanding, anxiety, depression, and quality of life, *Oral Oncology*, 2020, 106,104712.
14. Oh, P. J., & Cho, J. R, Changes in fatigue, psychological distress, and quality of life after chemotherapy in women with breast cancer: a prospective study, *Cancer Nursing*, 2020, 43(1), 54-60.
15. Li, J., & Liu, X, Incremental patient care program decreases anxiety, reduces depression and improves the quality of life in patients with colorectal cancer receiving adjuvant chemotherapy, *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2019,18(4), 2789-2798.
16. Cohen, J, Statistical power analysis, *Current Directions in Psychological Sciences*, 1992,1,98-101.
17. Hauth, F, De-Colle, C, Weidner, N, Heinrich, V, Zips, D, Gani, C, Quality of life and fatigue before and after radiotherapy in breast cancer patients, *Strahlentherapie und Onkologie*, 2021,197(4),281-287.
18. De Ruyscher, D, Niedermann, G, Burnet, N.G, Siva, S, Lee, A.W.M, Hegi-Johnson, F.H, Radiotherapy toxicity, *Nature Reviews Disease Primers*, 2019,5(1),1-20.
19. Jitender, S, Mahajan, R, Rathore, V, Choudhary, R, Quality of life of cancer patients, *Journal of Experimental Therapeutics & Oncology*, 2017,12(3).
20. Zigmond, A.S, Snaith, R.P, The hospital anxiety and depression scale, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1983, 67(6),361-370.
21. Akel, R, El Darsa, H, Anouti, B, Mukherji, D, Temraz, S, Raslan, R, et al, Anxiety, depression and quality of life in breast cancer patients in the levant, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2017,18(10),2809.
22. Aydemir, Ö, Guvenir, T, Kuey, L, Kültür, S, Validity and reliability of Turkish version of hospital anxiety and depression scale, *Türk Psikiyatri Dergisi*, 1997,8(4),280-7.
23. Aaronson, N.K, Ahmedzai, S, Bergman, B, Bullinger, M, Cull, A, Duez, N.J, et al., The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of life instrument for use in international clinical trials in oncology, *Journal of the National Cancer Institute*, 1993,85(5),365-376.
24. Guzelant, A, Goksel, T, Ozkok, S, Tasbakan, S, Aysan, T, Bottomley, A, The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: an examination into the cultural validity and reliability of the Turkish version of the EORTC QLQ-C30, *European Journal of Cancer Care*, 2004,13(2),135-144.

25. Olausson, K, Sharp, L, Fransson, P, Nyholm, T, Zackrisson, B, Östlund, U, What matters to you? Free-text comments in a questionnaire from patients undergoing radiotherapy, *Technical Innovations & Patient Support in Radiation Oncology*, 2020,13,11-16.
26. Mohan, G, TP AH, AJ, J, K.M, S.D, Narayanasamy, A, Vellingiri, B, Recent advances in radiotherapy and its associated side effects in cancer—a review, *The Journal of Basic and Applied Zoology*, 2019,80(1),1-10.
27. Chow, S, Wan, B.A, Pidduck, W, Zhang, L, Deangelis, D, Chan, S, et al., Symptom clusters in patients with breast cancer receiving radiation therapy, *European Journal of Oncology Nursing*, 2019,42,14-20.
28. O'steen, L, Lockney, N.A, Morris, C.G, Mallard, V.J, Pereira, D, Amdur, R.J, A prospective randomized trial of the influence of music on anxiety in patients starting radiation therapy for cancer, *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2021,109(3),670-674.
29. Arscott, W. T, Emmett, J, Ghiam, A. F, Jones, J. A, Palliative radiotherapy: Inpatients, outpatients, and the changing role of supportive care in radiation oncology, *Hematology/Oncology Clinics*, 2020, 34(1), 253-277.
30. Murray, S.A, Cavers, D, Carduff, E, Moine, S, Palliative radiotherapy and holistic palliative care together, *BMJ*, 2018,821,29572337.
31. Schofield, P., Gough, K., Lotfi-Jam, K., Bergin, R., Ugalde, A., Dudgeon, P., et al., Nurse-led group consultation intervention reduces depressive symptoms in men with localised prostate cancer: a cluster randomised controlled trial. *BMC Cancer*, 2016, 16(1), 1-12.
32. Sung, H, Ferlay, J, Siegel, R.L, Laversanne, M, Soerjomataram, I, Jemal, A, Bray, F, Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2021,71(3),209-249.
33. Shapiro, C.L, Cancer Survivorship, *New England Journal of Medicine*, 2018,379,25.
34. West, K, Schneider, M, Wright, C, Beldham-Collins, R, Coburn, N, Tiver, K, GebSKI, V, Stuart, K.E, Radiation-induced oesophagitis in breast cancer: Factors influencing onset and severity for patients receiving supraclavicular nodal irradiation. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, 2020,64(1),113-119.
35. Ge, X, Liao, Z, Yuan J, Mao, D, Li, Y, Yu, E, Wang, X, Ding, Z. Radiotherapy-related quality of life in patients with head and neck cancers: a meta-analysis, *Supportive Care in Cancer*, 2020,28(6), 2701-2712.
36. Bektas, D.K, Demir, S, Anxiety, depression levels and quality of life in patients with gastrointestinal cancer in Turkey, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2016,17(2),723-731.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2023, 10 (2): 112-118.

## Düşük Doğum Ağırlıklı Prematüre Bebeklerin Annelerinde Maternal Bağlanma ve Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi

### Investigation of Maternal Attachment and Affecting Factors in Mothers of Low Birth Weight Premature Infants

Sümevra Topal<sup>1</sup>, Sinem Yalınzoğlu Çaka<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölüm, Kahramanmaraş, Türkiye.

<sup>2</sup> Kocaeli Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölüm, Kocaeli, Türkiye.

e-mail: sumeyra.topal@istiklal.edu.tr, sinemyalinzoglu@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6316-4043

ORCID: 0000-0002-1572-7013

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Sinem Yalınzoğlu Çaka

Gönderim Tarihi / Received:29.01.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 18.03.2023

DOI: 10.34087/cbusbed.1243962

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Bu çalışmanın amacı prematüre bebeğe sahip annelerde anne bebek bağlanma düzeyi ve etkileyen faktörleri belirlemektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Tanımlayıcı ve analitik tipte gerçekleştirilen bu araştırma bir üniversite hastanesinin Yenidoğan polikliniğine gelen prematüre bebeğe sahip 218 anne ile gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın verileri “Veri Toplama Formu”, “Maternal Bağlanma Ölçeği” kullanılarak yüz yüze veri toplama yöntemi ile toplanmıştır.

**Bulgular:** Araştırmaya katılan annelerin anne yaşı ve algılanan ekonomik düzey ile Maternal Bağlanma Ölçeği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Bebeğin doğum şekli ve beslenme şekli ile Maternal Bağlanma Ölçeği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Bebeklerin gestasyon haftaları ile Maternal Bağlanma Ölçeği arasında pozitif yönde ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi’nde yatış süreleri ile negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Yenidoğanların gestasyon haftası arttıkça ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi’nde yatış süreleri azaldıkça maternal bağlanmanın pozitif yönde arttığı görülmüştür. Güvenli bir bağlanmanın sağlanması için annenin bebeğini en kısa sürede görmesi ve sık sık ziyaret etmesi gerekir. Hemşire ve ebeler tarafından annenin bebeğini kucağına alması, emzirmesi ve bakımına katılması desteklenmeli ve teşvik edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Hemşirelik Bakımı, Maternal Bağlanma, Prematüre Bebek.

#### Abstract

**Objective:** The aim of this study is to determine mother-infant attachment of mothers with premature infants and the factors affecting attachment.

**Materials and Methods:** This descriptive and analytical study was conducted with 218 mothers with premature infants who came to the neonatal outpatient clinic of a university hospital. The data of the study were collected by face-to-face data collection method using “Data Collection Form” and “Maternal Attachment Scale”.

**Results:** A statistically significant difference was found between maternal age and perceived economic level of mothers participating in the study and Maternal Attachment Scale ( $p<0.05$ ). A statistically significant difference was found between the delivery type and feeding style of the baby and Maternal Attachment Scale ( $p<0.05$ ). It was determined that there was a positive correlation between the gestational weeks of the babies and Maternal Attachment Scale, and a negative correlation with the length of stay in the Neonatal Intensive Care Unit ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** It was observed that maternal attachment increased positively as the gestational week of the newborns and the length of stay in the Neonatal Intensive Care Unit decreased. In order to ensure a secure attachment, the



mother should see her baby as soon as possible and visit it frequently. Nurses and midwives should support and encourage mothers to hold their babies, breastfeed and participate in their care.

**Key words:** Maternal Attachment, Nursing Care, Premature Infant.

## 1. Giriş

Gebelik, doğum ve anne olmak, bir kadının yaşamındaki en özel deneyimlerden birisidir. Gebe kadınlar ve aileleri, genellikle bebeğinin sağlıklı doğacağı ile ilgili umut ve beklentilere sahiptir. Ancak hamilelik sırasında prematüre bir bebeğin doğumu gibi beklenmedik sorunlar anneler için stresli olabilir [1]. Prematüre doğum, gebeliğin 37. haftasından önce meydana gelen doğum eylemi olarak tanımlanır [2]. Erken dünyaya gelen bir bebeğin Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne (YYBÜ) yatırılması, anne ve babanın günlük rutinlerinde değişikliklere yol açabilir ve yeni rollere uyum sağlamasını gerektirdiği için aile dinamiklerini olumsuz etkileyebilmektedir [1]. Annenin refahı, gebe kaldığı andan itibaren çocuk gelişiminin uygun şekilde organize edilmesinin birincil koşuludur. YYBÜ'de tedavi gören prematüre bir bebeğe sahip olan annelerin yaşadıkları zorlukları inceleyen çalışmalarda, annelerin yaşadıkları stresin hem kendileri hem de bebekleri için kendini/ başkalarını suçlama ve bebekleri ile yeterli düzeyde bağ kuramama gibi bazı olumsuz sonuçlara neden olduğu belirtilmektedir [3, 4]. Anneler, erken doğumun beklenmeyen bir durum olması ve anne-bebek ayrılığının uzun sürmesi nedeniyle psikolojik olarak hazırlıksız olabilir [5-7]. Annelerin, prematüre doğumu ve ardından bebeklerinden ayrılmayı travmatik olarak tanımladıkları, kendilerini çaresiz, kafası karışık ve ilgisiz hissettikleri saptanmıştır [3, 8].

Bağlanma kuramını ilk defa öne süren Bowlby, bağlanma kelimesini iki kişi arasındaki güçlü bir bağ olarak tanımlamıştır [9]. Maternal bağlanma, anneyle bebek arasında bulunan tatmin edici ve her iki tarafa da zevk veren bir etkileşim sayesinde oluşan süreçtir [9-11]. Bağlanma, çocuğun bakım veren kişiyle yakınlık arayışı ile kendini gösteren, tutarlılığı ve sürekliliği olan duygusal bir bağ olarak tanımlanmaktadır. Anne-bebek etkileşiminin kalitesi, bebeğin daha sonraki sosyo-duygusal, davranışsal ve bilişsel gelişimini kolaylaştırır ve hatta çocuğun fiziksel sağlığı ile de ilişkilidir [12, 13]. Bu süreç zaman içerisinde gelişir, özel, benzersiz bir ilişkiye dönüşür. Bebeğin dış dünya ile ilişkilerinin kurulmasında ve psikolojik gelişimin sağlanmasında temel oluşturur. İlk temel ilişkide ortaya çıkan yetersizlikler ya da aksamalar bağlanmayı olumsuz yönde etkileyebilmektedir [14, 15]. Yenidoğan dönemindeki bir bebeğin herhangi bir nedenle anne ile etkileşim sürecinin engellenmesi, bebeğin anneden erken ayrılması, bebeğin kırılğan olarak algılanması ve bebeğin güvenliği için korku duyulması, anne ile bebek arasında doyum sağlayıcı ilişkinin gelişmesine engel olabilmekte ve anne-bebek bağlanma sürecini zorlaştırabilmektedir [12].

Şayet güvenli bir bağlanma sağlanamazsa, bebek büyüyüp geliştikçe fiziksel, zihinsel, emosyonel, sosyal ve dil gelişimi açısından yaşatlarına kıyasla geri kalabilmektedir [10]. Doğum öncesinde başlayan ve sonrasında devam eden bağlanmanın sağlıklı bir şekilde kurulması için sağlık personellerine önemli görevler düşmektedir. Sonuç olarak, bu çalışma prematüre bebeğe sahip annelerde anne bebek bağlanma düzeyinin ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir.

*Araştırma soruları:*

1. Düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeğe sahip annelerin sosyodemografik özellikleri nelerdir?
2. Düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeğe sahip annelerin maternal bağlanma düzeyi nedir?
3. Düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeğe sahip annelerin sosyodemografik özellikleri ile maternal bağlanma düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki var mıdır?

## 2. Materyal ve Metot

### 2.1. Araştırmanın Tasarımı

Araştırma tanımlayıcı ve analitik tipte bir çalışmadır.

### 2.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Araştırma, Aralık 2022-Ocak 2023 tarihleri arasında, Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'ndeki Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki Yenidoğan polikliniğine gelen prematüre bebeklerin anneleri ile gerçekleştirilmiştir.

### 2.3. Çalışmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'ndeki Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki Yenidoğan polikliniklerine gelen prematüre bebeklerin annelerinin tamamı oluşturmaktadır. Örneklem büyüklüğü evrendeki eleman sayısı bilinmiyorsa ve olayın ortalaması incelenecek ise  $n = t\sigma^2/d^2$  formülü ile hesaplanmıştır. Formüldeki t değeri %95 güven aralığında 1.96 olarak kabul edilmiş,  $\sigma = 7.032$  önceki çalışmanın standart sapması [16] ve  $d = 1$  olduğunda örneklem büyüklüğü en az 190 olarak belirlenmiştir. Olası vaka kayıpları göz önüne alınarak araştırma ilgili tarihlerde hastaneye gelen ve örnekleme dahil edilme kriterlerine uyan 218 anne ile gerçekleştirilmiştir.

*Dahil Edilme Kriterleri;* (a) Doğum ağırlığı 1500-2500 gr aralığında ve doğumda gestasyon haftası <37 olan, (b) En az bir ay YYBÜ'de tedavi görmüş, (c) En az 1 aydır annesinin yanında olan, (d) 18 yaş ve üzeri olan, (e) okuma yazma bilen ve araştırmaya katılmaya gönüllü olan anneler dahil edilmiştir.

### 2.4. Araştırmanın Etik Boyutu

Araştırma yapılmadan önce Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (Karar No: KÜ GOKAEK-2023/02.18) ve ilgili üniversite yönetiminden gerekli kurum izini alınmıştır. Katılımcılara çalışmanın amacına, verilerin nerede/

nasıl kullanılacağına ve cevapların gizliliğine dair bilgilendirme yapıldıktan sonra yazılı onamları alınmış ve araştırmaya katılmayı kabul eden anneler örnekleme dahil edilmiştir.

### 2.5. Verilerin Toplanma Araçları

Araştırmada veriler, araştırmacılar tarafından hazırlanan ve 21 sorudan oluşan Soru Formu ile Maternal Bağlanma Ölçeği kullanılarak toplanmıştır. Katılımcılara araştırmacılar tarafından veri toplama formları verilmiş ve doldurmaları istenmiştir. Veri toplama işlemi yaklaşık 15 dakika sürmüştür.

**2.5.1. Soru Formu:** Bu bölümde araştırmacılar tarafından literatür doğrultusunda geliştirilen ve katılımcıların sosyo-demografik özelliklerini içeren 21 soru yer almaktadır. Bu sorular; yaş, eğitim durumu, çalışma durumu, ekonomik düzey vb. ile ilgili sorulardan oluşmaktadır.

**2.5.2. Maternal Bağlanma Ölçeği (MBÖ):** Anne ile bebek arasındaki bağın düzeyini belirlemek amacı ile Muller (1994) tarafından geliştirilen, Kavlak ve Şirin tarafından 2009 yılında Türkçe 'ye uyarlanan Maternal Bağlanma Ölçeği'nde (MBÖ) bireylerin duygularını anlatmada kullanabilecekleri 26 ifade bulunmaktadır. Annelerin bebeklerine karşı hissettikleri duyguların şiddetine göre ifadeler; "Her Zaman = 4 puan, Sık Sık =3 puan, Bazen = 2 puan ve Hiçbir Zaman = 1 puan" olarak hesaplanmıştır. Bütün maddelerin toplamından genel bir puan elde edilmiştir. Yüksek puan maternal bağlanmanın yüksek olduğunu göstermektedir. Muller (1994)

MBÖ'nün güvenilirlik katsayısını (Cronbach alpha) 0.85 olarak bildirmiştir. Türkçe'ye uyarlanan MBÖ'nün güvenilirlik katsayısı ise 1 aylık bebeği olan annelerde 0.77, 4 aylık bebeği olan annelerde 0.82 olarak saptanmıştır [10]. Bu çalışmada Cronbach alpha değeri 0.98 olarak bulunmuştur.

### 2.6. Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan 218 katılımcının verileri bilgisayar ortamında IBM SPSS 23 programına aktararak değerlendirilmiştir. Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri, sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler için ise frekans (n, %), kullanılarak analiz edilmiştir. Normal dağılıma uymayan iki gruplu süresiz değişkenler arasındaki farkı incelemek için Mann-Whitney U testi kullanılırken, ikiden fazla gruplarda aradaki farkın incelenmesinde Kruskal Wallis testinden yararlanılmıştır. Ayrıca ölçek güvenilirlikleri için Cronbach's Alpha değerinden yararlanılmış ve anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0.05$  alınmıştır.

## 3. Bulgular ve Tartışma

### 3.1. Bulgular

Tablo 1 incelendiğinde annelerin %23.4'ünün 18-25 yaş aralığında, %13.8'inin köyde yaşadığı, %51.4'ünün ilköğretim mezunu olduğu, %58.3'ünün gelirini giderine denk olarak ifade ettiği ve %87,6'sının çekirdek aile yapısında olduğu saptanmıştır.

**Tablo 1.** Annelere ait sosyodemografik değişkenler ile maternal bağlanma ölçeği arasındaki farkın gruplara göre karşılaştırılması (n: 218)

Değişkenler	n	%	MBÖ Ort±SS	test	p	
Anne Yaşı	18-25 (1)	51	23,4	59,56±20,42	KW: 8,383	,015 <sup>*a,b</sup>
	26-35 (2)	103	47,2	60,19±22,83		
	36 ve üzeri (3)	64	29,4	68,89±19,31		
İkamet Yeri	Köy (1)	30	13,8	65,33±25,08	KW: 3,951	,139
	İlçe(2)	111	50,9	65,03±22,79		
	İl(3)	77	35,3	58,02±17,49		
Eğitim Düzeyi	İlkokul(1)	112	51,4	63,66±22,38	KW: 5,010	,171
	Ortaokul(2)	43	19,7	65,41±19,71		
	Lise(3)	42	19,3	62,02±22,47		
	Üniversite (4)	21	9,6	52,28±17,00		
Algılanan Ekonomik Düzey	Gelirim giderimden az (1)	70	32,1	49,77±16,91	KW: 54,091	,000 <sup>***a,b</sup>
	Gelirim giderime denk(2)	127	58,3	71,78±20,12		
	Gelirim giderimden fazla(3)	21	9,6	49,80±15,36		
Aile Tipi	Çekirdek Aile(1)	191	87,6	63,51±21,80	Z: -1,682	,092
	Geniş Aile(2)	27	12,4	56,14±19,14		
Çalışma Durumu	Çalışıyor(1)	48	22,0	60,83±18,82	Z: -,569	,569
	Ev Hanımı(2)	170	78,0	63,10±22,33		
Gebeliğin planlı olma durumu	Evet(1)	83	38,1	64,59±24,22	Z: -,832	,406
	Hayır(2)	135	61,9	61,37±19,79		
Evlilik Süresi	1 yıl ve altı(1)	50	22,9	59,78±22,97	KW: 2,217	,330
	2-4 yıl(2)	87	39,9	61,72±20,19		
	5 yıl ve üzeri(3)	81	37,2	65,28±22,12		
Yaşayan Çocuk Sayısı	İlk çocuk(1)	47	21,6	63,78±25,26	Z: -,165	,869
	2 ve üzeri (2)	171	78,4	62,27±20,53		
Annenin bebeğini ilk görme zamanı	1.gün(1)	57	26,1	60,57±24,74	KW: 1,147	,284
	2-3gün(2)	81	37,2	64,79±21,38		
	4 gün ve üzeri(3)	80	36,7	61,82±19,35		

Z: Mann-Whitney U test; KW: Kruskal Wallis Test; a: 2-3; b: 1-2; \* $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.001$

Annelerin %61.9'unun gebeliğinin plansız olduğu, %21.6'sının yaşayan ilk çocuğu olduğu ve %73.9'unun bebeğini ilk gün göremediği saptanmıştır.

Araştırmaya katılan annelerin ikamet yerleri, eğitim düzeyleri, çalışma durumları, gebeliğin planlı olma durumu, evlilik süresi, yaşayan çocuk sayısı ve bebeğini ilk görme zamanı ile MBÖ arasında anlamlı bir fark gözlemlenmez iken ( $p>0.05$ ), anne yaşı ve algılanan ekonomik düzey ile MBÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Buna göre yaşı 36 ve üzeri olanların ve algılanan ekonomik düzeyi gelirim giderine denk olarak ifade edenlerin diğer gruplara göre MBÖ puan ortalamaları anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Tablo 2 incelendiğinde bebeklerin %79.8'inin sezaryen ile doğduğu, %56'sının erkek cinsiyette olduğu, %18.3'ünün aşırı düşük doğum ağırlığında olduğu ve %8.3'ünün sadece anne sütü ile beslendiği saptanmıştır. Araştırmaya katılan bebeklerin cinsiyeti, doğum kilosu ve prematüre derecesi ile

MBÖ arasında anlamlı bir fark gözlemlenmez iken ( $p>0.05$ ), bebeğin doğum şekli ve beslenme şekli ile MBÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Buna göre normal doğum ile doğan ve sadece formül mama ile beslenen bebeklerin gruplara göre MBÖ puan ortalamaları anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Bu sürecin başarılı bir şekilde sürdürülebilmesine birçok faktör etki etmektedir. Bu çalışma, prematüre bebeğe sahip annelerde anne bebek bağlanması amacının ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Anne bebek bağlanmasını etkileyen faktörlerin değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde, farklı faktörler ve sonuçlar olduğu görülmektedir [17, 18, 19, 20]. Özyurt ve arkadaşları yaptıkları çalışmada anne yaşı, eğitim düzeyi ve çalışma durumundan bağlanmanın etkilemediği ancak gebelik haftası ve doğum ağırlığı arttıkça ve hastanede kalma süresi azaldıkça bu bağın olumlu yönde etkilendiği belirtilmektedir [17].

**Tablo 2.** Bebeklere ait değişkenler ile MBÖ arasındaki farkın gruplara göre karşılaştırılması (n: 218)

Özellikler		n	%	MBÖ Ort±SS	test	p
Doğum Şekli	Normal doğum	44	20,2	69,72±22,95	Z: -2,091	,036*
	Sezaryen doğum	174	79,8	60,79±20,91		
Cinsiyet	Kız	96	44,0	62,57±22,29	Z: -,145	,885
	Erkek	122	56,0	62,62±21,11		
Bebeğin doğum kilosu	Aşırı düşük doğum ağırlığı (455-1000gr)	40	18,3	61,02±23,21	KW: 1,371	,504
	Çok düşük doğum ağırlığı (1001-1500gr)	114	52,3	63,75±19,19		
	Düşük doğum ağırlığı (1501-2500 gr)	64	29,4	61,53±24,62		
Prematüre derecesi	Aşırı erken preterm (24-27 hafta)	139	63,8	61,10±20,03	KW: 4,515	,105
	Erken preterm (28-31 hafta)	65	29,8	62,96±22,14		
	Orta - geç preterm (32-37 hafta)	14	6,4	75,71±29,94		
Beslenme Şekli	Sadece anne sütü	18	8,3	53,83±23,93	KW: 12,832	,002**a,b
	Formül mama	116	53,2	67,37±20,85		
	Anne sütü ve formül mama birlikte	84	38,5	57,89±20,68		

Z: Mann-Whitney U test; KW: Kruskal Wallis Test; a: 2-3; b: 1-2; \* $p<0.05$ ; \*\*  $p<0.001$   
r: Pearson korelasyon analizi \* $p<0.05$  \*\*  $p<0.001$

Kurt ve arkadaşlarının çalışmasında ise anne yaşı ve çocuk sayısı bağlanma üzerinde herhangi bir etkiye sahip değil iken annenin eğitim düzeyi, istihdamı, doğum şekli, aile tipi ve bebeğin cinsiyetinin maternal bağlanma üzerinde anlamlı etkisi olduğu görülmüştür [18]. Anne yaşı, gebeliğin sağlıklı bir şekilde sonuçlanması için önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmanın sonuçlarına bakıldığında da yaşı 36 ve üzeri olanların ve algılanan ekonomik düzeyi orta seviyede olanların diğer gruplara göre MBÖ puan ortalamaları anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum çalışmanın yapıldığı bölgede ailelerin ekonomik durumu ve kadınların çocuk sahibi olma yaşı ile ilişkili olabilir. Ülkemizde yapılan maternal bağlanma ile ilgili çalışmalarda, annelerin genç yaşının ve düşük sosyo-ekonomik koşullarının maternal bağlanmayı olumsuz etkilediğini ve planlı gebelik yaşayan kadınların planlanmamış gebeliğe göre anne-fetus bağlanmasının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu görmekteyiz [21, 22]. Eğitim durumu ve maternal bağlanma arasındaki ilişki araştırıldığında, literatürde de çalışmamıza benzer şekilde eğitim düzeyinin maternal bağlanmayı etkilemediği görülmektedir [20, 23]. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında planlı gebeliğin, maternal fetal bağlanma üzerinde düşük bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir [24]. Bir başka çalışmada ise maternal bağlanma ile gebeliğin planlanması arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır [19]. Yılmaz ve Beji'nin (2010) yaptıkları çalışmada gebelik sayısı azaldıkça kadınların bebeklerine bağlanma seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir [22]. Ayvaz ve ark.'nın (2006) yaptığı çalışmada da annelerin başka çocuğa sahip olma durumunun, maternal bağlanmayı etkilemediği saptanmıştır. Çocuk sayısı arttıkça annenin zamanı ve enerjisi bölünebilir ve bebeği ile geçirdiği zaman başka çocuğu olmayan annelere göre daha kısıtlı hale gelebilir [25]. Bizim çalışmamızda ise prematüre bebekler en az bir ay YYBÜ'nde kalmakta ve aslında bebeğin aktif emzirme ve bakım gibi anneye en çok ihtiyaç duyduğu bir zaman aralığı olan yenidoğan dönemini klinikte tamamlamasından dolayı başka çocuk varlığı maternal bağlanmayı etkilememiş olabilir. Diğer araştırma verileri ile karşılaştırdığımızda bizim çalışmamızda annelerin özellikleri ile maternal bağlanma arasındaki sonuçlar literatür ile uyumludur.

Annenin bebeğinden ayrılması, sezaryen doğum şekli, istenmeyen gebelik, zor gebelik ve doğum

**Tablo 3.** Bebeklerin gestasyon haftaları ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde kalış süreleri ile maternal bağlanma arasındaki ilişkinin incelenmesi

Özellikler	MBÖ		
	Ort± SS	r	p
Bebeğin Gestasyon Haftası	29,10±2,56	,136	,044*
Bebeğin YYBÜ'nde Yatış Süresi	79,48±19,00	-,188	,005**

MBÖ: Maternal Bağlanma Ölçeği

bağlanma sürecini olumsuz etkilerken, planlanmış gebelik, istenen cinsiyetten bebek, doğuma hazırlık ve iyi beslenme bağlanma sürecini olumlu etkileyen faktörler arasında yer almaktadır [14, 18, 20]. Bu araştırmanın bebek ile ilişkili sonuçlarından olan doğum ve beslenme şekli ile MBÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır. Buna göre prematüre olmasına rağmen normal doğum ile doğan ve sadece formül mama ile beslenen bebeklerin gruplara göre MBÖ puan ortalamaları anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 2). Kurt ve arkadaşları doğum şeklinin maternal bağlanma üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olduğunu bulmuştur [18]. Erken doğum sonu dönem, anne ile bebeği arasındaki yakın ilişki için kritik ve hassas bir dönemdir, bebeğin doğum şekline ve doğar doğmaz anneden ayrılmasından etkilenebilir [10, 26-28]. Lai ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sezaryenle doğum yapan kadınların, vajinal doğum yapan kadınlara göre doğum sonrası yorgunluk puanlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum doğumdan sonraki ilk 3 gün boyunca zayıf bir anne-bebek etkileşimine yol açabileceği şeklinde yorumlanmıştır [27]. Prematüre doğumun karmaşıklığı, preterm bebekteki sağlık sorunları ve YYBÜ'de yatması annelerin bebeklerini kucaklarına alma sürelerini uzatmakta, bu durum da maternal bağlanmayı olumsuz yönde etkileyebilmektedir [10, 25, 27, 28]. Bu araştırmanın diğer bir sonucu ise bebeğin gestasyon haftası arttıkça maternal bağlanmanın artması, YYBÜ'nde kalış süresi uzadıkça ise maternal bağlanmanın azalmasıdır (Tablo 3).

Çalışmada bebeğin gestasyon haftasının artması ile maternal bağlanmanın artması annelerin bebeklerine daha kısa sürede kavuşması veya bebeklerinin sağlıklı bir şekilde hayatlarını sürdürebileceklerine yönelik inançları ile ilişkili olabilir. Bu konuyu ve ilişkili faktörleri inceleyen daha derinlemesine çalışmalara ihtiyaç vardır. Annenin bebeğini görmesi, dokunması, kucağına alması ve onunla etkileşimini artırması, yenidoğan bakımına daha fazla katılmasının desteklenmesi anne bebek iletişimini dolayısıyla da bağlanmayı arttıracak ifade edilmektedir [18, 22, 26]. Bu nedenle hemşireler maternal bağlanmayı etkileyen faktörleri bilmeli, anne-bebek arasındaki etkileşim ve iletişimi değerlendirmeli ve anne-bebek bağlanmasını güçlendirmek için anneleri desteklemelidir.

#### 4. Sonuç

Bu çalışmanın sonuçları bize, bebeklerin gestasyon haftaları arttıkça ve YYBÜ'nde yatış süreleri azaldıkça maternal bağlanmanın pozitif yönde etkilendiğini göstermektedir. Bu nedenle anne-bebek arasındaki etkileşimin pozitif yönde ilerlemesi annenin bebeğini mümkün olan en kısa sürede görmesi ve sık ziyaret etmesi ile sağlanabilir. Ayrıca bağlanmayı etkileyebilecek faktörleri bilmek, erken doğum riski olan gebelere yönelik girişimlerde bulunmak ve aslında gebelik döneminden itibaren kadınların bağlanma düzeylerinin değerlendirilmesi doğum sonrası bağlanma sorunlarının çözümlenmesinde yardımcı olabilir.

Maternal bağlanmanın artırılması için özellikle riskli grupların taranması, gebelik döneminde ve sonrasında ailelerin desteklenmesi, grup ya da bireysel eğitimlerin yapılması, problemlerin erken dönemde saptanarak çözümlenmesi ve sürecin gözlemlenmesi oldukça önem arz etmektedir. Bu durumda annelere prenatal ve antenatal bakım hizmetlerinin verilmesinde koruyucu sağlık hizmetlerinde görev alan hemşirelere/ebelere büyük sorumluluklar düşmektedir. Prenatal ve postnatal bakım hizmetleri kapsamında gerekli ölçüm araçları kullanılarak, gebeler ve anneler yakından değerlendirilerek risk taşıyan annelerin/ailelerin belirlenmesini sağlanabilir. Sağlık profesyonelleri bu annelerle olumsuz durumların ortadan kaldırılması ya da etkisinin azaltılması için etkileşim ve işbirliği içerisinde olmalıdır. Ayrıca, bu alanda çalışan ebe ve hemşirelere yönelik konu ile ilgili farkındalığını arttırmak için eğitim programları hazırlanmalıdır.

#### Referanslar

1. Aagaard, H, Uhrenfeldt, L, Spliid, M, Fegran, L, Parents' experiences of transition when their infants are discharged from the Neonatal Intensive Care Unit: a systematic review protocol, *JBMEvidence Synthesis*, 2015, 13(10), 123-132.
2. World Health Organization (WHO). Preterm Birth; WHO: Geneva, Switzerland, 2018. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
3. Baum, N, Weidberg, Z, Osher, Y, Kohelet, D, No longer pregnant, not yet a mother: giving birth prematurely to a very-low-birth-weight baby, *Qualitative Health Research*, 2012, 22(5), 595-606.
4. Garfield, L, Holditch-Davis, D, Carter, C.S, McFarlin, B.L, Schwertz, D, Seng, J. S., et al., Risk factors for postpartum depressive symptoms in low-income women with very low-birth-weight infants, *Advances in Neonatal Care*, 2015, 15(1), E3-E8.
5. Blackburn, C, Harvey, M, "We Weren't Prepared for This": Parents' Experiences of Information and Support Following the Premature Birth of Their Infant, *Infants & Young Children*, 2019, 32(3), 172-185.
6. Zamanzadeh, V, Valizadeh, L, Mohammadi, E, Zahed, P.Y, Arzani, A, Experience of mothers with premature infants from separation. *Journal of Babol University of Medical Sciences*, 2014, 16 (6), 16-25.
7. Spinelli, M, Frigerio, A, Montali, L, Fasolo, M, Spada, M.S, Mangili, G, 'I still have difficulties feeling like a mother': The transition to motherhood of preterm infants mothers, *Psychology & health*, 2016, 31(2), 184-204.
8. Shillington, J, McNeil, D, Forsythe, P.L, Transition from the neonatal intensive care unit to home: a concept analysis, *Advances in Neonatal Care*, 2021, 21(5), 399-406.

9. Bowlby, J, Attachment and loss, Volume I: Attachment. 2nd ed. New York: Basic Books Inc; 1982.
10. Kavlak, O, Şirin, A, Maternal bağlanma ölçeğinin Türk toplumuna uyarlanması, *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi*, 2009, 6(1), 189-202.
11. Hill, R, Flanagan, J, The maternal-infant bond: Clarifying the concept, *International journal of nursing knowledge*, 2020, 31(1), 14-18.
12. Korja, R, Latva, R, Lehtonen, L, The effects of preterm birth on mother-infant interaction and attachment during the infant's first two years, *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 2012, 91(2), 164-173.
13. Rocha, N.A.C.F, dos Santos Silva, F.P, Dos Santos, M.M, Dusing, S.C, Impact of mother-infant interaction on development during the first year of life: A systematic review, *Journal of Child Health Care*, 2020, 24(3), 365-385.
14. Çelebi, E.Z, Okumuş, F, Comparison of mother-infant relationship in Turkish primiparous women in accordance with vaginal birth and cesarean section, *Bezmialem Science*, 2021, 9(1), 53-60.
15. Kesebir, S, Kavzoğlu, S.Ö, Üstündağ, M.F, Bağlanma ve psikopatoloji, *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2011, 3(2), 321-342.
16. Balcı, M.E, Geçkil, E, Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde uzun süre yatan prematüre bebeklerin annelerinde maternal bağlanma düzeyi ve ilişkili faktörlerin belirlenmesi, *Journal of Education and Research in Nursing*, 2021, 18 (4), 383-388.
17. Özyurt, G, Özyurt, A, Öztürk, T, Yaman, A, Berk, A.T, Evaluation of maternal attachment, self-efficacy, levels of depression, and anxiety in mothers who have babies diagnosed with retinopathy of prematurity, *Ophthalmic Epidemiology*, 2018, 25, 140-146.
18. Kurt, F, Kucukoglu, S, Ozdemir, A., Ozcan, Z, The effect of kangaroo care on maternal attachment in preterm infants, *Nigerian journal of clinical practice*, 2020, 23(1), 26-32.
19. Çelebi, E.Z, Çayır, G, Ebeveyn-Bebek bağlanmasını etkileyen faktörler: Lisansüstü tezler incelenerek yapılan bir sistematiik derleme, *Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi*, 2021, 7(1), 23-47.
20. Bilgin, Z, Alpar, Ş.E, Kadınların maternal bağlanma algısı ve anneliğe ilişkin görüşleri, *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*, 2018, 5(1), 6- 15.
21. Ustunsoz, A, Guvenc, G, Akyuz A, Oflaz, F, Comparison of maternal and paternal-fetal attachment in Turkish couples, *Midwifery*, 2010, 26, e1-9.
22. Yılmaz Dereli, S, Beji Kızılkaya, N, Levels of coping with stress, depression and prenatal attachment and affecting factors of pregnant women, *Journal of General Internal Medicine*, 2010, 20(3), 99-108
23. Alan, H, Doğum sonu dönemde sosyal desteğin anne bebek bağlılığına etkisi [Yüksek Lisans Tezi] Konya, Türkiye: Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2011.
24. Yarcheski, A, Mahon, N.E, Yarcheski, T.J, Hanks, M.M, Cannella, B.L, A meta-analytic study of predictors of maternal-fetal attachment, *International Journal of Nursing Studies*, 2009, 46(5), 708-715.
25. Ayvaz, S, Hocaoglu, Ç, Tiryaki, A, Ak, I, Trabzon il merkezinde doğum sonrası depresyon sıklığı ve gebelikteki ilişkili demografik risk etmenleri, *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2006, 17(4), 243-251.
26. Rookesh, Z, Kaviani, M, Zarshenas, M, Akbarzadeh, M, Comparison of maternal-infant attachment in cesarean delivery based on robson classification: A cross-sectional study. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*, 2021, 26(6), 500.
27. Lai, Y.L, Hung, C.H, Stocker, J, Chan, T-F, Liu, Y, Postpartum fatigue, baby-care activities, and maternal-infant attachment of vaginal and cesarean births following rooming-in, *Applied Nursing Research*, 2015, 28, 116-120.
28. Smith, E.R, Bergelson, I, Constantian, S, Valsangkar, B, Chan, GJ, Barriers and enablers of health system adoption of kangaroo mother care: A systematic review of caregiver perspectives, *BMC Pediatrics*, 2017, 17, 35.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıfı-GayriTicari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE

CBU-SBED, 2023, 10(2): 119-126.

## Kinematik Analiz ile Belirlenen İçe Dönük ve Dışa Dönük Adım Açısı Bozukluklarının Bazı Anaerobik Güç Testlerine Etkisi

### The Effect of In-Toeing and Out-Toeing Step Angle Disorders Determined by Kinematic Analysis on Some Anaerobic Strength Tests

Serdar Şerare<sup>1\*</sup>, Ömer Şenel<sup>1</sup>, Serkan Hazar<sup>2</sup>, Özhan Pazarıcı<sup>3</sup>, Betül Akyol<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ankara Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Antrenman ve Hareket Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye..

<sup>2</sup>Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Spor ve Sağlık Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

<sup>3</sup>Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Adana, Türkiye.

<sup>4</sup>Malatya İnönü Üniversitesi Spor Bilimler Fakültesi Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye.

serdarserare@windowslive.com, osenel@gazi.edu.tr, hazarserkan@cumhuriyet.edu.tr, dr.pazarci@gmail.com, betul.akyol@inonu.edu.tr

ORCID: 0000-0001-8167-2121

ORCID: 0000-0003-0364-9799

ORCID: 0000-0002-0428-4499

ORCID: 0000-0002-2345-0827

ORCID: 0000-0002-3836-1317

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Serdar Şerare

Gönderim Tarihi / Received:05.03.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 29.05.2023

DOI: 10.34087/cbusbed.1249832

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** İnsanlar da patolojik olmayan ayak deformiteleri sık görülmektedir ve birçok sporcuda rastlanması muhtemeldir. Bu çalışmanın amacı içe dönük (İDA) ve dışa dönük (DDA) ayak adım açısı bozukluklarının bazı anaerobik güç parametrelerine etkilerini tespit etmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Kadın ve erkek katılımcı grupları, kinematik analiz ve kesitsel tarama yöntemi ile belirlenerek gruplara ayrılan, 18-25 yaş aralığında, lisanlı spor yaşantısı bulunmayan bireylerden oluşmaktadır. Bağımsız ayak gruplarına Anaerobik Güç Testlerinden olan Dikey Sıçrama Testi, Çift Ayak Yatay Sıçrama Testi ve Tek Ayak Penta Beşli Sıçrama Testi uygulandı. Bağımsız ikiden fazla grubun parametrik test ile karşılaştırması Anova varyans analizi ve Tukey (postoc) testleri ile gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Dikey sıçrama testin de erkek DDA ve İDA grupları arasında anlamlı farklılık bulunmazken, kadın DDA grubunun değeri İDA grubuna göre anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Penta beşli sıçrama testinde erkek grupları arasında DDA grubunun değeri İDA grubuna göre anlamlı bulunurken, kadın grupları arasında DDA grubunun değeri hem İDA hem de normal adım (NA) grubuna göre anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Dikeye yapılan anaerobik sıçramalarda DDA açısı bozukluğuna sahip ayaklar'ın İDA açısı bozukluğuna sahip ayaklara göre dikeyde daha iyi anaerobik güç ürettikleri tespit edildi. İleri doğru ardışık gerçekleşen anaerobik hareketlerde DDA açısı bozukluğuna sahip ayakların, NA ve İDA açısı bozukluğuna sahip ayaklara göre daha iyi anaerobik güç ürettikleri tespit edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Anaerobik güç testleri, Dışa dönük adım, İçe dönük adım, Kinematik analiz.

#### Abstract

**Objective:** Non-pathological foot deformities are common in humans and are likely to be detected in many athletes. The purpose of the present study was to determine the effects of In-Toeing (TOE-IN) and Out-Toeing (TOE-OUT) foot step angle disorders on some anaerobic power parameters.

**Materials and Methods:** The female and male participant groups consisted of individuals between the ages of 18-25, who did not have a licensed sports experience, determined by kinematic analysis and cross-sectional scanning method and were divided into groups. Vertical Jump Test, Double-Leg Horizontal Jump Test, and Single-

Leg Penta Five-Jump Test, which are Anaerobic Strength Tests, were applied to independent foot groups. The comparison of more than two independent groups with parametric test was performed with Anova Analysis of Variance and Tukey (Post-Hoc) Tests.

**Results:** Although no significant differences were detected between the male TOE-OUT and TOE-IN groups in the Vertical Jump Test, the value of the female TOE-OUT group was found to be significant compared to the TOE-IN group ( $p<0.05$ ) and the value of the TOE-OUT group was found to be significant among the male groups in the Penta Five-Jump Test compared to the TOE-IN group, and the value of the TOE-OUT group among the female groups was found to be significant compared to both the TOE-IN and the Normal Step (NS) groups ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** It was found that feet with TOE-OUT angle disorder produced better anaerobic power vertically than feet with TOE-IN angle disorder in Vertical Anaerobic Jumps. It was determined in Forward Sequential Anaerobic Movements that the feet with TOE-OUT angle disorder produced better anaerobic power than the feet with NS and TOE-IN angle disorders.

**Keywords:** Anaerobic strength tests, In-toeing, Kinematic analysis, Out-toeing.

## 1. Giriş

İnsanoğlu fiziksel, fizyolojik ve psikolojik olarak iyi olduğunda sağlıklıdır [1]. Maksimum seviyede bir fiziksel aktivite için sağlıklı bir fiziksel yapı gereklidir [2]. Fiziksel uygunluk bir fiziksel aktiviteyi az yorgunluk ile maksimum seviyede gerçekleştirebilme kapasitesidir [3]. Fiziksel aktivite sırasında yürüme ve koşma mekaniğinin sorunsuz bir şekilde işlemesi için 1. ve 2. motor nöronlarının, kas tonusunun, ekstrapiramidal ve denge koordinasyonu ile ilgili sistemlerin sağlam olması gerekmektedir. Koşarken kalça ve dizin fleksiyonu, ayak bileğinin ise dorsifleksiyonu arttıkça eklemlerin hareket açıklığı da artar [4]. Sistemler ile anatomik ve fizyolojik deformiteler yürümeyi ve koşmayı olumsuz etkiler [5]. Olumsuz etkilenen ayak mekaniği ise aerobik ve anaerobik enerji tüketimini artırır [6]. Aerobik ve anaerobik tüm egzersizler için kas iskelet sistemi ve motor performansın önemli olduğu kadar hareketi sağlayan ayakların yapısı ve şekilleri de oldukça önemlidir.

Ortopedi bilimince birçok ayak adım açısı bozuklukları tanımlanmıştır [7]. İnsan yürürken ve koşarken iki ayağının arasından geçen çizgi yürüyüş aksı, ayak başparmağının yanındaki parmak ile kalkaneus'un yan tarafını birleştiren çizgi ise ayak aksıdır. Ayak aksı ile yürüyüş aksı arasındaki açının çok küçülmesi ya da aşırı büyümesi sonucu oluşan bozukluklar yürüyüş adım açısı bozukluklarıdır. Ayak parmaklarının aşırı içe dönüklüğü içe dönük, ayakların aşırı dışa dönüklüğü dışa dönük adım açısı bozukluklarıdır [8]. Patolojik nedenleri ise dışa dönük; kalçanın içe veya dışa rotasyonu, femoral veya tibial torsiyon veya ayağa ait metatarsus adduktus (Ayak ve Ayak bileği) deformitelerinden oluşmaktadır. İçe dönük ise; kalçanın aşırı eksternal rotasyonu, kalça kontraktürü, tibianın aşırı eksternal rotasyonu ve femurun aşırı dış rotasyonu deformitelerinden oluşmaktadır [9]. Ayağın aşırı rotasyonu yer reaksiyonunun geçtiği yeri ve bu da ekstremitenin aşırı içe dönük ya da dışa dönük olmasına yol açmaktadır [10].

İnsanların ergenlik dönemleriyle başlayan yaşlanma süreçleri organlarını ve sistemleri etkilemektedir. Aktif yaşamdaki hareketlilik nedenli yaşlanma süreçleri kas ve anatomik yapılarını etkileyerek

deformikasyonlara neden olabilmektedir [11]. Farklı yaş grupları üzerinde yapılan bir çalışmada 18 ila 45 yaş aralığındaki bireylerin %10'unda ayak deformitesi görülmüştür [12]. Li ve Leong [1999] dışa dönük ayaklara içe dönük ayaklardan daha az rastlandığını ve ayak deformitelerinin kalıcı ve aşırı olanlarının genetik muhtemel bir ilişkisi olduğunu belirtmişlerdir [13]. Literatür incelendiğinde popülasyonun %40'ında görülebilen ayak deformitelerine [14] birçok branştaki sporcularda rastlanması muhtemeldir. Ayrıca içe ve dışa dönük yürüyüş adım açısı bozukluklarının anaerobik güç üretmedeki etkileri, anaerobik ve aerobik performanstaki başarıları üzerine çalışmalara az rastlanmaktadır.

Sürekli gelişmekte olan spor popülasyonunun da antrenörler yeni antrenman yöntemleri ve yeni bilgiler arayışı içindedir. Bu nedenle sporcularının biyolojik, anatomik, fizyolojik ve mekanik özelliklerini bilmelidirler. Toplumda ve spor kuruluşlarında içe dönük adım açısı bozukluğu ve dışa dönük adım açısı bozukluğu hakkında az bilgi bulunmaktadır. Bu bozuklukların Anaerobik güç üretimine vereceği cevapların bilinmesi antrenman bilimciler için önemlidir.

Bu çalışmayla içe dönük adım açısı bozukluğu ve dışa dönük adım açısı bozukluğunun anaerobik güç testlerine vereceği cevapları tespit etmek amaçlanmaktadır.

## 2. Materyal ve Metot

### 2.1. Katılımcılar ve Yasal Prosedürler:

Çalışma Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 26.06.2022 tarih ve 587 karar nolu onayı ile Helsinki bildirgesine bağlı kalınarak yapılmıştır. \*GPower 3.1 ile yapılan güç analizinde  $\alpha 0,005$   $\beta= 1-\beta= 0,90$  alındığında her grup için en az 12 birey alınmasına karar verildi ve testin gücü  $P= 0,9968$  bulundu. Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak (uygulanan bilgi formu ile tespit edilen) son bir yıl içerisinde nörolojik, hormonal ve eklem rahatsızlık, ayak problemleri nedeniyle dinlenirken, yürürken ya da koşarken herhangi bir ağrısı bulunmama, adolesen ve yetişkin çağlarında 18-25 yaş aralığında olma, aktif olarak lisanlı spor yaşantısı



bulunmama kriter olarak belirlenmiştir. Katılımcı grupları, gönüllü onam formunu okudukları ve onayladıktan sonra belirlendi. Gruplar kesitsel tarama yöntemi ile ayak yürüyüş görüntüleri alınıp, bilgisayar ortamına taşınması sonrası ortopedi alanında uzman kişi tarafından Kinova analiz programı ile belirlendi [15]. Ayak taraması ve anaerobik testler Cumhuriyet Üniversitesi spor salonunda gerçekleştirildi. Ayak yürüyüş görüntüleri alınarak gerçekleşen ayak taramamızda 198 erkek 167 kadın toplam 365 bireyin ayak analizi yapılmış ve katılımcı grupları tamamlanmıştır. Katılımcılardan 15 birey lisanslı sporcu olduğu için, 2 birey kinematik analizden sonra kendi isteği ile çalışmadan çekildiği için, 1 bireyde ise sakatlık problem oluştuğu için toplam 18 katılımcı çalışmadan çıkartılmıştır. Toplam 347 gönüllü katılımcının arasından 12 içe dönük adım, 12 dışa dönük adım gruplarına ayrıldıktan sonra taban problemleri bulunmayan 12 normal adım kadın ve erkek grupları ise tesadüfi yöntemle belirlenmiştir.

### 2.2. Demografik ölçümler:

Katılımcıların boy uzunluğu (BU) 1 milimetre hassasiyetinde ölçüm yapabilen Bosch (made in Germany) marka boy ölçerde, vücut ağırlığı (VA) ölçümleri, Felix Magro marka 100 gram hassasiyetindeki terazide ölçüldü. Vücut Kitle indeksi (VKİ) Dünya sağlık örgütü (WHO) 'nün belirlemiş olduğu vücut ağırlığının, boy uzunluğunun karesine bölünmesi ( $\text{kg/m}^2$ ) formülüyle belirlendi [16].

### 2.3. Kinematik Analiz:

Kinematik analizler iki aşamada gerçekleştirildi. İlkinde ayak görüntüleri alınırken ikincisinde bilgisayar ortamına taşınan görüntülerin kinematik analizleri yapıldı. İçe dönük adım açısı ve dışa dönük adım açısı bozuklukları, bilgisayar ortamına taşınan yürüyüş görüntülerinin, video yazılımı olan kinova analiz programında adım açılarının hesaplanması ile gerçekleştirildi.

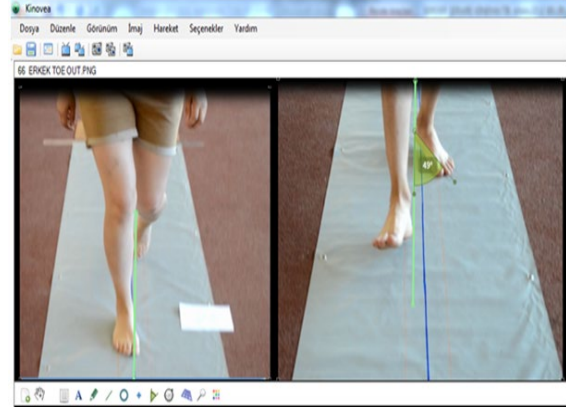
#### 2.3.1. Yürüyüş Görüntülerinin Kayıt Edilmesi:

Katılımcılardan düz bir zeminde serili bulunan, yürüyüş bandı üzerinde, eklemlerin gözükmemesine izin veren kısa bir kıyafetle yürümeleri istendi. Yürüyüş sırasında, 5 metre uzaklıkta önde (frontal düzlem) ve 1 metre yükseklikte bulunan tripodla sabitlenmiş 14,2 etkin piksel sayısına, 4608x3072 azami çözünürlüğe sahip olan NIKON D3100 (Made in Thailand) model marka kamera ile kısa süreli video çekimleri alındı. Alınan video görüntüleri HI-LEVEL (Made in Turkey) marka 64 GB hafıza kartı ile bilgisayar ortamına aktarıldı [17].

#### 2.3.2. Kinova Analiz Programında Adım Açılarının Kinematik Analizi:

Video görüntüleri PC ortamında video analiz yazılımı olan Kinova kinematik analiz programında analiz edildi [15]. Kinova kinematik analiz programında ayak ve zemin üzerine çizgiler çizildi. İlk çizgi bireyin yürüme yönüne gösteren iki ayağının tam ortasından geçen yürüyüş aksı çizgidir. İkincisi ise

başparmağın yanındaki ikinci parmak ile kalkaneus'un iç yan tarafını birleştiren yürüyüş aksı çizgisidir. Yürüyüş aksı ve ayak aksı çizgileri arasındaki açı ölçüldü ve adım açısı belirlendi [18]. Kalkaneusun iç kenarı ile yürüyüş aksı arasındaki mesafe (adım genişliği) ortalama 5–6 cm dir. Adım genişliği değişebilmekle olmakla, adım açısı 20° den daha fazla ise dışa dönük adım (DDA), 3°den daha küçük ise içe dönük adım (İDA) olarak kabul edildi [19].



Şekil 1. Kinova analiz programında in-toeing ve out-toeing adım açılarının kinematik analizi

### 2.4. Anaerobik Egzersiz Test:

Tüm katılımcılar biyolojik ritimlerinden doğabilecek performans farklılıklarını önlemek için günün aynı saatinde, benzer koşullarda, kapalı alanda ve tartan zeminde performans sergilediler.

#### 2.4.1. Dikey Sıçrama Testi (DST):

Katılımcılardan özel olarak imal edilmiş dikey sıçrama sehpasının önünde ayaklar birleşik ve vücutları dik pozisyonda durdular. Daha sonra ayakları ve topukları yerden kalkmadan kollarını yukarı kaldırarak uzanabildiği en yüksek noktaya uzatmaları istendi. Maksimum parmak uçlarının temas ettiği nokta santimetre olarak ölçüldü ve başlangıç noktası olarak belirlendi. Daha sonra deneklerin oldukları yerde dizlerini 90° bükmelerine izin verilerek çift ayak ile maksimum güçleriyle dikeye sıçrayarak mümkün olan en yüksek noktaya temas etmeleri istendi. Katılımcıların dikey sıçraması ile temas ettikleri en yüksek nokta, başlangıç noktasındaki derecelerden cm olarak çıkartıldı ve katılımcıların net olarak dikey sıçrama dereceleri olarak ölçüldü. DST iki defa tekrar ettirilerek en iyi derece skor olarak kabul edildi [20].

#### 2.4.2. Çift Ayak Yatay Sıçrama Testi (YST):

Testte, katılımcılardan zemindeki düz çizginin üzerinde parmak uçları çizgiyi geçmeyecek şekilde beklemeleri istendi. Daha sonra katılımcıların kollar geride, dizleri hafif bükük ve gövde hafif öne eğik bir pozisyonda iken sadece yayınma hareketi yapmalarına izin verilerek çift ayak ile sıçrayabildikleri en uzak mesafeye sıçramaları istendi. Sıçrama sonrası gerideki ayaklarının kalkaneus hizasından ölçüm yapıldı. İki defa tekrar

ettikleri YST sonunda en iyi sonuç YST değeri olarak alındı [21].

#### 2.4.3. Penta (beşli) Sıçrama Testi (PST):

Katılımcılardan ayak kalkaneuslar'ının arka kısımlarını duvara yaslamaları istendi. Start komutuyla ileri doğru atacakları tek ayak ile 5 kez ardışık sıçramaları stendi. 5. sıçramanın bittiği noktada gerideki ayağın kalkaneus hizasından ölçüm yapıldı. Sıçramaları sonrasındaki mesafe başlangıç çizgisinden cm olarak çıkartıldı. 2 defa tekrar edilen sıçramalar sonunda elde edilen en iyi skor cm cinsinden PST değeri olarak kayıt edildi [22].

#### 2.5. İstatistiksel Metot:

Dağılımların normal olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile belirlendi ve parametrik bir test

uygulanması gerektiğine karar verildi. Bağımsız ikiden fazla grubun karşılaştırması varyans analizi Anova ve Tukey (postoc) testleri ile gerçekleştirildi. Yapılan istatistikler için SPSS 25. İstatistik programı kullanılarak anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak kabul edildi.

### 3. Bulgular ve Tartışma

#### 3.1 Bulgular

Tablo 1 de bağımsız erkek ve kadın guruplarının demografik parametrelerinin dağılımları normallik göstermekle erkek bağımsız guruplarının yaş, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi değişkenleri arasında anlamlı farklılık görülmezken, kadın bağımsız guruplarının sadece yaş değişkeninde anlamlı farklılık vardır ( $p<0.05$ ) (Tablo1).

**Tablo 1.** Çalışma popülasyonunun tanımlayıcı istatistikleri

Ayak Adım Açısı Bozuklukları Bağımsız Grupları					
	Erkek İDA (n=12)	Erkek NA (n=12)	Erkek DDA (n=12)		
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	F	P
Yaş(Yıl)	20,66±1,96	19,16±1,69	19,58±1,67	2,256	,121
BU (cm)	177,33±6,00	179,58±9,77	174,17±7,80	1,385	,264
VA(kg)	68,25±10,60	72,33±10,45	66,50±5,91	1,256	,298
VKİ	21,08±2,35	22,08±2,46	21,75±1,65	,649	,529
	Kadın İDA (n=12)	Kadın NA (n=12)	Kadın DDA (n=12)		
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	F	P
Yaş(Yıl)	19,58±1,66	20,08±1,83	20,33±1,55	,843	,439
BU(cm)	164,83±5,27	165,75±6,28	166,67±4,57	,343	,712
VA(kg)	57,41±6,08	56,66±5,72	57,00±6,09	,048*	,954
VKİ	20,66±1,49	20,25±1,81	20,08±2,31	,298	,744

SS: Standart sapma

Tablo 2 de Erkek İDA, NA ve DDA bağımsız guruplarının DST ve YST sonuçlarında guruplar arasında anlamlı farklılık bulunmazken, PST anlamlı farklılık görülmüştür ( $p<0.05$ ). Kadın İDA, NA, ve

DDA bağımsız guruplarının YST sonuçlarında guruplar arasında anlamlı farklılık bulunmazken, DST ve PST sonuçlarında guruplar arasında anlamlı farklılık görülmüştür ( $p<0.05$ ). (Tablo 2).

**Tablo 2.** Ayak adım açısı deformiteleri İDA, NA, DDA bağımsız erkek ve kadın guruplarının DST, YST ve PST sonuçlarına ilişkin anova istatistiksel sonuçları

Ayak Adım Açısı Deformiteleri Bağımsız Grupları					
Erkek			Kadın		
Değişkenler	F	P	Değişkenler	F	ANOVA
DST Guruplar arası	2,916	,068	DST Guruplar arası	3,755	,034*
YST Guruplar arası	2,954	,066	YST Guruplar arası	1,584	,220
PST Guruplar arası	4,063	,026*	PST Guruplar arası	6,768	,003*

\* $p<0,05$

Tablo 3 de Ayak adım açısı deformiteleri bağımsız erkek İDA, NA ve DDA gruplarının DST ve YST karşılaştırmalarında DDA grubunun değerleri NA ve İDA dan, NA grubu da İDA den yüksek ölçülse de İDA, NA ve DDA gruplarının DST ve YST değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. PST

karşılaştırmalarında ise DDA ile NA arasında anlamlı farklılık bulunamazken, DDA grubunun PST İDA gurubundan anlamlı derece yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). (DDA  $971\pm 104,19$ , NF  $918,75\pm 103,57$ , İDA  $860,25\pm 77,56$ ). (Tablo3).

**Tablo3.** Ayak adım açısı deformiteleri İDA, NF ve İDA erkek gruplarının dikey sıçrama, çift ayak yatay sıçrama ve penta sıçrama testi sonuçlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

Ayak Adım Açısı Deformiteleri İDA, NA, DDA Erkek Grupları						
Değişkenler	Bağımsız gruplar	N	Ortalama $\pm$ SS (mm)	(Min-Maks)	P	Std. Er.
DST	İDA	12	43,66 $\pm$ 3,79	38,00-50,00	,941	2,01
	NA	12	44,33 $\pm$ 5,44	38,00-54,00		
	İDA	12	43,66 $\pm$ 3,79	38,00-50,00	,080	2,01
	DDA	12	48,166 $\pm$ 5,35	38,00-56,00		
	NA	12	44,33 $\pm$ 5,44	38,00-54,00	,153	2,01
	DDA	12	48,166 $\pm$ 5,35	38,00-56,00		
YST	İDA	12	179,12 $\pm$ 19,22	148,00-219,00	,184	8,66
	NA	12	194,75 $\pm$ 21,56	160,00-231,00		
	İDA	12	179,12 $\pm$ 19,22	148,00-219,00	,068	8,66
	DDA	12	199,17 $\pm$ 22,73	155,00-233,00		
	NA	12	194,75 $\pm$ 21,56	160,00-231,00	,867	8,66
	DDA	12	199,17 $\pm$ 22,73	155,00-233,00		
PST	İDA	12	860,25 $\pm$ 77,56	740,00-990,00	,307	39,15
	NA	12	918,75 $\pm$ 103,57	775,00-1144		
	İDA	12	860,25 $\pm$ 77,56	740,00-990,00	,020*	39,15
	DDA	12	971 $\pm$ 104,19	859,00-1142,00		
	NA	12	918,75 $\pm$ 103,57	775,00-1144	,375	39,15
	DDA	12	971 $\pm$ 104,19	859,00-1142,00		

\* $p<0,05$

Tablo 4 de Ayak adım açısı deformiteleri bağımsız kadın İDA, NA ve DDA gruplarının DST sonuçları karşılaştırıldığında NA ve İDA gurupları arasında anlamlı farklılık bulunmazken, DDA grubunun DST değeri İDA grubuna göre anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). (DDA  $39,666\pm 3,05$ , İDA  $35,2500\pm 5,31$ ). YST karşılaştırmalarında DDA grubunun YST değeri NA ve İDA gruplarından, NA'ın YST değeri de İDA dan yüksek ölçülse de aralarında anlamlı farklılık bulunmamıştır. YST karşılaştırmalarında NA ve İDA gruplarının YST değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmazken, DDA grubunun YST değeri hem NA hem de İDA dan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). (DDA  $906,20 \pm 90,85$ , NA  $793,42\pm 85,30$ , İDA  $775,50\pm 105,69$ ). (Tablo 4).

### 3.2. Tartışma

Çalışmamızdaki tüm grupların vücut kitle indeks değerlerinin dünya sağlık örgütü verilerine göre normal olduğu ve literatürdeki çalışmalarla benzer olduğu görülmektedir [23-24]. Literatürde ayak adım açısı bozukluklarını araştıran antrenman bilimi ile ilişkili çalışma yok denecek kadar azdır. Çalışmamızın yürüyüş adım açısı bozukluklarından olan İDA ve DDA bağımsız gruplarına uyguladığımız DST, YST ve PST test ölçümleri ise orijinallik içermektedir. Literatürdeki çok az sayıda yapılmış çalışmaları incelediğimizde ayak parmaklarının içe dönük ve dışa dönük basmasının birçok nedeni bulunmaktadır. Genel olarak kalçanın aşırı rotasyonu ile femoral ve tibial torsiyonun neden olduğu bilinmektedir [6].

**Tablo 4.** Ayak adım açısı deformiteleri İDA, NA ve DDA kadın gruplarının dikey sıçrama, çift ayak yatay sıçrama ve penta sıçrama testi sonuçlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

Ayak Adım Açısı Deformiteleri İDA, NA, DDA Kadın Grupları					
Değişkenler	Bağımsız gruplar	Ortalama ± SS (mm)	(Min-Maks)	P	Std. Er.
DST	İDA	35,2500±5,31	26,00-42,00	,922	1,73
	NA	35,916±4,10	28,00-42,00		
	İDA	35,2500±5,31	26,00-42,00	,041*	1,73
	DDA	39,666±3,05	34,00-44,00		
	NA	35,916±4,10	28,00-42,00	,094	1,73
	DDA	39,666±3,05	34,00-44,00		
YST	İDA	160,83±20,68	127,00-197,00	,515	6,76
	NA	168,34±14,32	142,22-197,00		
	İDA	160,83±20,68	127,00-197,00	,199	6,76
	DDA	172,75±13,85	154,00-196,00		
	NA	168,34±14,32	142,22-197,00	,793	6,76
	DDA	172,75±13,85	154,00-196,00		
PST	İDA	775,50±105,69	600,00-920,00	,888	38,51
	NA	793,42±85,30	710,00-974,00		
	İDA	775,50±105,69	600,00-920,00	,005*	38,51
	DDA	906,20±90,85	777,00-1117,00		
	NA	793,42±85,30	710,00-974,00	,016*	38,51
	DDA	906,20±90,85	777,00-1117,00		

\*p<0,05

Tibial torsiyon, tibianın uzunca eksenini etrafında distal eklem hattının proksimal eklem hattına göre transvers planda fizyolojik olarak yer değiştirmesidir. Proksimal ve distal tibial eklem yüzeyleri arasındaki açı ise tibial torsiyon açısıdır [25]. Aşırı eksternal tibial torsiyon, ayak parmaklarının dışarı dönmesine neden olurken, artan iç tibial torsiyon, ayak parmaklarının içeri dönmesine neden olmaktadır [26].

Bireylerin ergenlik döneminden itibaren aktif yaşam süreçlerindeki hareketlilikten kaynaklı zorlanmaları ise kas ve anatomik sistemleri olumsuz etkileyebilmektedir [11]. Nitekim Habelt ve ark. yaptıkları çalışmada spor aktiviteleri sırasında adolesan yaralanmalarının en sık futbol branşında olduğu, bu yaralanmaların %25,27'sinin üst ekstremitelerde %68,71'nin ise alt ekstremitelerde gerçekleştiği, alt ekstremitelerde ise en sık diz (% 29,79) ve ardından da ayak bileği eklemine (% 24,02) gerçekleştiği sonucuna ulaşmışlar [27]. Bununla beraber Bayrak ve ark. yaptıkları çalışmada düzenli antrenmanlı elit futbolcuların sedanterlere göre tibial torsiyon açılarını sağ ayaklarında farklılık görülmezken, sol ayaklarında anlamlı farklılık görülmüştür (p<0,05) [28]. Bizim çalışmamızda içe dönük adım ve dışa dönük adım katılımcı gruplarının lisanslı aktif spor yaşantısı bulunmayan bireyler olmasına rağmen genetik olanlar

hariç, doğuştan yetişkinliğe kadar aktif yaşamlarında rekreasyonel olarak katıldıkları egzersizlerde neye ve ne kadar maruz kaldıkları bilinmemekle birlikte aktif yaşam süreçlerinin ayaklarını içe dönük ve dışa dönük olarak şekillendirmiş olmaları muhtemeldir. Patolojik olmayan DDA'ya sahip hem erkek hem de kadın gruplarımızın İDA ve NA sahip bireylere göre ileri doğru ardışık olarak gerçekleşen momentlerde daha iyi anaerobik güç üretmeleri, DDA ayaklı bireylerin İDA ve NA'lı bireylere göre daha aktif ve mücadeleci bir yaşam sürdürdüklerini göstermekle DDA'nın futbol gibi bir çok anaerobik seviyede uygulan spor branşlarında görülebileceği düşünülmektedir. (PST sonuçları Erkek (cm) DDA 971±104,19, NA 918,75±103,57, İDA 860,25±77,56 (Tablo3), Kadın DDA 906,20±90,85, NA 793,42±85,30, İDA 775,50±105,69) (Tablo 4). Bej ve Kundu aerobik kapasite ve kinematik özelliklerin yürüme hızı ile ilişkisini inceledikleri çalışmada, elit seviyedeki 10 genç erkek yürüme yarışçısının yarış esnasında topuk temasları, orta kısmın temasları ve ilerleyen bacağın parmak ucu temaslarını kinematik analizle değerlendirmişler. İDA fazındaki diz açısı ile performans arasında yüksek derecede korelasyon ("r" değeri 0.742), topuk teması ve orta kısmın teması fazında ise düşük dereceli bir negatif korelasyon tespit etmişler. (r = -

0.489& -0.406) [29]. Bej ve Kundu'nun yaptıkları çalışmasının ve bizim çalışmamızın sonucuna göre İDA'lı bireylerin yürüme gibi aerobik sistemle gerçekleştirilen submaksimal seviyedeki egzersizlerde daha başarılı olabilmektedirler. Ayrıca Stoutenberg (2005) de ise ayak parmakların içe dönük basmanın vastus lateralis ve vastus medialis kasının aktivitelerini artıracağını, ayak parmaklarını dışa dönük basmanın rektus femoris aktivitelerini artıracağını bildirmişlerdir [30].

#### 4. Sonuç

Sonuç olarak temel hareket becerilerinden dikeye yapılan anaerobik sıçramada, dışa dönük adım açısı bozukluğuna sahip ayaklar ile normal adım açısına sahip ayaklar arasında anlamlı bir fark bulunmazken, dışa dönük adım açısı bozukluğuna sahip ayakların içe dönük adım açısı bozukluğuna sahip ayaklara göre dikeyde daha iyi anaerobik güç ürettikleri ortaya konmuştur.

Yataya yapılan anaerobik sıçramada, dışa dönük adım açısı, içe dönük adım açısı ve normal adım açısına sahip olmanın yataya yapılan sıçramada olumlu ya da olumsuz etkisi görülmemiştir.

İleri doğru ardışık olarak gerçekleştirilen anaerobik sıçramalarda ayak adım açısı deformitelerinden dışa dönük adım açısına sahip ayakların normal ve içe dönük adım açısına sahip ayaklara göre daha iyi anaerobik güç ürettikleri ortaya konurken, normal adım açısına sahip ayak ve içe dönük adım açısına sahip ayaklar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Dışa dönük adım açısına sahip ayakların anaerobik güç üretmedeki başarısı farklı çalışmalarla desteklenerek anaerobik sistemlerin uygulandığı rekabet ve dayanıklılık gerektiren spor branşlarındaki rastlanma oranına bakılırsa dışa dönük adım açısına sahip ayakların, içe ve normal adım açısına sahip ayaklara göre başarısının tesadüf mü yoksa sportif yaşamla şekillenebilen bir deformitemi olduğu ortaya konacaktır.

#### 5. Teşekkür ve Bilgilendirme

Çalışmanın gerçekleşmesine destek veren Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Dekanlığına ve Tıp Fakültesi Ortopedi Anabilim Dalı Başkanlığına teşekkür ederiz.

Bu çalışmanın yazarları arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### Referanslar

1. Ferguson, B, ACSM's Guidelines for exercise testing and prescription, 2014, *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*, 58(3), 328.
2. Günay, M, Cicioğlu, H, Şıktar, E, Şıktar E, Çocuk, kadın, yaşlı ve özel gruplarda egzersiz. Gazi Kitabevi, Ankara, 2018.
3. Ortega, F. B, Ruiz, J. R, Castillo, M. J, Sjöström, M, Physical fitness in childhood and adolescence: A powerful marker of health, 2008, *International journal of obesity*, 32(1), 1-11.
4. Dugan, S. A, Bhat, K. P, Biomechanics and analysis of running gait, 2005, *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*, 16 (3):609-10.
5. Jankovic, J, Nutt, J. G, Sudarsky, L, Classification, diagnosis, and etiology of gait disorders, 2001, *Advances in Neurology*, 87, 119-133.
6. Alsancak, S, Yürüyüş terminolojisi, 2015, *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 14(2), 5.

7. Korkmaz, M. F, AÇAK, M, Düz S, Yüksekliği ayarlanabilir tabanlığın düztabanlık tedavisine etkisi, 2018, *The International Journal of Educational Researchers*, 9(5), 35-39.
8. Cibulka, M.T, Winters, K, Kampwerth, T, McAfee, B, Payne, L, Roeckenhaus, T, Ross, S. A, Predicting foot progression angle during gait using two clinical measures in healthy adults, A preliminary study, 2016, *International journal of sports physical therapy*, 11(3), 400.
9. Accadbled, F, Cahuzac, J. P, In-toeing and out-toeing, 2006, *La revue du praticien*, 56(2), 165-171.
10. Levine, D, Richards, J, Whittle, M. W, Whittle's dait analysis, 2012, *Elsevier health sciences*, 67-82.
11. Yaman, H, Yaşlılarda sporun fizyolojik fonksiyon kaybına etkisi, 2003, *Geriatry*, 6(4), 142-146.
12. Hill, C. L, Gill, T. K, Menz, H. B, Taylor, A. W, Prevalence and correlates of foot pain in a population-based study: the North west adelaide health study, 2008, *Journal of foot and ankle research*, 1(1), 1-7.
13. Li, Y. H, Leong, J. C. Y, Intoeing gait in children, 1999, *Hong Kong Medical Journal*, 5, 360-6.
14. Subotnick, S. I, The biomechanics of running: implications for the prevention of foot injuries, 1985, *Sports Medicine*, 2, 144-53.
15. Kinovea Analiz Programı. <https://www.kinovea.org/>, 2020 (Erişim 01.09.2020).
16. Nuttall, F. Q, Body mass index: obesity, 2015, BMI, and health: a critical review. *Nutrition Today*, 50 (3), 117.
17. Gage, J.R, Deluca, P.A, Renshaw T.S, Gait analysis: principles and applications with emphasis on its use in cerebral palsy, 1996, *Instructional course lectures*, 45,491-507.
18. Hisham, N. A, Nazri, A. F. A, Madete, J, Herawati, L, Mahmud, J, Measuring ankle angle and analysis of walking gait using kinovea, *Internationa Medical Device and Technology Conference, Malaysia, 2017*, 427-4-248.
19. Nourai, M.H, Fadaei, B, Rizi, A.M, In-toeing and out-toeing gait conservative treatment; hip anteversion and retroversion:10-year follow-up, 2015, *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University Of Medical Sciences*, 20(11), 1084.
20. Aragón L. F, Evaluation of four vertical jump tests: Methodology, reliability, validity, and accuracy, 2000, *Measurement in Physical Education and Exercise Science*, 4(4), 215-228.
21. Maulder, P, Cronin, J, Horizontal and vertical jump assessment: Reliability, symmetry, discriminative and oreditive ability, 2005, *Physical Therapy in Sport*, 6(2),76.
22. Yüksek, S, Eroğlu, H, Kayaklı koşu yıldız millî takımının bazı fiziksel ve fizyolojik özelliklerinin incelenmesi 2011, *Atatürk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Derisi*, (13),15.
23. Lee, J.H, Cynn, H.S, Yoon, T. L, Choi, S. A, Kang, T. W, Differences in the angle of the medial longitudinal arch and muscle activity of the abductor hallucis and tibialis anterior during sitting short-foot exercises between subjects with pes planus and subjects with neutral foot, 2016, *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*, 29(4) 811.
24. Ünver, B, Keklik S. S, Yıldırım, T, Bek, N, Pes planusun distal ve proksimal alt ekstremitte biyomekanik parametreleri ve bel ağrısı üzerine etkilerinin incelenmesi, 2019, *Türkiye Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*, 30(2), 122.
25. Fabry, G, Cheng, L. X, Molenaers, G, Normal and abnormal torsional development in children, 1994, *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (302), 22-26.
26. Abadie, P, Galaud, B, Michaut, M, Fallet, L, Boisrenoult, P, Beaufile, P, Distal femur rotational alignment and patellar subluxation: a CT scan in vivo assessment, 2009, *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 95(4), 267-271.
27. Habelt, S, Hasler, C.C, Steinbrück, K, Majewski, M, Sport injuries in adolescents, 2011, *Orthopedic reviews*, 3(2).
28. Bayrak, A, Kurgulu, G. B, Yargıcı M.P, Tuncer İ, The comparison of tibia torsion angles between elite athletes and sedentary people, 2018, *Turkish Journal of Sport and Exercise*, 20(3), 137-139.
29. Bej, D.K, Kundu, B, Analysis of aerobic power and swing characteristics in young male race walkers, 2020, *American Journal of Sports Science*, 8(3), 66.
30. Stoutenberg, M, Pluchino, A. P, Ma, F, Hocter, J. E, Signorile, J. F, The impact of foot position on electromyographical activity of the superficial quadriceps muscles during leg extension, 2005, *Journal of Strength & Conditioning Research*, 19(4), 931-938.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ

RESEARCH ARTICLE

CBU-SBED, 2023, 10 (2): 127-135.

## Hipertansiyon Hastası Yönetimi Konusunda Aile Hekimliği Asistan Eğitiminin Değerlendirilmesi

### Evaluation of Hypertension Patient Management During Family Medicine Trainee Education

Olgu Aygün<sup>1\*</sup>, Özden Gökdemir<sup>2</sup>, Ediz Yıldırım<sup>3</sup>, Gizem Limnili<sup>3</sup>, Dilek Güldal<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği İzmir, Türkiye.

<sup>2</sup>İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bölümü Aile Hekimliği, İzmir, Türkiye.

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği, İzmir Türkiye.

e-mail: olgu4780@gmail.com, gokdemirozden@gmail.com, a.ediz.yildirim@gmail.com,  
gizemkismali@gmail.com, guldal.dilek@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9767-011X

ORCID: 0000-0002-0542-5767

ORCID: 0000-0002-4168-8994

ORCID: 0000-0002-2321-9182

ORCID: 0000-0002-7344-9349

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Olgu Aygün

Gönderim Tarihi / Received: 17.04.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 31.05.2023

DOI: 10.34087/cbusbed.1284455

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Hipertansiyon (HT), yüksek kan basıncı ile ortaya çıkan sistemik bir hastalık olup, toplumda yaygın olarak görülen ve ciddi komplikasyonlara neden olan büyük bir sağlık sorunudur. Kan basıncı düzeylerinin kontrolü, ortaya çıkan komplikasyonları azaltmada önemli bir adımdır. Bu çalışmanın amacı, aile hekimliği asistanlarının HT bilgi ve farkındalığı üzerinde yüz yüze HT eğitiminin etkisini değerlendirmek ve ihtiyaçlarını anlamaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamız, betimleyici-kesitsel araştırma tasarımında planlandı. Yüz yüze eğitimden hemen önce ve sonra, katılımcılara, Türk Hipertansiyon Konsensus Raporları 2019 ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından 2022 yılında yayınlanan Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu temel alınarak araştırmacılar tarafından oluşturulan bir anket verildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda, yüz yüze eğitimin HT ile ilgili 15 alt kategorideki etkisini müdahale araştırma modeli olarak inceledik. Eğitim sonrası değerlendirmede, 15 alt kategorinin 12'si teorik soruları, üçü ise vaka temelli değerlendirme sorularını içeriyordu. Soruların %50 veya daha fazlasını doğru cevaplamak hedeflenmiş olup, eğitim sonrası, 15 alt kategoriden beşinde bu hedefin genel olarak başarıldığı gözlemlendi.

**Sonuç:** Yüz yüze eğitim, birincil sağlık hizmetlerinde HT yönetiminin iki önemli unsuru olan bilgi ve farkındalığı artırmada ve değerlendirme kapasitesinde etkilidir. HT ile ilgili 15 alt kategoriye yapılan ayrıntılı inceleme, etki büyüklüğü açısından daha iyi olan kategorileri ortaya çıkardı. Çalışmamız, HT yönetimi ile ilgili alt kategorilere etkileri de ayrıntılı bir şekilde ele alarak (örneğin, birinci basamak HT yönetimine direnç gibi) ilginç ve biraz beklenmedik sonuçlar ortaya çıkmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Aile Hekimliği Uzmanlık Eğitimi, Hasta Yönetimi, Hipertansiyon.

#### Abstract

**Objective:** Hypertension (HT) is a systemic disease manifested by high blood pressure and is a major health problem, common in the community and the cause of serious complications. Control of blood pressure levels is an essential step in reducing omit complications. The aim of the study is to evaluate the impact of face-to-face HT

training on the HT knowledge and awareness of the family medicine resident doctors and to understand their needs.

**Materials and Methods:** Our study was planned in a descriptive-cross-sectional research design. Just before and after the face-to-face training, participants were given a questionnaire developed by researchers based on two documents: the Turkish Hypertension Consensus Reports published in 2019, and the Hypertension Diagnosis and Treatment Guidelines published by the Turkish Endocrinology and Metabolism Society in 2022.

**Results:** In our study, we observed the effect of face-to-face education on 15 sub-categories of HT as an intervention research model. In the post-training evaluation, 12 of the 15 sub-categories involved theoretical questions, and three were case-based evaluation questions. The goal was to answer 50% or more of the questions correctly, and it was observed that, after the training, in five of the fifteen sub-categories, this target was generally achieved.

**Conclusion:** Face-to-face training is effective in increasing knowledge and awareness, and evaluation capacity, which are two important elements of HT administration in primary care. A detailed examination of 15 sub-categories related to HT revealed the categories that were better in terms of effect size. Our study also detailed the effects on sub-categories related to HT management (such as resistance to first-stage HT management), which reveal interesting and somewhat unexpected results.

**Keywords:** Family Medicine Training, Patient Management, Hypertension

## 1. Introduction

Hypertension (HT), a systemic disease manifesting as high blood pressure, is a significant and widespread public health problem with serious complications [1]. The World Health Organization (WHO) estimates that 1.28 billion adults between the ages of 30 and 79 suffer from HT worldwide, primarily in countries with lower and middle socioeconomic status. WHO also indicates that only 42% of patients are aware of their HT and are receiving treatment [2]. According to WHO data, one in four men and one in five women have HT [3]. Various studies conducted in Turkey demonstrate that the prevalence of HT in adults is between 30.3% and 36.5% [1,4].

HT is a major cause of early death globally [2]. As the blood pressure increases, the extent of damage to the cardiovascular system rises significantly. Thus, blood pressure control is essential in reducing HT complications. The early detection and initiation of treatment is crucial, as it provides patients with the necessary information to manage their condition, thereby preventing the development of complications [5,6]. Therefore, family medicine specialist students aiming to work in primary education should have up-to-date and accurate information about the illness [6,7].

The curriculum for the training of family physicians specifies the knowledge and skills that physicians need in practice [8,9]. According to WHO, 21st-century diseases should be confronted through primary health care, and better use of existing preventive measures could reduce the global disease burden by up to 70% [9,10]. Therefore, the aim of this study is to evaluate the effect of HT education and to determine practitioners' knowledge levels to identify their requirements.

## 2. Materials and Methods

This study was planned as an interventional study. Before and after their training, the participant filled out a questionnaire derived from the "Hypertension Diagnosis and Treatment Guidelines", published by

the Endocrinology and Metabolism Association of Turkey in 2022, as well as the "Turkish Hypertension Consensus Reports" released in 2019.

The study consisted of 60 medical specialty students from Dokuz Eylül University's (DEU) Department of Family Medicine. These students, who had undertaken an eight-hour in-person Hypertension (HT) course in the university auditorium, participated in this study's Google Survey (distributed via email) both before and after their training. The participants were asked to give themselves a code name, which was used to identify them anonymously in the analyses. The sampling inclusion criteria included students who agreed to take part in the research and who fully completed the online forms sent via email. The items in the survey form were created after an examination of the research literature. In each item, participants were tasked with evaluating the accuracy of data provided by the guidelines regarding the diagnosis, treatment, and management of hypertension, rating each as either correct or incorrect. To guarantee homogeneity, the percentage of items with correct information was calculated. The survey included questions regarding participants' demographic data, as well as queries to assess their understanding of hypertension diagnosis and management.

We performed ROC analysis for sensitivity and specificity of age among the educational success groups

Furthermore we performed a Cut-of analysis

Group A; Scores increased

Group B; Scores never changed or worsed

### *Data analysis*

Data analysis was performed using SPSS version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY). Parametric and non-parametric analysis methods were selected according to the number and percentage values, normal distribution, and covariance suitability for sociodemographic characteristics. In the data



analysis, frequency and percentage distributions, chi-square analysis, and t-test were used. A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

### 3. Results and Discussion

#### 3.1. Results

This study examined the effect of in-person education on 15 subcategories related to HT as an interventional research model. In the **post**-training questionnaire, theoretical questions were presented for 12 out of 15 subcategories, while the remaining three subcategories contained case-based questions. Status of our hypothesis acceptance is shown in Table 1.

The participants were divided into two groups based on the pre-education scores, the Before Education = 0 group and the Before Education => 1 group (Those with 0 scores prior to training were considered a separate categorical group, as were those with 1 and above).

We investigated the following: “How does education help those who do not know? How does education help those with a score of 1 or higher.

The group was divided into two age groups: 27 years old or under, and those over 27”. We performed ROC analysis for sensitivity and specificity of age among the educational success groups (Figure 1).

**Table 1.** Status of our hypothesis acceptance

Hypotheses Category	
H1.a	A. Knowledge about the causes of the HT ( not essential HT)
H2.1.a	B. Secondary Causes of Hypertension (HT)
H3.1.a	C. Knowledge about the HT (Neurological) Complications
H4.1.a	D. Out-of-Office Measurement Indications
H5.1.a	E. Ambulatory Measurement Is Indicated
H6.1.a	F. Knowledge about focus history taking of HT
H7.1.a	G. Case 1. Cardiovascular Evaluation
H.8.1.a	H. Evaluating Treatment Failure Administration
H9.1.a	I. Which circumstances indicate suspicion of Secondary HT?
H10.1.a	J. Assessment of the Treatment-Resistant Patient
H11.1.a	K. Management Hypertensive Syndrome
H12.1.a	L. Knowledge of Home Blood Pressure Monitoring Indications
H13.1.a	M. HT Knowledge of Physical Examination
H14.1.a	O. HT Knowledge of Their Examinations
H15.1.a	R. Knowledge of HT Management During Pregnancy

Furthermore, we performed a Cut-of analysis. The effectiveness of the training measured by scores was analysed according to gender, and age. As a result, the effect size and power increased. Since these elements were important, originality was also included (Table 2).

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T
				Positive if Less Than or Equal To <sup>a</sup>	Sensitivity TFR	Specificity	Specificity TNR LR+ LR-							DOR	ACC	PPV	NPV	F1 Score	ACC+F1	BA
1	A	B	TOTAL		Specificity		TP	FN	TN	FP										
2	14	46	60	23.00	0.000	0.000	1,000	#SAY/0!	1,00	0	14	46	-	#SAY/0!	0,77	#SAY/0!	0,767	#SAY/0!	#SAY/0!	0,500
3	14	46	60	24.50	0.000	0,043	0,957	- ,0	1,04	0	14	44	2	-	0,73	- ,00	0,759	#SAY/0!	#SAY/0!	0,479
4	14	46	60	25.50	0,143	0,174	0,826	0,82	1,04	2	12	38	8	1	0,67	0,200	0,760	0,17	0,44	0,485
5	14	46	60	26.50	0,500	0,370	0,630	1,35	0,79	7	7	29	17	2	0,60	0,291	0,805	0,37	0,51	0,585
6	14	46	60	27.50	0,571	0,500	0,500	1,14	0,86	8	6	23	23	1	0,52	0,258	0,793	0,36	0,47	0,536
7	14	46	60	28.50	0,714	0,717	0,283	1,00	1,01	10	4	13	33	1	0,38	0,233	0,765	0,35	0,41	0,499
8	14	46	60	29.50	0,857	0,783	0,217	1,09	0,66	12	2	10	36	2	0,37	0,250	0,833	0,39	0,43	0,537
9	14	46	60	30.50	0,857	0,913	0,087	0,94	1,64	12	2	4	42	1	0,27	0,222	0,667	0,35	0,36	0,472
10	14	46	60	31.50	0,929	0,935	0,065	0,99	1,09	13	1	3	43	1	0,27	0,232	0,751	0,37	0,38	0,497
11	14	46	60	33.00	0,929	0,967	0,043	0,97	1,65	13	1	2	44	1	0,25	0,228	0,668	0,37	0,37	0,486
12	14	46	60	34.50	0,929	0,978	0,022	0,95	3,23	13	1	1	45	0	0,23	0,224	0,504	0,36	0,36	0,476
13	14	46	60	39.50	1,000	0,978	0,022	1,02	- ,0	14	-	1	45	#SAY/0!	0,25	0,237	1,000	0,38	0,38	0,511
14	14	46	60	45.00	1,000	1,000	- ,0	1,00	#SAY/0!	14	-	-	46	#SAY/0!	0,23	0,233	#SAY/0!	0,38	0,37	0,500
15	TPR= True Positive Rate			LR+= Positive Likelihood Ratio TP= True Positive			TN= True Negative			DOR= Diagnostic Odds Ratio			PPV= Positive Predictive Value							
16	FPR= False Positive Rate			LR-= Negative Likelihood Ratio FN= False Negative			FP= False Positive			ACC= Accuracy			NPV= Negative Predictive Value							
17	TNR= True Negative Rate			ns= Nonsignificant																

**Figure 1.** ROC analysis for sensitivity and specificity of age among the educational success groups

**Table 2.** Code age, the groups before education encompass the number and demographic characteristics of the participants.

		Man		Women		General Structure		p
		N	DE ± SS, %	N	DE ± SS, %	N	DE ± SS, %	
Age		28	28.64 ± 3.99	32	27.09 ± 1.82	60	27.82 ± 3.10	0.067
Age group		< 27	9 32.0	15 46.8	24 40.0	0.245		
		= > 27	19 68.0	17 53.2	36 60.0			
Before Education (BE) score group	A. Hypertension (HT) Out of Tension High	BE = 0	12 50.0	18 58.1	30 54.5	0.551		
		BE = > 1	12 50.0	13 41.9	25 45.5			
	B. Secondary Causes of HT	BE = 0	9 37.5	20 69.0	29 54.7	0.044		
		BE = > 1	15 62.5	9 31.0	24 45.3			
	C. Complications	BE = 0	27 96.4	31 96.9	58 96.7	1.000		
		BE = > 1	1 3.6	1 3.1	2 3.3			
	D. Out-of-Office Measurement Indications	BE = 0	17 70.8	18 58.1	35 63.6	0.488		
		BE = > 1	7 29.2	13 41.9	20 36.4			
	E. Ambulatory Measurement Is Indicated	BE = 0	18 75.0	22 68.8	40 71.4	0.831		
		BE = > 1	6 25.0	10 31.3	16 28.6			
	F. Don't Know How to take patient history	BE = 0	12 44.4	6 20.0	18 31.6	0.090		
		BE = > 1	15 55.6	24 80.0	39 68.4			
	G. Case 1. Cardiovascular Evaluation	BE = 0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	b		
		BE = > 1	26 100.0	31 100.0	57 100.0			
	H. Assessing Failure	BE = 0	0 0.0	1 3.3	1 1.7	1.000		
		BE = > 1	28 100.0	29 96.7	57 98.3			
	I. Secondary HT Clinic	BE = 0	0 0.0	1 3.3	1 1.8	1.000		
		BE = > 1	26 100.0	29 96.7	55 98.2			
J. Case 2. Resistance of Therapy Evaluation	BE = 0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	b			
	BE = > 1	27 100.0	30 100.0	57 100.0				

a. Since the data in the analyses differ depending on the suitability of the Cook's and Leverage extreme value study, there are different numbers of groups in the subcategories.

b. Due to some scores of zero, chi-square analysis could not be performed.

Sufficient effect size: 0.5 Enough power: 0.8 and higher accepted.

For these subcategories, the application of education had a significant effect. Sufficient effect was provided in 12 of the 13 subcategories; by the eleventh, enough power had been provided. The highest effect was for J. Case.2. Resistance Evaluation in the evaluation category. Second, E. Ambulatory Measurement is indicated, and as the 3. Case 1.evaluation categories followed.

*Regenerate response*

After evaluating the additional effect of the gender factor on the outcome of education, the questionnaire scores before and after the education intervention were calculated as the total score for all questions in the HT Knowledge of Physical Examination category. These scores were divided by the total

number of questions to obtain the percentage of correct answers. It was also found that the gender factor was significantly effective in this category (F: 209.263;  $p < 0.001$ ), and Category M (HT Knowledge of Physical Examination); The effect of educational application (Effect Size, Table 3) was higher in the male group (Table 3).

**Table 3.** The effect of education factor (gender Groups) on scores.

M. Hypertension Knowledge of Physical Examination	% Before Education	Average % After Education	F	T	P	R	Effect Size	Power
Female	4.91 ± 12.36	30.36 ± 32.81	16.857	4.106	<0.001	0.006	0.724	0.755
Male	2.74 ± 5.74	26.92 ± 31.12	15.172	3.895	0.001	0.300	0.808	0.738

Considering the additional effect of age on the education evaluation, for category J (Resistance Evaluation), the total questionnaire scores before and after the education intervention were calculated sum the scores for each category group. These scores were divided by the total number of questions to obtain the percentage of correct answers. The age factor was

found to be significantly effective (F: 6.373;  $p = 0.013$ ), and in the hypothesis table, (table 1) category J was accepted. The effect of the educational application in the 27 and over group (Effect Size, Table 4) was higher than that in the under-27 group (Table 4).

**Table 4.** The effect of age.Code factor (in age groups) on scores.

J.Ability to Evaluate Resistance Clinically	% Before Education	Average % After Education	F	t	p	R	Effect Size	Power
Code.Age <27	16.45 ± 7.93	44.59 ± 9.92	103.049	10.151	< 0.001	0.085	2.313	1.000
Code.Age =>27	21.97 ± 6.99	45.96 ± 11.89	108.810	10.431	< 0.001	0.052	1.701	0.999
Management Hypertensive Syndrome	% Before Education	Average % After Education	F	t	p	R	Effect Size	Power
Code.Age <27	23.81 ± 23.34	89.52 ± 19.61	97.561	-9.877	< 0.001	0.004	2.159	1.000
Code.Age =>27	20.55 ± 15.48	41.11 ± 20.81	22.612	-4.755	< 0.001	0.034	0.805	0.786
Knowledge of O.HT Tests	% Before Education	Average % After Education	F	t	p	R	Effect Size	Power
Code.Age <27	11.36 ± 18.10	59.09 ± 35.16	32.045	-5.661	<0.001	0.017	1.215	0.973
Code.Age =>27	48.09 ± 25.49	63.33 ± 30.46	5.150	-2.269	0.027	0.402	0.493	0.819

The-effect-of-age.code--factor-(in-age-groups)-on-scores

Scores for Category K (Managing Hypertensive Syndrome) were totalled, and the combined questionnaire scores before and after the education intervention were determined. These scores were divided by the total number of questions to obtain the percentage of correct answers. The age factor was found to be significantly effective for this category (F: 16.289;  $p < 0.001$ ), and in hypothesis table (table 1) category K was accepted. The effect of educational application in the 27 and over- group (Effect Size), (Table 4) was higher than that in the under-27 group. For category O (HT Code Knowledge), the age factor was found to be significantly effective (F: 5.962;  $p = 0.017$ ), and in hypothesis table (table 1) category was accepted. The effect of educational application in the over-27 group (Table 4) was higher than that in the under-27 group. This study also assessed the incremental impact of the educational component, with 'before education = 0' and 'before education => 1', on the results of the education. The total scores for the Knowledge about the Causes of TA Height Other than A.HT group of questions were calculated to determine the questionnaire scores before and after the intervention. In this category (F: 243.977;  $p < 0.001$ ), the education factor was found to be significantly effective, and H1.1.a was accepted. The effect of educational implementation (Effect Size), (Table 5) was higher in the Before Education = 0 group than in the Before Education => 1 group. Concerning category B (Secondary Causes of HT), the total questionnaire scores before and after the education intervention were calculated by adding the results of the questions that formed the Knowledge about the Reasons group [S.M.1]. These scores were divided by the total number of questions to obtain the percentage of correct answers. In this category (F: 246.423;  $p < 0.001$ ), the education factor was found to be significantly effective, and H2.1.a was accepted. The effect of the educational application (Effect Size), (Table 5) was higher in the Before Education = 0 group than in the Before Education => 1 group.

For category E (End of Ambulatory Measurement in the Knowledge), after totalling the results from the questions in the knowledge group, the combined scores from before and after the education intervention were determined. These scores were divided by the total number of questions to obtain the correct answer percentages. The education factor was found to be significantly effective (F: 307.952;  $p < 0.001$ ), and H5.1.a was accepted. The effect of the educational application (Effect Size), (Table 5) was higher in the Before Education = 0 group than in the Before Education => 1 group.

It was found that the education factor was significantly effective for category F (Knowledge of How to Take an HT Story). The total questionnaire scores before and after the education intervention were calculated by totalling the scores for questions in the Managing Hypertensive Syndrome group.

These scores were divided by the total number of questions to obtain the percentage of correct answers (F: 9.231;  $p = 0.003$ ), and H6.1.a was accepted. The effect of the educational application (Effect Size), (Table 5) was higher in the Before Education = 0.group than in the Before Education => 1 group.

For category K (Hypertensive Syndrome Management), the results of the questions in the Managing Hypertensive Syndrome group were summarized and the combined questionnaire scores from before and after the education intervention were determined. These scores were divided by the total number of questions to obtain the percentage of correct answers. The education factor was found to be significantly effective (F: 68.076;  $p < 0.001$ ), and H11.1.a was accepted. The effect of the educational application (Effect Size), (Table 5) was higher in the Before Education = 0 group than in the Before Education => 1 group.

For category L (End of Measurement at the Home Knowledge), the results of the questions comprising the End of Home Measurement: Calculating the combined knowledge group scores yielded the total questionnaire scores before and after the education intervention. These scores were divided by the total number of questions to obtain the percentage of correct answers. The education factor was found to be significantly effective (F: 16.794;  $p < 0.001$ ), and H12.1.a was accepted (Table 5).

The education factor was found to be significantly effective for category M (Physical Examination Knowledge of HT). The total questionnaire scores before and after the education intervention were determined by totalling the scores of the questions in this category (F: 209.263;  $p < 0.001$ ), and H13.1.a was accepted. The effect of the educational application (Effect Size), (Table 5) was higher in the Before Education = 0 group than in the Before Education => 1 group.

For category O (Knowledge About the HT Examinations), the education factor was found to be significantly effective (F: 30.284;  $p < 0.001$ ), and H14.1.a was accepted. The effect of the educational application (Effect Size, Table 14) was higher in the Before Education = 0 group than in the Before Education => 1 group (Table 5).

### 3.2. Discussion

Using a preliminary and final questionnaire, a previous study reported the effectiveness of small group information literacy instruction for medical students [11]. Another study observed a positive effect for the participatory clinical education model on nursing students' learning perceptions and capacities [12]. In the current study, a similar positive effect on questionnaire scores was found for the HT-related education model.

**Table 5.** The effect of education factor (in before education groups) on scores

<b>The Effect of Education Factor (Before Education Groups) on Scores</b>								
A. Hypertension (HT) Out of Tension High	% Average Before Education	% Average After Education	F	t	P	R	Effect Size	Power
Before Education = 0	00.00 ± 0.00	6.13 ± 9.66	NS	NS	<0.001	NS	0.634	0.238
Before Education => 1	13.09 ± 4.33	15.08 ± 25.87	31.172	- 0.399	0.693	0.213	0.078	0.82
B. Secondary Causes of Hypertension	% Average Before Education	% Average After Education	F	t	P	R	Effect Size	Power
Before Education = 0	00.00 ± 0.00	33.10 ± 32.63	NS	NS	<0.001	NS	1.014	0.856
Before Education => 1	30.00 ± 16.68	32.50 ± 5.88	0.223	- 0.473	0.641	0.244	0.153	0.867
E. End of Ambulatory Measurement in the Knowledge	% Average Before Education	% Average After Education	F	t	p	R	Effect Size	Power
Before Education = 0	00.00 ± 0.00	16.56 ± 11.80	NS	NS	<0.001	NS	1.403	0.999
Before Education => 1	16.40 ± 5.98	21.09 ± 12.68	1.788	- 1.337	0.195	-0.060	0.327	0.804
F. Knowledge of How to Take a Hypertension Story	% Average Before Education	% Average After Education	F	t	p	R	Effect Size	Power
Before Education = 0	00.00 ± 0.00	11.61 ± 13.87	NS	NS	0.002	NS	0.837	0.901
Before Education => 1	11.19 ± 10.62	9.09 ± 15.22	0.498	0.706	0.483	0.001	0.113	0.010
K. Management of Hypertension Syndrome	% Average Before Education	% Average After Education	F	t	p	R	Effect Size	Power
Before Education = 0	00.00 ± 0.00	63.53 ± 31.81	NS	NS	<0.001	NS	1.997	1.000
Before Education => 1	31.00 ± 14.28	57.00 ± 30.90	23.331	- 4.830	<0.001	0.286	0.863	0.978
L. Knowledge About End of Measurement At the Home	% Mean Before Education	% Mean After Education	F	t	p	R	Effect Size	Power
Before Education = 0	00.00 ± 0.00	23.68 ± 13.96	NS	NS	<0.001	NS	1.696	0.999
Before Education => 1	18.02 ± 4.61	19.37 ± 11.46	0.443	- 0.665	0.509	0.075	0.112	0.759
M. Physical Examination Knowledge of Hypertension	% Average Before Education	% Average After Education	F	T	p	R	Effect Size	Power
Before Education = 0	00.00 ± 0.00	26.78 ± 32.23	NS	NS	<0.001	NS	0.830	0.991
Before Education => 1	22.86 ± 12.04	38.57 ± 29.39	2.447	- 1564	0.144	-0.269	0.453	0.627
O. Knowledge About the Hypertension Examinations	% Average Before Education	% Average After Education	F	t	p	R	Effect Size	Power
Before Education = 0	00.00 ± 0.00	50.00 ± 39.44	NS	NS	<0.001	NS	1.785	0.997
Before Education => 1	47.15 ± 23.24	66.26 ± 28.01	11.296	- 3.361	0.001	0.158	0.571	0.636

For problem-based education, positive effects were observed on knowledge, ability, and evaluation scores for standard patients [13]. In this study, similar effects were observed concerning the problem-based training for, and the evaluation of HT cases. Moreover, previously, positive effects on adherence to HT management guidelines resulted from for a structured physician training and feedback system [14]. In one study, education was observed to improve physicians' HT follow-up behaviors [15]. In the current study, the HT evaluation required monitoring and follow-up of hypertensive pregnancy and HT physical examination, focusing on the physicians' adherence to the guidelines, and similar improvement in the post-intervention score was observed.

Hypertension has a fairly high prevalence in society, meaning relatively high personal and social benefits when adequate HT management is performed in primary care. This study found that the educational training given increased the HT-related to HT?? in almost every category, and that significance was achieved in 13 of the subcategories. Therefore, this educational work can be considered to be generally successful. The percentage of correct post-intervention scores could be considered an indicator of HT management adequacy.

This score could be interpreted as an indication of success in the relevant categories. Clearly, if this level were maintained throughout primary care HT management, it would engender positive results in health management not only from the clinical, but also from the patient and social points of view, leading to more effective treatment.

Another research direction emerging from this study is the observation the influence of specific factors; for example, the findings of future research may suggest that priority should be given to those with before education (BE) scores of 0. Observation of the additional effects of gender and age would also be useful in determining appropriate methods for the implementation of such training in practice.

This study had several limitations. The intervention increased the scores in almost every category, significance was achieved in 13 of the 15 subcategories, and following the training, this was typically achieved in five subcategories, exceeding the target score of at least 50%; however, it is difficult to assess the accuracy of this percentage because we did not use a scale,. Although the target of 50% or more correct answers was achieved in 5 subcategories, upon examining particular cases in these categories, there was a clear distinction between those who scored 50% or higher and those who did not. To better ensure competence in terms of HT management in primary care, future research should evaluate individual competence and provide additional complementary education to those who have not yet reached the appropriate standard.

In a previous study, it was observed that online education increases the learning capacities of nursing students [16]. Another stud reported positive results for online occupation therapy training [17]. Moreover, the benefits

of continuous training have been emphasized in the case of DM (diabetes mellitus) [18]. Thus, it is beneficial to disseminate HT-related education via widespread and continuous training, and this could also be provided online.

#### 4. Conclusions

This study illustrated that in-person professional education practice is effective at increasing students' knowledge, awareness, and evaluation capacity, which are important elements of HT management in primary care. In relation to HT, 15 subcategories were examined in detail, revealing the categories that benefited from the education given in terms of the effect size. In addition, a review of factors affecting the usefulness of the education identified the most influential. This study also revealed the detailed effects of education on the subcategories related to HT management, leading to the emergence of original results.

Hypertension remains a highly prevalent health condition globally, and a key focus of medical science. Thus, HT monitoring and management in PC (primary care) is of vital importance. This study has the potential to shed light on clinical applications in this field and to guide future research.

#### References

1. [Hypertension-Manual -2022.pdf [Internet]. [quotation 25 February. (2023). <https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/Hipertansiyon-Kilavuzu-2022.pdf>.
2. [Hypertension [Internet]. [quotation 25 February. (2023). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.
3. Hypertension [Internet]. [quotation 25 February. (2023). <https://www.who.int/health-topics/hypertension>.
4. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al.: Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013, 28:169-80. 10.1007/s10654-013-9771-5
5. Li X, Krumholz HM, Yip W, et al.: Quality of primary health care in China: challenges and recommendations. *Lancet.* 2020, 395:1802-12. 10.1016/S0140-6736(20)30122-7
6. Mogueo A, Defo BK: Patients' and family caregivers' experiences and perceptions about factors hampering or facilitating patient empowerment for self-management of hypertension and diabetes in Cameroon. *BMC Health Serv Res.* 2022, 22:1381. 10.1186/s12913-022-08750-4
7. Yan C, Yuan Y, Zhao D, et al.: Family Doctor Contract Services and Awareness of Blood Pressure Measurement Among Hypertension Patients: A Cross-Sectional Study in Rural Shandong, China. *Front Public Health.* 2022, 10:757481. 10.3389/fpubh.2022.757481
8. Rakek AGAIN: Family Medicine Textbook E-Book. Elsevier Health Sciences, 2007.
9. İyişenyürek Ö.THE ROLE AND IMPORTANCE OF HYPERTENSION DISEASE OF FAMILY HEALTH CENTERS: <https://acikerisim.medipol.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/20.500.12511/7420/C4%B0yisenyurek-Omer-2018.pdf?sequence=1&...>
10. Primary health care services [Internet]. [excerpt from February 27. (2023). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/primary-health-care>.
11. McClurg C, Powelson S, Lang E, Aghajafari F, Edworthy S: Evaluating effectiveness of small group information literacy instruction for Undergraduate Medical Education students using a pre- and post-survey study design. *Health Info Libr J.* 2015, 32:120-30. 10.1111/hir.12098
12. Henderson A, Heel A, Twentymen M, Lloyd B: Pre-test and post-test evaluation of students' perceptions of a collaborative clinical education model on the learning environment. *Aust J Adv Nurs.* 2006, 23:8-13.

13. Davis P, Kvern B, Donen N, Andrews E, Nixon O Evaluation of a problem-based learning workshop using pre- and post-test objective structured clinical examinations and standardized patients. *J Contin Educ Health Prof.* 2000, 20:164-70. 10.1002/chp.1340200305
14. Lüders S, Schrader J, Schmieder RE, Smolka W, Wegscheider K, Bestehorn K: Improvement of hypertension management by structured physician education and feedback system: cluster randomized trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010, 17:271-9. 10.1097/HJR.0b013e328330be62
15. Tu K, Davis D Can we alter physician behavior by educational methods? Lessons learned from studies of the management and follow-up of hypertension. *J Contin Educ Health Prof.* 2002, 22:11-22. 10.1002/chp.1340220103
16. Ryan C, Young L, McAllister M The impact of an online learning platform about nursing education on enrolled nurse preceptor teaching capabilities: a pre-post-test evaluation. *Contemp Nurse.* 2017, 53:335-47. 10.1080/10376178.2017.1347512
17. Vander Kaay S, Letts L, Jung B, Moll SE On-line ethics education for occupational therapy clinician-educators: a single-group pre/post-test study. *Disabil Rehabil.* 2019, 41:2841-53. 10.1080/09638288.2018.1473510
18. Lim SC, Mustapha FI, Aagaard-Hansen J, Calopietro M, Aris T, Bjerre-Christensen U Impact of continuing medical education for primary healthcare providers in Malaysia on diabetes knowledge, attitudes, skills and clinical practices. *Med Educ Online.* 2020, 25:1710330. 10.1080/10872981.2019.1710330

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2023, 10 (2): 136-140.

## **Diabetik Olmayan ST Yükselmesiz Miyokard Enfarktüsü Hastalarında Serum Vaspın Düzeyi ile Koroner Arter Hastalığının Şiddeti Arasındaki İlişki**

### **Relationship Between Serum Vaspın Levels and the Severity of Coronary Disease Non-Diabetic Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction**

Jihat Balı<sup>1</sup>, Umut Karabulut<sup>2\*</sup>, Ahmet Büyük<sup>3</sup>, Cengiz Çeliker<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Mardin Training and Research Hospital, Mardin, Turkey.

<sup>2</sup>Acıbadem International Hospital, İstanbul, Turkey.

<sup>3</sup>Gaziantep 25 Aralık State Hospital, Gaziantep, Turkey.

<sup>4</sup>İstanbul University Cerrahpaşa Cardiology Institute, İstanbul, Turkey.

e-mail: umkarabulut@gmail.com, jihat1988@gmail.com, ahmetbuyuk@hotmail.com, fante1903@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3947-9173

ORCID: 0000-0001-8186-6196

ORCID: 0000-0002-5427-4563

ORCID: 0000-0001-6784-728X

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Umut Karabulut

Gönderim Tarihi / Received:04.10.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 29.06.2023

DOI: 10.34087/cbusbed.1002213

#### **Öz**

**Giriş ve Amaç:** Vaspın bir adipositokin, serin proteaz inhibitörüdür ve obezite, insülin duyarlılığı, diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı ile ilişkilidir. Vaspın ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Koroner arter hastalığı olan hastalarda bu değer diyabetten bağımsız olup olmadığı ise bilinmemektedir. Ayrıca ST elevasyonsuz miyokard enfarktüslü (NONSTEMI) hastalarda vaspının önemini gösteren bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada, diyabetik olmayan NONSTEMI hastalarında serum vaspın düzeyleri ile SYNTAX skoru ile belirlenen koroner arter hastalığı şiddeti arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** NONSTEMI'li toplam 165 diyabetik olmayan hasta, kesitsel olarak çalışmaya dahil edildi. Serum vaspın seviyeleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. SYNTAX skorları, anjiyografi sonuçlarına (çift kör) iki uzman operatör tarafından değerlendirildi. Hastalar çeyrekler arası aralık yöntemi ile SYNTAX skoruna göre üç gruba ayrıldı (Grup 1 SS <10, grup 2  $10 \leq SS \leq 22$ , grup 3 SS > 22).

**Bulgular:** Serum vaspın düzeyleri üç grup arasında anlamlı olarak farklı ( $p = 0,03$ ) ve grup 1'de grup 3'e göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p = 0,01$ ). Grup 1 ve 2 ile grup 2 ve grup 3 arasında anlamlı fark bulunmadı. ( $p = 0,52$ ,  $p = 0,06$ ). SYNTAX skoru ile serum vaspın seviyeleri arasında anlamlı ancak zayıf bir negatif korelasyon olduğu bulundu ( $r = -0,207$ ,  $p = 0,008$ ).

**Sonuç:** Vaspın, SYNTAX skoru ile negatif korelasyon göstermektedir ve diyabetik olmayan NONSTEMI hastalarında koroner hastalığın şiddetini göstermek için yararlı bir belirteç olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetik olmayan, NONSTEMI, SYNTAX, Vaspın.

#### **Abstract**

**Objectives:** Vaspın is an adipocytokine, serine protease inhibitor, correlated to obesity, insulin sensitivity, diabetes mellitus, and coronary artery disease. The association between vaspın and coronary artery disease was shown in several studies. Whether this value is independent of diabetes in coronary artery disease patients is not known. Also, a study that shows the importance of vaspın in patients with Non-ST elevation myocardial infarction



(NONSTEMI) is not conducted. This study aimed to investigate the relationship between serum vaspin levels and the severity of coronary artery disease, which is determined by the SYNTAX score, in nondiabetic patients with NONSTEMI

**Materials and Methods:** A total of 165 nondiabetic patients with NONSTEMI were included in this cross-sectional study. Serum vaspin levels were measured by the ELISA method. SYNTAX scores were evaluated by two expert operators blinded to the angiography results. Patients were divided into three groups according to the SYNTAX score by the interquartile range method (group 1 with  $SS < 10$ , group 2 with  $10 \leq SS \leq 22$ , group 3 with  $SS > 22$ ).

**Results:** Serum vaspin levels were found significantly different between three groups ( $p = 0,03$ ) and significantly higher in group 1 than group 3 ( $p = 0,01$ ). No significant difference was found between group 1 and 2 also group 2 and 3 ( $p = 0,52$ ,  $p = 0,06$ ). It was found to be a significant but weak negative correlation between the SYNTAX score and serum vaspin levels ( $r = -0,207$ ,  $p = 0,008$ ).

**Conclusion:** Vaspin negatively correlates to SYNTAX score and maybe a useful marker to show the severity of coronary disease in nondiabetic patients with NONSTEMI

**Keywords:** NONSTEMI, Nondiabetic, SYNTAX, Vaspin.

## 1. Introduction

Coronary artery disease is the most common cause of death worldwide. Although many patients have similar traditional risk factors, coronary artery disease severity is not the same. This is because of the non-traditional risk factors such as homocysteine, lipoprotein-a, oxidative stress, adipocytokines, or genetic mutations. [1]. Adipose tissue acts as an endocrine gland by secreting adipocytokines. Some of these are pro-inflammatory and associated with insulin resistance, endothelial dysfunction, atherosclerosis, and increased cardiovascular risks [2-4]. Vaspin is an adipocytokine, serine protease inhibitor, correlated to obesity, insulin sensitivity, diabetes mellitus (DM), and coronary artery disease [5-8]

The Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) scoring system, which is calculated by evaluating the number of angiographic lesions, the location of the lesion, and its functional importance, is a validated scoring system that shows the severity of coronary artery disease [9]. It is demonstrated that vaspin levels may predict adverse cardiovascular events and mortality in patients with acute myocardial infarction [10]. But the study population consisted of diabetics and ST-elevation myocardial infarction (STEMI). A strong relationship between diabetes and vaspin may explain the predictive value of vaspin in these studies [9,10]. Whether this value is independent of diabetes in coronary artery disease patients is not known. Also, a study that shows the importance of vaspin in patients with NONSTEMI is not conducted. Therefore, this study aimed to investigate the relationship between serum vaspin levels and the severity of coronary artery disease determined with SYNTAX scores in non-diabetic patients with NONSTEMI.

## 2. Material and Methods

In this cross-sectional single-center study, 165 nondiabetic patients with NONSTEMI who underwent coronary angiography between 2016 -2017 were included. Ethical approval was obtained from the

regional ethics committee (Approval no:215944, 07/06/2017), and each patient signed an informed consent form. All participants' rights were protected according to the Helsinki Declaration (2013). Echocardiography was performed on all patients. At the time of diagnosis, 3 mL of venous blood samples were taken from each patient. The samples were centrifuged, separated serums were stored at  $-80^{\circ}\text{C}$ , and serum vaspin levels were measured with the ELISA method by using East Biopharm Elisa kit. The reference range of vaspin was 50-10000 pg/ml

The exclusion criteria were as follows: Diabetes mellitus, advanced left ventricular dysfunction ( $EF < 30\%$ ), history of coronary by-pass surgery, acute renal failure, end-stage renal failure ( $GFR < 15$  mL/min) requiring hemodialysis, advanced liver failure (Child-Pugh B, C), and active infection. NONSTEMI is defined as elevated cardiac troponin levels with one of the ST-T wave changes or pathological Q waves in the ECG report or newly detected wall motion abnormality with cardiac imaging. SYNTAX scores (SS) were evaluated by two expert operators blinded to the angiography results, and in case of any discrepancy, an opinion was sought from a third cardiologist. Most of the studies were divided patients into groups according to SS as;  $SS \leq 22$ ,  $22-32$ , and  $\geq 32$ . However, when the patients were divided with this method in our study population, there would be no balanced distribution because 111 patients had  $SS \leq 22$ . Therefore, patients were divided into three groups using the interquartile range (IQR) method:  $SS < 10$ ,  $10 \leq SS < 22$ , and  $SS \geq 22$ .

Statistics: SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, Illinois) 21.0 program was used to analyze the variables. Normality analysis of the data was performed using the Kolmogorov-Smirnov test. Normally distributed numerical data were compared with Student's t-test. Categorical data were compared using the chi-square test. The relationship between the serum vaspin level and SS were analyzed using Pearson's correlation test. Quantitative variables are indicated as mean  $\pm$  standard deviation. Furthermore, the median (minimum/maximum) and

categorical variables are shown as n (%). Variables were examined at a 95% confidence interval, and  $p < 0,05$  was considered significant.

### 3. Results and Discussion

#### 3.1. Results

A total of 165 patients' mean age were  $61,4 \pm 10,4$  years, and 68% were male. Hypertension and hyperlipidemia were found in 58% and 32,1% of

patients, and 55,8% were active smokers. A significant difference was found between the groups in terms of age and EF ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,002$ ). There was no significant difference between the groups in terms of hypertension, hyperlipidemia, gender, and smoking status ( $p > 0,05$ ). Previous myocardial infarction and percutaneous coronary intervention rates were similar ( $p = 0,12$ ,  $p = 0,36$ ). The demographic and clinical characteristics of the patients were shown in Table 1.

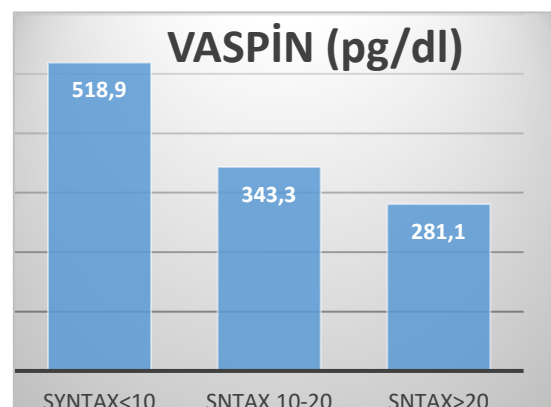
**Table 1.** Clinical characteristics of the patients.

	SS<10 n=54	10≤SS<22 n=51	SS≥22 n=60	P value
Age (mean± SD)	56,4 ± 12,6	62,5 ± 11,4	62,5 ± 12,4	<b>0,01*</b>
Male	33 (%60,5)	44 (%73,6)	41 (%67,4)	0,33
BMI (m <sup>2</sup> /kg)	27,2 ± 6,1	26,3 ± 5,3	26,7 ± 9,1	0,21
Hypertension	31 (%57,4)	30 (%58,8)	36 (%60)	0,96
Hyperlipidemia	15 (%27,8)	21 (%41,2)	17 (%28,3)	0,24
Smoking	27 (%50)	31 (%60,8)	34 (%56,7)	0,53
Previous MI	15 (%27,8)	6 (%11,8)	12 (%20)	0,12
Previous PCI	19 (%35,2)	16 (%31,4)	14 (%23,3)	0,36
EF (%; mean ± SD)	55,2 ± 6,7	52,9 ± 7,8	49,9 ± 8,3	<b>0,002**</b>

SS:SYNTAX score,BMI:Body mass index,MI:myocardial infarction,EF:Ejection fraction,PCI:Percutaneous coronary intervention

The mean LDL-C, CRP, hemoglobin, glucose, creatinine, and vaspin levels were  $130,5 \pm 41,8$  mg/dL,  $6,6 \pm 6,1$  mg/dL,  $13,3 \pm 1,9$ ,  $108,5 \pm 22$  mg/dL,  $0,91 \pm 0,23$  mg/dL, and  $386,5 \pm 50,7$  pg/mL, respectively. The mean vaspin value was  $518,9 \pm 66,8$  pg/ml in SS <10 (group 1),  $343,3 \pm 45,7$  in  $10 \leq$  SS 22 (group 2) and  $281,1 \pm 26,2$  pg/ml in  $SS \geq 22$  (group 3). (Table 2). The total cholesterol, LDL-C, and creatinine levels of the patients were significantly higher in group 3 ( $p = 0,006$ ,  $p = 0,01$ ,  $p = 0,008$ , respectively). Creatinine values were significantly different between groups 1 and 3 ( $p = 0,001$ ). Platelet count was significantly lower in group 3 ( $p = 0,02$ ). Serum vaspin levels were found significantly different between groups ( $p = 0,03$ ). When the binary groups were compared, only group-1 vaspin levels were significantly higher than group 3 ( $p = 0,01$ ). No significant difference was found between group 1 and group 2 and between group 2 and group

3 in vaspin levels ( $p = 0,52$ ,  $p = 0,06$ ). (Table.2) (Figure.1)



**Figure.1** Serum vaspin levels were found significantly different between groups ( $p = 0,03$ )

**Table.2** Laboratory findings of patients

	SS <10 (n=54)	10≤ SS<22 (n=51)	SS≥22 (n=60)	P-value
Total cholesterol (mg/dl; mean± SD)	175,4 ± 41,7	197,9 ± 49,7	196,1 ± 43,6	<b>0,01*</b>
LDL-C (mg/dl; mean ± SD)	116,2 ± 36,2	138,6 ± 47,6	136,7 ± 35,2	<b>0,008**</b>
HDL-C (mg/dl; mean ± SD)	37,8 ± 12,3	41,3 ± 10,6	36,7 ± 12,1	0,06
Triglyceride (mg/dl; mean ± SD)	187,8 ± 160,6	159,3 ± 89,2	185,7 ± 129,2	0,45
Glucose (mg/dl; mean± SD)	108,3 ± 61,3	100,7 ± 40,8	114,19 ± 51,5	0,38
Creatinine (mg/dl; mean ± SD)	0,84 ± 0,18	0,92 ± 0,21	0,98 ± 0,26	<b>0,006*</b>
CK-MB (ng/ml; mean ± SD)	32,6 ± 22,2	29,6 ± 27,6	34,1 ± 33,1	0,54
Troponin (ng/ml; mean ± SD)	0,30 ± 0,51	0,44 ± 0,57	0,54 ± 0,7	0,12
Hemoglobin (gr/dl; mean ± SD)	13,1 ± 1,9	13,3 ± 1,8	13,5 ± 2	0,48
CRP (mg/L; mean ± SD)	6,4 ± 6,4	6,3 ± 5,4	7,0 ± 6,6	0,81
Vaspin (pg/ml; mean ± SD)	518,9 ± 66,8	343,3 ± 45,7	281,1 ± 26,2	<b>0,03*</b>

\*Difference between group 1 and 2-3,\*\*Difference between group 1 and 2 and 3

LDL-C: Low-density lipoprotein- cholesterol, HDL-C: High-density lipoprotein -cholesterol, CK-MB: Creatine kinase muscle-brain, CRP: C reactive protein

No significant differences were observed in other parameters between the groups ( $p>0,05$ ).

In Pearson's correlation analysis, serum vaspin levels were found to be significantly negatively correlated to SS ( $r = -0,207$ ,  $p = 0,008$ ).

Of the 165 patients, 68 (41,1%) were diagnosed with single-vessel disease, 60 (35,7%) with the two-vessel disease, and 37 (23,2%) with multi-vessel disease. The mean SS was found  $17,5 \pm 11,4$ . The angiographic characteristics of the patients are shown in Table 3.

**Table 3.** Angiographic characteristics of patients

Number of critical coronary artery	n=165
One vessel	68 (%41,1)
Two vessel	60 (%35,7)
Multivessel	37 (%23,2)
<b>Infarct related artery</b>	
Left Anterior Descending	82 (%49,4)
Circumflex	38 (%22,6)
Right coronary artery	45 (%28)
<b>SYNTAX score (mean ± SD)</b>	17,5±11,4

### 3.2. Discussion

A significant but weak negative correlation was found between serum vaspin levels and the extent and the severity of coronary artery disease in non-diabetic patients with NONSTEMI in this study. Serum vaspin levels significantly decreased in patients with a high SS. The possible reason for the low correlation coefficient between vaspin and SS in our study may

be the lack of a strong effect of diabetes, insulin resistance to vaspin levels.

Systemic inflammation and adipokines production have been considered important mechanisms for the adverse effects on the vessel wall. Metabolites, cytokines, and adipocytokines like vaspin can target the liver. Changes in liver-derived lipoproteins, clotting factors, and inflammatory factors impact the vessel wall's atherogenic environment [11]. Studies have demonstrated the relationship between vaspin and atherosclerosis. Low vaspin levels were found to be a higher risk of coronary artery disease (CAD) [12]. In a study by Aust et al., no association was found between serum vaspin levels and stenosis severity in patients with carotid stenosis. However, it was found that low vaspin levels correlated to ischemic cerebrovascular events observed in the last six months [13]. In another study by Kadoglou et al., vaspin values were lower in coronary artery disease patients than in the healthy control group [14]. In the same study, a negative correlation was found between vaspin and the Gensini score, which indicates the severity of coronary artery disease. These findings are consistent with our results. Studies examining the relationship between vaspin and the severity of coronary artery disease are scarce. Serum vaspin levels were found to be significantly lower in patients with stenosis of more than 70% in a single vessel than in those without coronary stenosis [15]. A study by Zhang et al. compared acute coronary syndrome patients with patients having normal coronary arteries. Plasma vaspin levels were found to be significantly lower in patients with acute coronary syndrome [16]. In a study by Sathyaseelan et al., serum vaspin levels were compared in diabetic patients with and without acute coronary syndrome. Low serum vaspin levels were found to be an independent risk factor for coronary artery disease [17]. In contrast to our study, patients with acute coronary syndrome and stable patients were compared. Moreover, patients in that study had

diabetes. In another study, diabetic patients with and without coronary artery disease and the healthy control group were compared. In contrast to our study results and other studies, the lowest vaspin levels were found in the healthy control group. The highest levels were found in diabetic patients with coronary artery disease [18]. However, a significant positive correlation was found between serum vaspin levels and insulin resistance. The high level of vaspin in coronary artery patients may also be related to this high insulin resistance in patients with impaired diabetes regulation. In the Zhang et al. study, it was shown that the frequency of major cardiac adverse events was significantly higher in patients with low vaspin levels, and vaspin was an independent predictor of mortality in STEMI patients. In addition, increased vaspin levels may have a protective role in the recovery of ejection fraction. [10]. In a recent large patient population study, Xiang et al. showed that vaspin might be a valuable biomarker of major adverse cardiac events and improve risk stratification for acute myocardial infarction patients [19]. Moreover, Ji et al. showed that vaspin might be a useful marker to predict cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease [20]. These findings are compatible with our study. To the best of our knowledge, the relationship between vaspin levels and the severity of coronary artery disease in non-diabetic patients with NONSTEMI was not conducted before.

The study's limitations are a single-center design, the limited number of patients, and the lack of follow-up data.

#### 4. Conclusion

Vaspin negatively correlates to SS and may be a useful marker to show the severity of coronary disease in non-diabetic patients with NONSTEMI. However, multi-center studies with larger patient populations and follow-up need to reveal the relationship of vaspin with cardiovascular morbidity and mortality.

#### 5. Acknowledgements and Disclosures

All the authors of the study declare; there is no conflict of interest.

There is no funding.

#### References

1. Buğan, B, Çelik, T, Risk factors for coronary artery disease, *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 2014, 5(2), 159-63.
2. Gülçelik, N.E, Usman, A, Gürlek, A, Role of adipocytokines in predicting the development of diabetes and its late complications, *Endocrine*, 2009, 36(3), 397-403.
3. Northcott, J.M, Yeganeh, A, Taylor, C.G, Zahradk, A.P, Wigle, J.T, Adipokines and the cardiovascular system: mechanisms mediating health and disease, *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2012, 90(8), 1029-59.

4. Yamawaki, H, Vascular effects of novel adipocytokines: focus on vascular contractility and inflammatory responses, *Biological Pharmacology Bulletin*, 2011, 34(3), 307-10.
5. Rabe, K, Lehrke, M, Parhofer, K.G, Broedl, U.C. Adipokines and insulin resistance, *Molecular Medicine*, 2008, 14(11-12), 741-51.
6. Ye, Y, Hou, X.H, Pan, X.P, Lu, J.X, Jia, W.P, Serum vaspin levels in relation to postprandial plasma glucose concentration in subjects with diabetes, *China Medical Journal (Engl)* 2009, 122(21), 2530-3.
7. Feng, R, Li, Y, Wang, C, Luo, C, Liu, L, Chuo, F, Higher vaspin levels in subjects with obesity and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2014, 106(1), 88-94.
8. Gülçelik, N.E, Karakaya, J, Gedik, A, Serum vaspin levels in type 2 diabetic women in relation to microvascular complications, *European Journal of Endocrinology*, 2009, 160, 65-70.
9. Sianos, G, Morel, M.A, Kappetein, A.P, The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease, *Euro Intervention*, 2005, 1(2), 219-27.
10. Zhang, B, Peng, W, Wang, K, Li, H, Xu, Y, Vaspin as a Prognostic Marker in Patients with Acute Myocardial Infarction, *Heart, Lung, and Circulation*, 2016, 25(3), 257-264.
11. Berg, A.H, Scherer, P.E. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease, *Circulation Research*, 2005, 96, 939-949.
12. Li, H.L, Peng, W.H, Cui, S.T, Lei, H, Wei, Y.D, Li, W.M, Xu, Y.W, Vaspin plasma concentrations and mRNA expressions in patients with stable and unstable angina pectoris, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2011, 49(9), 1547-54.
13. Aust, G, Richter, O, Rohm, S, et al., Vaspin serum concentrations in patients with carotid stenosis, *Atherosclerosis*, 2009, 204(1), 262-6.
14. Kadoglou, N.P, Gkontopoulos, A, Kapelouzou, A, Serum levels of vaspin and visfatin in patients with coronary artery disease-Kozani study, *Clinical Chemical Acta*, 2011, 412, 48-52.
15. Kobat, M.A, Celik A, Balin, M, Altas, Y, Baydas, A, Bulut, M, The investigation of serum vaspin level in atherosclerotic coronary artery disease, *Journal of Clinical Medical Research*, 2012, 4(2), 110-3.
16. Zhang, B, Peng, W, Li, H, Lu, Y, Zhuang, J, Wang, K, Plasma vaspin concentrations are decreased in acute coronary syndrome, but unchanged in patients without coronary lesions, *Clinical Biochemistry*, 2013, 46(15), 1520-5.
17. Sathyaseelan, A.J, Adole, P.S, Wyawahare, M, Saya, R.P, Assessment of serum vaspin levels among Type 2 Diabetes Mellitus patients with or without Acute Coronary Syndrome, *Journal of Clinical Diagnostic Research*, 2016, 10(12), 07-10.
18. Hao, F, Zhang, H, Zhu, J, Kuang, H, Yu, Q, Bai, M, Mu, J, Association between vaspin level and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes, *Diabetes Research Clinical Practise*, 2016, 113, 26-32.
19. Xiang, Z, Yuqi, C, Yifei, T, Wei, Z, eiting, X, Xiang, L, Serum Vaspin as a Predictor of Adverse Cardiac Events in Acute Myocardial Infarction, *Journal of the American Heart Association*, 2019, 22, 8(2).
20. Ji, S, Kou, W, Luan, P, Jian, W, Zhuang, J, Xu, X, Plasma vaspin is an effective biomarker for evaluation of future cardiovascular events in patients with chest pain: a 5-year retrospective observational study, *Annals of Translational Medicine*, 2020, 8(7).

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ  
RESEARCH ARTICLE  
CBU-SBED, 2023, 10(2): 141-147.

## Evaluation of Voice Quality by Vocal Analysis in Patients Who Underwent Open Heart Surgery

### Açık Kalp Ameliyatı Olan Hastalarda Ses Analizi ile Ses Kalitesinin Değerlendirilmesi

Tolga Onur Badak<sup>1\*</sup>, Sedat Alagöz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Adana Training and Research Hospital Cardiovascular Surgery Department, Turkey.

e-mail: tolgaonurbadak\_dr@hotmail.com, alagozsedat@gmail.com

Orcid: 0000-0002-4254-196X

Orcid: 0000-0003-2323-0792

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Tolga Onur Badak

Gönderim Tarihi / Received: 14.10.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 29.06.2023

DOI: 10.34087/cbusbed.1188998

#### Öz

**Giriş ve Amaç:** Bu çalışmada açık kalp ameliyatlarının akustik ses kalitesi ve ses aralığına etkisini bilgisayar destekli analiz yöntemi kullanarak ortaya koymayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** 2020-2021 yılları arasında kliniğimizde ameliyat edilen 40 hastaya ameliyat öncesi objektif ses analizi yapıldı. Ameliyat sonrası 2. ayda ölçümler tekrarlandı. Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Ses handikap indeksi-10 (VHI-10) açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,050$ ). Temel frekans (F0) değeri ameliyat sonrası dönemde ameliyat öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,042$ ). Gruplar arasında % jitter, shimmer % ve harmonik gürültü oranı (HNR) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

**Sonuç:** Açık kalp cerrahisi solunum sistemi üzerinde yıkıcı etkisi olabilen bir ameliyattır. Ses enerjisinin kaynağı olan akciğerlerin etkilenmesi ses kalitesinin de etkileneceğini düşündürür. Bu etkiler genellikle kısa sürede gerilerken bazen kalıcı olabilir. Bu durum daha çok mesleğinde sesini kullanan kişileri etkiler. Bu nedenle her hastaya böyle bir durum hakkında detaylı bilgi verilmeli ve ses bozukluklarına neden olabilecek faktörlerin en aza indirilmesine özen gösterilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Açık Kalp Ameliyatı, Ses, Ses Analizi, Ses kalitesi.

#### Abstract

**Objective:** In this study, we aimed to reveal the effect of open heart surgeries on acoustic sound quality and vocal range by using computer aided analysis method.

**Materials and Methods:** Preoperative objective voice analysis was performed on 40 patients who were operated on in our clinic between 2020 and 2021. Measurements were repeated in the 2nd postoperative month. The results were compared statistically.

**Results:** There was no significant difference between the groups according to the voice handicap index-10 (VHI-10) ( $p>0.050$ ). The baseline frequency (F0) value was found to be statistically significantly higher in the postoperative period compared to the preoperative period ( $p=0.042$ ). There was no statistically significant difference between groups in jitter %, shimmer % and harmonic noise ratio (HNR) values.

**Conclusion:** Open heart surgery is an operation that can have a destructive effect on the respiratory system. The fact that the lungs, which are the source of voice energy, are affected, suggests that the voice quality will also be affected. While these effects usually regress in a short time, they can sometimes be permanent. This condition mostly affects people who use their voice in their profession. Therefore, detailed information about such a situation should be given to each patient and care should be taken to minimize the factors that may cause voice disorders.

**Keywords:** Complete Blood Cell, Emergency Service, Neutrophil Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio, White Blood Cell

---

## 1. Introduction

The vocal tract includes various structures that start from the vocal cords, pass through the oropharynx and end at the lips and nostrils. In this process, which ends with the vibration of the vocal cords, the characteristic of the voice is formed depending on the anatomical structures through which the air passes. The source of the air, which is the main factor that provides this vibration, is the lungs. The complex metabolic activity, which contributes to the respiratory system, musculoskeletal structures as well as hormonal factors, ensures the fulfillment of the speech function, which is one of the basic elements that defines the person in daily life. Just like fingerprints, voice is personal.

The factors that affect the voice production mechanism and lead to the distortion of the voice are very diverse. Voice abuse habits (talking loudly, shouting, singing, etc.), medical reasons (larynx removal, thyroid surgery, intubation, heart surgery, etc.), chronic diseases (respiratory problems, hormonal problems, stomach problems, allergies, etc.), habits (alcohol, cigarette smoking) or neurological disorders are the most important factors that directly affect voice quality and result in voice disorders [1, 2].

Although voice analysis was performed especially in head and neck surgeries, it was not performed in surgeries where the thorax or sternum was opened. We consider that the voice will be affected after surgeries in which the integrity of the thorax and/or sternum is impaired, because open heart surgery, despite technological developments and increasing experience, has a destructive effect on all tissues and organs. It may show the same destruction in all structures in the stages of receiving, storing and transmitting the air necessary for the formation of voice. Dysfunction in the lungs where air is stored is one of the most common and most important complications after open heart surgery. The decrease in postoperative pulmonary functions is affected by many factors, which may be listed as preoperative factors (smoking, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and other accompanying lung diseases), phrenic or left laryngeal nerve damage caused by the effect of ice used for preoperative local hypothermia, quenching of the lungs during cardiopulmonary bypass time, blood and blood products transfusion, opening of the pleura, removal of internal mammary artery (IMA). In addition, postoperative pain due to sternotomy, prolonged intubation, pain due to mediastinal and/or chest drains are also causes of decreased pulmonary function.

After sternotomy, the compliance of the lung and thoracic wall is severely reduced. The maximum decrease is on the 3rd postoperative day and continues to decrease until the 6th day. These changes in chest wall mechanics affect forced expiratory

volume. As a result, respiratory rate increases, tidal volume pressure decreases and atelectasis occurs. Thus, less air is retained in the lungs than it should be, and in direct proportion to this, the amount of air delivered to the vocal cords is less. Atelectasis, which occurs at a rate of approximately 70% in the postoperative period, is the most common pulmonary complication that causes diaphragm elevation after open heart surgery. Recently, incision forms to reduce these effects of sternotomy have been investigated and minimally invasive interventions have been emphasized [3].

The increase in the longitudinal size of the thorax is provided by the diaphragm, an important respiratory muscle that allows approximately 75% of the air to enter the lungs. Another complication that causes diaphragm elevation after open heart surgery is mechanical or hypothermic damage to the unilateral or bilateral phrenic nerve. Although the incidence of diaphragmatic paralysis is not well defined, some sources have reported that the incidence of permanent bilateral diaphragmatic paralysis after open heart surgery is less than 0.1%, and temporary diaphragmatic weakness is 4% or more [4]. Ice used for topical cooling during open heart surgery is thought to cause hypothermic phrenic nerve paralysis. Although it is rarer than phrenic nerve damage, vocal cord paralysis due to left recurrent laryngeal nerve damage and associated hoarseness and speech disorder have been documented, especially in open heart surgery for patent ductus arteriosus and transverse aorta [5]. Other rare causes of vocal cord damage and related voice disorder include; traumatic endotracheal intubation, use of an improperly sized endotracheal tube, or infrequently compression of the recurrent laryngeal nerve anterior branch of an over-inflated endotracheal tube balloon, injury of the recurrent laryngeal nerve during central venous line intervention through the jugular vein, traction of the vocal cords due to improper position of the intraoperative neck, nasogastric tube placement in a way that will damage the vocal cords, compression on the recurrent laryngeal nerve due to lateral retraction of both subclavian arteries with sternal traction after sternotomy, direct manipulation and retraction of the heart [5, 6].

After most surgeries, voice disorders may be seen due to organic or mechanical reasons. Heart surgeries are also included in the ones that are related to the anatomical structures involved in the formation of the voice. Apart from organic causes that result in voice disturbance and can be detected by laryngeal examination, many patients may have complaints such as sore throat, swallowing problems and hoarseness after heart surgery [7]. These complaints, which generally regress within 24-72 hours postoperatively, vary from patient to patient [8]. Because the complaints are short-lived and do not

cause permanent damage, they are often ignored by both the physician and the patient. However, this is much more critical for professional voice users. The hoarseness that will occur in patients (singers, teachers, lawyers, imams, theater actors, etc.) who use their voice to do their job may cause serious problems that affect their performance and success in business life. The factors that may lead to postoperative voice disorders should be well known and necessary precautions should be taken to minimize their effects. In this study, we aimed to reveal the changes in voice that may occur due to cardiac surgery and its causes.

## 2. Materials and Methods

This study was carried out jointly with University of Health Sciences, Adana City Training and Research Hospital Cardiovascular Surgery (CVS) and Ear Nose and Throat (ENT) Clinics between 2020 and 2021. Approval was obtained from the ethics committee of the same hospital for the study (178/28.01.2020).

Forty patients undergoing open heart surgery were included in the study. Patients with a history of an operation that may affect the voice quality (such as surgery due to a pathology in the vocal cord, upper airway surgery) and patients under the age of 18 were excluded from the study. Voice analyses of the participants were performed twice, once within 48 hours before the operation and once 2nd month after the operation when the patients gained sternum stabilization, no sternal pain with chest expansion, and temporary voice problems secondary to intubation disappeared.

All subjects were informed about the study to be performed and their consent was obtained. Before the voice analysis of the patients, all otolaryngological examinations were performed to rule out organic causes of voice disorders, and the nasal cavities and laryngeal structures were evaluated. None of the patients included in the study had sinonasal discomfort. A standard general anesthesia protocol was applied to all patients with intratracheal intubation in one move. Standard cardiopulmonary bypass protocol was applied to all patients after median sternotomy. It was aimed to maintain end-tidal carbon dioxide pressures between 35-40 mmHg by ventilating the patients with intraoperative and postoperative volume-controlled mode. For this purpose, ventilator tidal volume was adjusted to 6-8 ml/kg, and its frequency to 10-12/min. In all patients, 5 cmH<sub>2</sub>O positive end-expiratory pressure (PEEP) was routinely exerted to prevent atelectasis. In cases with normal oxygenation and ventilation arterial blood gas values, the ventilator oxygen value was gradually reduced to 40% in a controlled manner [9]. Upon awakening of hemodynamically stable patients without respiratory problems, the phase of weaning from the ventilator was initiated in accordance with the weaning protocol [9].

### 2.1 Subjective Voice Analysis

The Turkish version of the Voice Handicap Index (VHI) -10 was used in the analyses. This questionnaire, with each question rated between 0-4 points and scored out of 40, includes 10 questions. All the patients completed the questionnaire and the results were evaluated [10].

### 2.2 Objective Voice Analysis

Voice recordings and measurements were made in an environment where audio insulation was applied to all patients before and 2 months after the operation. The microphone (Audio-Technica AT2020USB Cardioid Dynamic USB/XLR Microphone, Audio-Technica US, Inc.) was held 20 cm away from the patient's mouth and three permanent phonations (each phonation longer than 3 seconds) were recorded at the pitch and height that the patients most comfortable using the "a" sound. The voice amplified by the microphone's own amplifier was recorded in the computer environment at a sampling rate of 44.1 kHz. The segment analyzed is a 1-second segment in the middle of vowel production. Paul Boersma and David Weenink audio analysis system (Praat) is one of the leading audio analysis programs. The collected records were digitized and acoustic analysis was performed using the Praat (Boersma, P& Weenink, D, 2013, Version 5.2.21, www.praat.org) program.

Basal frequency (F<sub>0</sub>), Jitter %, shimmer %, harmonic-noise ratio (HNR) values were recorded. Preoperative and postoperative F<sub>0</sub>, jitter %, shimmer %, HNR and VHI-10 values of the patients were statistically compared.

### 2.3 Statistical Analysis

Control of compliance with the normal distribution of numerical variables obtained from the participants was evaluated by Shapiro-Wilk statistics. The summary statistics of the variables are given as mean±standard deviation or median and percentiles (25%-75%) according to the compliance with the normal distribution. Descriptive statistics for categorical variables are given as numbers and percentages. While error-bar and box-whisker graphics were preferred to summarize numerical variables via graphics, were used to summarize categorical variables. Parametric paired two-group t-test and non-parametric Wilcoxon Rank Sign Test were used to compare pre-operative and post-operative measurements. Statistical significance level was determined as p<0.05.

## 3. Results and Discussion

### 3.1. Results

The mean age of the patients included in the study was 58.60±11.98 (age range 20-73). While 17 (42.5%) of the 40 patients were female, 23 (57.5%) were male. When evaluated in terms of smoking, 17 patients (42.5%) were smoking, while 23 patients

(57.5%) were non-smokers. Eighteen (45%) of the patients had been receiving medical treatment for diabetes mellitus (DM) and 3 (7.5%) of the patients for COPD.

Coronary artery bypass graft (CABG) surgery was performed in 24 of the patients, valve replacement in 11, and CABG combined with valve replacement in 5 patients. During surgery, at least one of the thoracic cavities was opened in 34 patients (85%), and drainage was provided by tube thoracostomy. Aortic cross-clamp and total perfusion times in the course of surgery are  $74.98 \pm 41.215$  minutes (cross-clamp time range: 33-205 minutes) and  $119.70 \pm 53.987$  minutes (total perfusion time range: 55-295 minutes),

respectively. The mean duration of stay in ventilation was  $10.40 \pm 1.582$  hours (intubation interval: 9-17 hours).

There was no statistically significant relationship between pre/post-operative groups according to VHI-10 scores ( $p > 0.05$ ).

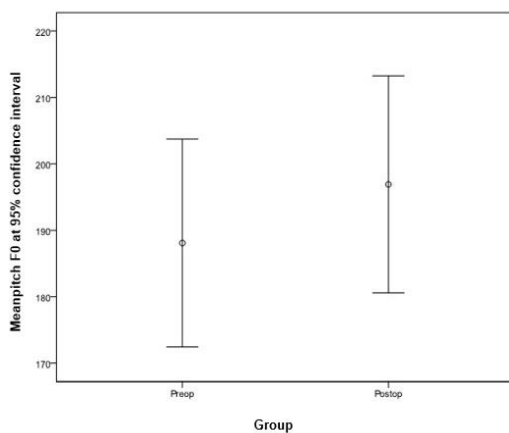
After checking the compatibility with the normal distribution, the mean pitch F0 values were evaluated via the parametric paired t test. The paired t test showed that the mean preoperative value was  $188.095 \pm 48.939$  and the mean postoperative value was  $196.922 \pm 51.098$  in terms of Mean pitch F0 measurement, and there was a statistically significant difference between these values ( $p = 0.042$ ) (Table 1).

**Table 1:** Comparison of the sound analysis parameter results of the patients in the preoperative and postoperative period.

	Preoperative		Postoperative		
	Mean±SD	Median	Mean±SD	Median	p
Mean pitch F0	188,095±48,939		196,922±51,098		0,042
Jitter %		0,258		0,308	0,288
Shimmer %		2,759		2,999	0,707
HNR Db		23,136		21,711	0,221

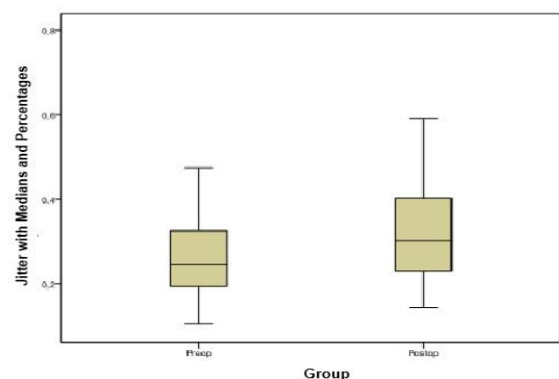
HNR: Harmonic-noise ratio

It is observed that the mean value in the postoperative period is higher than the preoperative value (Figure 1). In the group where the mean pitch F0 value is high; It was observed that the gender distribution was equal and there was no significant increase in the total perfusion times ( $122.72 \pm 52.326$ ).



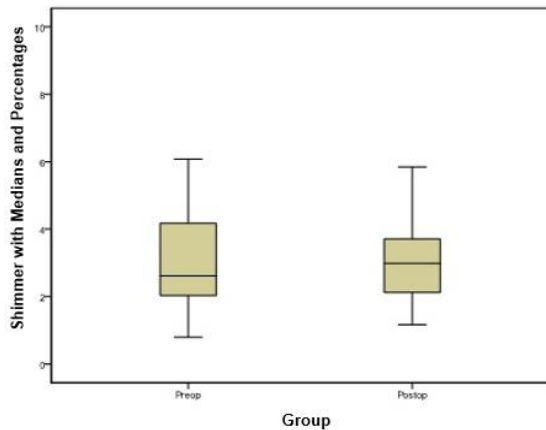
**Figure 1.** Error bar graph with visual evaluation of patients' mean pitch F0 results at 95% confidence interval.

After checking for compatibility with normal distribution, non-parametric Wilcoxon rank sign test was used for Jitter %, Shimmer % and HNR Db values. The nonparametric Wilcoxon rank sign test revealed that there was no statistically significant difference between the preoperative and postoperative evaluation processes in terms of Jitter %, Shimmer % and HNR Db measurements ( $p > 0.05$ ) (Figures 2, 3, 4).

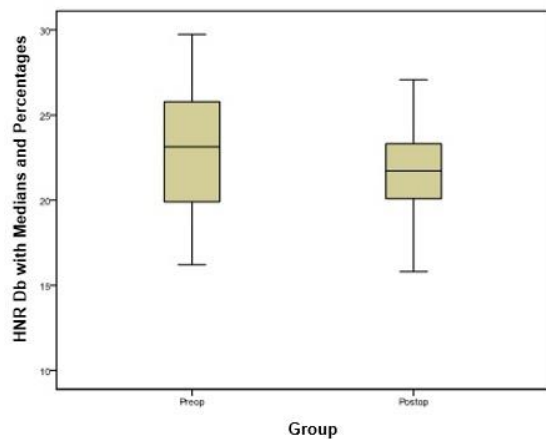


**Figure 2.** Box-plot graph in which the Jitter % results of the patients were evaluated visually in the preoperative and postoperative period.





**Figure 3.** Box-plot graphy in which the Shimmer % results of the patients were evaluated visually in the preoperative and postoperative period.



**Figure 4.** Box-plot graphy in which the HNR Db results of the patients were evaluated visually in the preoperative and postoperative period.

### 3. 2. Discussion

The human voice occurs as a result of the whole body working in a great harmony. Speech is particularly related to the respiratory system, but also to special speech centers in the cerebral cortex, respiratory control centers in the brain, articulation, and resonator structures in the oral and nasal cavities. The air inhaled from the mouth and nose to the lungs, the source of voice energy, is compressed by the contraction of the chest, back, abdomen and diaphragm muscles, and is first transmitted to the vocal cords, where it vibrates, then it is processed in the upper airway and comes out of the mouth. If there is a problem at one of the stops during the passage, then we will talk about the deterioration of the voice quality [1, 8]. The most common complaints in people with voice disorders are soreness in the throat, a feeling of pain or tension during speech, a feeling of stuck in the throat, hoarseness that does not heal or that is frequently experienced, complete loss of voice, difficulty in speaking, breathlessness, inability to maintain speaking for a long time, higher (thin) or low (thick)

voice than normal, cracking/roughness in the voice, difficulty speaking/singing loudly, and worsening of the voice during the day or towards the weekend [11]. It is important to use computer-aided programs that allow acoustic analysis of the voice in the objective evaluation of voice disorders. Acoustic analysis provides the opportunity to evaluate the voice objectively. There are many programs that are used for this purpose. In our study, we used the Praat voice analysis program, which is a noninvasive method that can be easily applied in objective voice analysis. Although there are many parameters to evaluate the voice analysis, we used fundamental frequency (F0): the number of vibrations of the vocal folds per second, jitter: the involuntary frequency irregularity in the fundamental frequency, that is, it refers to the variation in each period, shimmer: indicates the change between the amplitudes of the sound wave, and HNR: a scale that measures the amount of additional noise in the audio signal.

Subramaniam et al. reported that F0 values varied in various age groups in a prospective study examining the acoustic parameters of the voice in patients who had undergone tonsillectomy [12]. While the postoperative F0 value increased significantly in the 5-10 age group, it showed a statistically significant decrease in the 11-16 age group. These changes reflect the variable behavior of postoperative F0.

In the meta-analysis of Lang et al., in which the acoustic voice parameters before and after thyroidectomy were compared, they did not find a statistically significant difference in HNR and jitter values, but they found a statistically significant decrease in F0 and shimmer values in the first 3 months postoperatively [13].

Ng et al. Also published their analysis of voice change in patients who underwent medialization thyroplasty.<sup>14</sup> The postoperative F0 value was found to be significantly increased in female patients with malignant etiology, whereas it was found to be significantly decreased in male patients. Physiologically, a higher F0 corresponds to faster vibration of the vocal cords, possibly as a result of higher laryngeal tension. The increased tension is probably also more pronounced in male patients because their usual F0 values are lower than in female patients. It has been stated that this difference in the findings between genders may be related to the difference in respiratory support.

“Fast-track” applications in open heart surgeries have a rapidly increasing popularity. In this way, the intubation time was reduced for early mobilization. Recently, side effects of intubation have been avoided completely by performing surgery on the awake patient without intubation so that vocal cord damage and edema can be prevented [3]. We applied standard general anesthesia protocol to all patients. There was no significant difference in terms of intubation times in the group with increased F0. However, compared to studies in which voice analysis was performed after head and neck surgeries, intubation times were found

to be longer in our study. We think that the increase in the postoperative F0 value in our study is an increase independent of the intubation time, since we know that the vocal cords of our patients did not suffer postoperative permanent damage and that the effect of intubation on the voice passed in a short time.

It is known that pulmonary functions are severely affected in patients whose left internal mammary artery (LIMA) is removed [3]. The effect may be due to disruption of pleural integrity, injury to the LIMA region, or sternum traction. In our study; LIMA was removed in 24 of the CABG patients, and at least one pleura was opened in 34 of the total patients. During open heart surgeries; some inflammatory system activations (activation of the complement system, neutrophil sequestration in the pulmonary microvascular bed, release of free oxygen radicals) disrupt the alveolar structure, the effect of sternotomy on the lung capacity in a restrictive manner, and the exposure of the lungs to direct trauma due to the deterioration of pleural integrity; postoperative vital capacity, total lung capacity, and diffusion capacity decrease, and it may take several months for these values to be restored [15, 16]. We think that the changes in vital capacity and total lung capacity due to all these factors may be responsible for the increase in mean pitch F0 values after open heart surgery.

#### *Limitations of the study*

Our work has several limitations. First, the study was conducted at a single center, and the results may not be applicable to other groups because they represent a single center's experience. Second, we did not measure subglottal pressure in the patient population and did not examine pulmonary function tests to determine vital capacity. In conclusion, open heart surgery, which can have a destructive effect on the respiratory system, showed that it was highly correlated with voice quality by affecting the fundamental sound frequency (F0). However, our study is one of the rare studies examining the effect of open heart surgery on voice.

#### **4. Conclusion**

Depending on all these factors, deterioration in the frequency and intensity of the voice may be observed after open heart surgery. In our study, the postoperative F0 value was found to be higher than the preoperative value. The difference in fundamental frequency may not be as clinically significant, since the mean difference was less than one semitone, and there were very large standard deviations. Although we do not normally expect a significant change in the baseline frequency, the high postoperative F0 value in our patients was thought to be due to the hemodynamic changes of the patients, changes in respiratory support, decreased lung capacity, use of the upper resonator region due to the inability to use the lung capacity fully, and the patient's attempt to make a confidential voice due to pain. We could not detect any difference between preoperative and postoperative evaluation processes in terms of Jitter %, Shimmer % and HNR

scales. We consider that the change in F0 value needs evaluations in long-term follow-ups. Since our study has not been done before in terms of evaluating the effects of open heart surgery through sternotomy, we care about its contribution to the literature.

#### **5. Acknowledgements and Disclosures**

All authors have contributed equally.

There is no conflict of interest.

The study accomplished in compliance with ethical standards.

There is no funding.

#### **References**

1. Hamdan, A.L, Sibai A, Rameh C, et al., Short-term effects of endotracheal intubation on voice, *Journal of Voice*, 2007, 21, 762–768.
2. Byeon, H, The Risk Factors Related to Voice Disorder in Teachers: A Systematic Review and Meta-Analysis, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2019, 16(19), 3675.
3. Oz, B.S, Iyem, H, Akay, H.T, et al., Preservation of pleural integrity during coronary artery bypass surgery affects respiratory functions and postoperative pain: a prospective study, *Canadian Respiratory Journal*, 2006, 13(3), 145–149.
4. DeVita, M.A, Robinson, L.R, Rehder, J, et al., Incidence and natural history of phrenic neuropathy occurring during open heart surgery, *Chest*, 1993, 103(3), 850–856.
5. Hamdan, A.L, Moukarbel, R.V, Farhat, F, et al., Vocal cord paralysis after open-heart surgery, *European Journal of Cardiothoracic Surgery*, 2002, 21(4), 671–674.
6. Shafei, H, el-Kholy, A, Azmy, S, et al., Vocal cord dysfunction after cardiac surgery: an overlooked complication, *European Journal of Cardiothoracic Surgery*, 1997, 11(3), 564–566.
7. Inada, T, Fujise, K, Shingu, K, Hoarseness after cardiac surgery, *Journal of Cardiovascular Surgery (Torino)*, 1998, 39(4), 455–459.
8. Paltura, C, Yuceant, G.A, The effect of short term endotracheal intubation on voice quality and range, *Journal of Contemporary Medicine*, 2018, 8(1), 26–28.
9. Badak, T.O, Iskesen, A.I, Evaluation of the effects of coronary artery surgery on pulmonary functions by pulmonary function test, *Celal Bayar University Journal of Institute of Health Sciences*, 2021, 8(2), 331–336.
10. Kuran, G, Cavus, G, Vocal quality assessment of patients with pituitary adenomas operated via endoscopic and microscopic approaches, *Turkish Neurosurgery*, 2020, 30(1), 38–42.
11. Akin Şenkal, Ö, Çiyiltepe, M, Effects of voice therapy in school-age children, *Journal of Voice*, 2013, 27(6), 787.e19–25.
12. Subramaniam, V, Kumar, P, Impact of tonsillectomy with or without adenoidectomy on the acoustic parameters of the voice: a comparative study, *Archives Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 2009, 135(10), 966–969.
13. Lang, B.H, Wong, C.K, Ma, E.P, A systematic review and meta-analysis on acoustic voice parameters after uncomplicated thyroidectomy, *Laryngoscope*, 2016, 126(2), 528–537.
14. Ng, M.L, Wong, R.K, Wei, W.I, et al., Acoustic changes in Chinese patients with cancer-related unilateral vocal fold paralysis after medialization thyroplasty, *Contemporary Issues In Communication Science and Disorders*, 2008, 35, 17–24.
15. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003, 168(7), 818–900. doi: 10.1164/rccm.168.7.818.
16. King, R.C, Reece, T.B, Hurst, J.L, et al., Minimally invasive coronary artery bypass grafting decreases hospital stay and cost, *Annals of Surgery*, 1997, 225(6), 805–809.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıfı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





DERLEME  
REVIEW ARTICLE  
CBU-SBED, 2023, 10(2): 148-154.

## Lateral Ayak Bileği Yaralanmasının Rehabilitasyonunda Kullanılan Ortez Yaklaşımlarının Etkinliği

### Effectiveness of Orthotic Approaches Used In Rehabilitation of Lateral Ankle Sprain

Mert İlhan<sup>1,2\*</sup> Fatih Erbahçeci<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye.  
<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Ankara, Türkiye.

e-mail: mert.ilhan@uskudar.edu.tr, ferb@hacettepe.edu.tr

ORCID: 0000-0001-7982-5694

ORCID: 0000-0002-7806-8166

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Mert İlhan

Gönderim Tarihi / Received:30.06.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 09.01.2023

DOI: 10.34087/cbusbed. 10.34087/cbusbed.1138415

#### Öz

Lateral ayak bileği bağ yaralanmaları en sık karşılaşılan alt ekstremitte yaralanmalarındandır. Genellikle çabuk iyileşen yaralanmalar olarak kabul edilse de etkin tedavi ve korunma stratejileri ile takip edilmeyen hastalar kronik ağrı, tekrarlayan ayak bileği yaralanmaları, talusun osteokondral lezyonları, erken osteoartrit gibi bir takım ilişkili problemler yaşayabilirler. Ayak bileği yaralanmalarının yetersiz tedavisi, işe veya spora dönüş süresini uzatır, fiziksel aktif bireylerin günlük yaşam rollerine katılımını engelleyerek yaşam kalitelerini düşürebilir. Ortezleme, lateral ayak bileği yaralanmasının hem akut evresinde doku iyileşmesine izin vermek ve immobilizasyonu sağlamak, hem de fonksiyonel iyileşme evresinde sıklıkla kullanılmaktadır. Lateral ayak bileği bağ yaralanmalarının rehabilitasyonunda kullanılmak üzere tasarlanmış çok sayıda farklı ayak bileği ortezi vardır. Rehabilitasyonda kanıt dayalı tedavi seçeneklerinin etkinliğinin sağlık profesyonellerince bilinmesi yüksek insidans ve prevalansı ile sağlık sistemi üzerine önemli maliyet oluşturan bu yaralanmaların önlenmesinde büyük önem arz etmektedir. Bu çalışmanın amacı lateral ayak bileği bağ yaralanmasının rehabilitasyonunda sıklıkla kullanılan ortez yaklaşımlarının etkinliğinin derlenmesidir.

**Anahtar Kelimeler:** Ayak Bileği Yaralanması, Eksternal Destek, Ortez, Rehabilitasyon, Tedavi Etkinliği.

#### Abstract

Lateral ankle sprains are among the most common lower extremity injuries. Although lateral ankle sprain is generally considered to be injuries that heal quickly, patients who are not followed up with effective treatment and prevention strategies may experience several related problems such as chronic pain, recurrent sprains, and osteochondral lesions of the talus, and early osteoarthritis. Inadequate treatment of ankle injuries prolongs the time to return to work or sports and may reduce the quality of life of physically active individuals by preventing them from participating in daily life roles. Orthoses are frequently used to allow tissue healing and immobilization in the acute phase of a lateral ankle sprain, as well as in the functional recovery phase. There are many different ankle orthoses designed for use in the rehabilitation of lateral ankle ligament sprains. Knowing the effectiveness of evidence-based treatment options in the rehabilitation of lateral ankle sprain by health professionals is of great importance in the prevention of these sprains, which pose a significant cost to the health system with their high incidence and prevalence. This study aims to review the effectiveness of orthotic approaches that are frequently used in the rehabilitation of lateral ankle ligament sprain.

**Keywords:** Ankle Sprains, , External Support, Orthosis, Rehabilitation, Treatment Effectiveness.

#### 1. Giriş

Ayak bileği yaralanmaları, ayak bileği bağlarının gerildiği veya yırtıldığı yumuşak dokunun hasar

görmesi ile seyreden kas iskelet sistemi yaralanmalarıdır [1]. Ayak bileği yaralanmalarının, fiziksel olarak aktif bireylerde en sık görülen alt

ekstremitte yaralanması olduğu bildirilmiştir [2]. Ayak bileğinde aşırı hareket ile meydana gelen bu yaralanmalar, bir sıçramadan sonra iniş veya koşma sırasında ayağın fazla inversiyona veya eversiyona gitmesiyle gerçekleşir [3].

En sık karşılaşılan ayak bileği yaralanması %85'e varan insidansı ile sıklıkla ayak bileği eklemi plantar fleksiyon pozisyonundayken aşırı ayak bileği inversiyonundan kaynaklanan ve lateral bağ kompleksini içeren inversiyon yaralanmalarıdır [4,5]. Bu yaralanmalar, rekabet sporları ile uğraşan ve/veya aktif rekreasyonel katılımı olan bireylerde en sık görülen kas iskelet sistemi yaralanmaları arasındadır [4].

Ayak bileği eklemi tibiotalar, fibulotalar ve distal tibiofibular eklemlerinden oluşmaktadır ve eklemi üç bağ sistemi stabilize etmektedir. Bu bağlar lateral bağ kompleksi, medial deltoid bağ ve sindesmotik bağ kompleksidir. Lateral ayak bileği bağ kompleksi, anterior talofibular bağ (ATFL), kalkaneal fibular bağ (KFL) ve posterior talofibular bağdan (PTFL) oluşur [6]. ATFL, lateral bağ kompleksinin en zayıf bağıdır. Tüm lateral ayak bileği yaralanmalarının yaklaşık %70'i genellikle plantar fleksiyon ve inversiyon mekanizması ile bu bağın yaralanmasını içerir. KFL, daha çok dorsifleksiyon ve inversiyon mekanizması ile yaralanmaktadır. Posterior talofibular bağ ise, lateral bağ kompleksinde en az yaralanan bağıdır [7]. Lateral ayak bileği yaralanması sırasında ayak bileğine lateralden stabilize sağlayan bu bağlar en yaygın yaralanma mekanizması ile, plantar fleksiyondaki ayağın supinasyonu ve adduksiyonu (inversiyon) pozisyonunda aşırı gerilerek zarar görür [5]. Bu yaralanmalarda ATFL, KFL ve PTFL'nin birbirinden bağımsız yaralandığı sık görülmez ve literatürde yaralanmaya katılan bağ sayısının tedavi prognozunu etkilemediği bildirilmiştir [8].

Literatürde lateral ayak bileği yaralanmaları için birçok risk faktörü bildirilmiştir. Cinsiyet, vücut ağırlığı, anatomik ayak tipi ve ayak numarası, yaş, daha önce geçirilmiş ayak bileği yaralanması öyküsü, genel eklem ve ayak bileği eklem laksitesi, fonksiyonel instabilite, kas gücü ve propriyosepsiyon intrinsik risk faktörleri; zemin koşulları, kullanılan ayakkabı tipi, kullanılan ayak bileği desteği gibi etkenler de ekstrinsik risk faktörleri olarak tanımlanmıştır [9].

Ağrı, ödem, ekimoz, eklem hareket kısıtlılıkları gibi akut semptomlara ek olarak, ayak bileği yaralanmaları, ayak bileği instabilitesi gibi kronik fiziksel kısıtlamalara da yol açabilir. Yapılan çalışmalar, lateral ayak bileği bağ yaralanması geçiren bireylerin yaklaşık %74'ünün, ilk ayak bileği yaralanmasını takiben 6- 18 ay sonra tekrarlayan ayak bileği yaralanması geçirdiğini göstermiştir [10]. Tekrarlayan ayak bileği yaralanmaları, ağrı, kas güçsüzlüğü, boşalma hissi gibi rezidüel semptomlara literatürde "kronik ayak bileği instabilitesi" olarak tanımlanmıştır. Kronik ayak bileği instabilitesi tedavi edilmezse ayak bileği ekleminde artıklar dejenerasyona ve osteoartrit riskinde artışa yol açabilir [11].

Lateral ayak bileği yaralanmaları genellikle çabuk iyileşen yaralanmalar olarak kabul edilse de etkin tedavi modaliteleri ve korunma stratejileri ile takip edilmeyen hastalar kronik ağrı, ayak bileği instabilitesi, talusun osteokondral lezyonları, erken osteoartrit gibi bir takım ilişkili problemler yaşayabilirler [12]. Ayak bileği yaralanmalarının yetersiz tedavisi, işe veya spora dönüş süresini uzatır, yüksek fiziksel aktivite seviyesine sahip bireylerin günlük yaşam rollerine katılımını engelleyerek yaşam kalitelerini düşürebilir [13].

Lateral ayak bileği yaralanmasının rehabilitasyonunda kanıt dayalı tedavi seçeneklerinin etkinliğinin sağlık profesyonellerince bilinmesi yüksek insidans ve prevalansı ile sağlık sistemi üzerine önemli maliyet oluşturan bu yaralanmaların önlenmesinde büyük önem arz etmektedir. Bu çalışmanın amacı lateral ayak bileği bağ yaralanmasının rehabilitasyonunda sıklıkla kullanılan ortez yaklaşımlarının etkinliğinin derlenmesidir.

Bu derleme çalışmasında Nisan 2022 tarihine kadar yayınlanmış çalışmalara erişmek için elektronik veri tabanları kullanılarak literatür taraması gerçekleştirilmiştir. Veri tabanı araştırmasına PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science, Scopus veritabanlarını dahil edilmiştir. İlgili çalışmaları belirlemek için veritabanlarında AND ve OR Boolean arama kelimeleri ile "ankle sprain", "brace", "orthosis", "orthoses", "bracing", "tape", "external support" anahtar kelimeleri kombine edilerek tarama yapılmıştır.

### *1.1. Lateral Ayak Bileği Yaralanmalarının Değerlendirilmesi*

Ayak bileği inversiyon yaralanmaları genellikle yaralanmanın şiddetine göre şu şekilde sınıflandırılır: Grade I yaralanmalar; eklem instabilitesi olmaksızın bağın hafif şekilde gerilmesidir ve kolajen fibrillerde mikroskopik yırtılmalar görülebilir. Sıklıkla sadece ATFL üzerinde lokalize ağrı ve şişlik mevcuttur. Grade II yaralanmalarda, lateral stabilize edici bağların enine kesitinde kısmi olarak yırtılma ve eklemden hafif instabilite mevcuttur. Eklem lateral yüzünde ekimoz, lokalize ağrı ve şişlik görülür. Hasta yürüme yardımcısı olmadan ambulasyon gerçekleştiremez. Grade III yaralanmalarda ise eklem tam instabilitesi ile etkilenen bağın total ruptürü söz konusudur. Ödem ayak bileğinin her iki tarafında yaygın şekilde izlenir ve hassasiyet mevcuttur [14]. Ottawa Ayak Bileği Kuralları, hastanın görüntüleme ihtiyacına ilişkin karar verme amacıyla lateral ayak bileği yaralanması olan hastalara sıklıkla uygulanmaktadır. Bununla birlikte, yaralanmanın derecesine göre MRI, USG ve stres radyografi gibi görüntüleme yöntemleri de tercih edilmektedir [15].

Bağlardaki yaralanmayı tespit etmek için bazı ortopedik testler de tanıya yardımcı olmadıkça kullanılmaktadır ancak ağrı, lokal hassasiyet ve artmış ödem nedeniyle yaralanmanın derecesinin belirlenmesi travmanın ancak 4- 5. gününden sonra mümkündür. ATFL, diz 90° fleksiyonda ve ayak nötr pozisyonda

iken uygulanan ön çekmece testi kullanılarak değerlendirilebilir. KFL'nin bütünlüğünü test etmek için, talar tilt testi ve varus stres testi yaygın olarak kullanılmaktadır. PFTL'in izole olarak yaralanması nadir olduğu gibi muayenede de ortopedik testler ile ayırıcı tanısını sağlamak da genellikle mümkün olmaz. Değerlendirmede etkilenen ayak bileği ile etkilenmemiş ayak bileğinin karşılaştırılması klinisyene fayda sağlamaktadır [16].

### 1.2. Lateral Ayak Bileği Yaralanmalarının Konservatif Tedavisi

Ayak bileği yaralanmaları uygun tedavi yöntemleri ile yönetilmezse tekrarlayabilir ve fonksiyonel yetersizliklere yol açabilir. Bağı total ruptürünü içeren Grade III yaralanmalar dışında Grade I ve Grade II lateral ayak bileği bağ yaralanmaları genellikle cerrahiden ziyade konservatif olarak tedavi edilmektedir [17].

Rehabilitasyonun hedefleri arasında duruş ve zıplamadan yere iniş esnasında ayak bileği ve ayağın meydana gelen stres kuvvetlerine karşı korunması ve daha iyi kontrol edilmesi için ayak- ayak bileği kas kuvvetini arttırmak ve nöromusküler kontrolünü geliştirmek bulunur. Ayrıca ağrısız eklem hareket açıklığının artırılması, ağrısız tam ağırlık taşınmanın ve dekompanse yürüyüşün elde edilmesi ve tekrarlayan yaralanmaların önlenmesi rehabilitasyonun diğer hedeflerindedir [18].

Akut lateral ayak bileği yaralanmalarının konservatif tedavisindeki ilk amaç ağrı ve ödemi azaltmak ve ayak bileği bağlarını daha fazla yaralanmadan korumaktır. Grade I ve Grade II ayak bileği bağ yaralanmalarının akut tedavisinde PRICE (Koruma, Dinlenme, Buz, Kompresyon, Elevasyon) tedavi protokolü yaygın olarak kullanılmaktadır. Protokolde yaralanan ayak bileğine buz ve kompresyon uygulanır ve hastanın bağlarının iyileşmesi için 72 saate kadar ayağını eleve edilerek dinlenmesi önerilir. Akut dönemde bölgeye günde 4 kez seans başına 20 dakika buz uygulaması yapılmalıdır. Daha ciddi yaralanmalarda ayak bileği birkaç gün immobilize edilir ve hasta ayak bileğine ağırlık vermemek için koltuk değneği kullanır [19]. Bu evrede kompresyon, elastik bandaj veya kompresyon çorabı ile sağlanır. Hastaya koltuk değneği yardımıyla tolere edildiği kadar ağırlık verilmesi önerilebilir. Ortezler, yaralanmanın akut fazından itibaren kullanılmaktadır. Yürüyüş botu (Şekil 1.), ayak bileğinin stabilize edilmesi ve korunması amaçlanan akut fazda kısa süreli kullanılabilir ancak uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır.

Hastanın akut semptomları iyileştikçe ve ambulasyon seviyesi arttıkça, fonksiyonel ortezlere geçiş yapılır. Literatürde akut ayak bileği bağ yaralanmalarının tedavisinde alçı ile immobilizasyon yerine fonksiyonel tedavinin daha etkin sonuç verdiği gösterilmiştir [20]. Yapılan çalışmalar fonksiyonel tedavi ile daha erken işe veya spora dönüş ile hızlı iyileşme sağladığı göstermiştir [21]. Güncel rehabilitasyon yaklaşımları da erken mobilizasyonun daha olumlu sonuçlar verdiği ve ayak bileğini immobilize eden alçıya göre daha çok



Şekil 1. Yürüyüş Botu

fonksiyonel ortezlerin tercih edildiği tedavi yaklaşımları yönünde şekillenmiştir [22,23]. Fonksiyonel ayak bileği ortezleri, ayak bileği eklemının mediolateral stabilizasyonunu sağlarken yürüyüş sırasında eklem hareketine izin verir ve ödemin azaltılması için kompresyon sağlar. Literatürde ayak bileği yaralanmalarının rehabilitasyonunda kullanılan fonksiyonel ayak bileği ortezlerine örnek olarak semirijit ortez (Şekil 2.) ve yumuşak bağcıklı ayak bileği ortezi ("Lace-up" ortez) Şekil 3.) en yüksek etkinlik kanıt düzeyine sahip ortez yaklaşımları olarak gösterilmektedir [21].



Şekil 2. Semirijit Ayak Bileği Ortezi



Şekil 3. “Lace-Up” Ortez

Rehabilitasyon programı; alt ekstremitte kas gücünü ve eklem hareket açıklığını arttırmaya yönelik, denge ve propriosepsiyon egzersizlerini de içeren ve hastanın yürüme paterninin düzeltilmesini hedefleyen bir protokol ile ilerletilir [19]. Tekrarlayan yaralanmaları ve gelişebilecek kronik ayak bileği instabilitesini önlemek için ev egzersizleri hastanın fizik tedavi süresince ve sonrasında devam ettirilmelidir. Subakut fazda ağrıyı azaltmak ve fonksiyonel iyileşmeyi hızlandırmak için elektrik stimülasyonu, ultrason, masaj ve manuel terapi gibi diğer fizik tedavi modaliteleri kullanılabilir [17]. Kollajen liflerinin ve skar dokusunun güçlenmesi ve tekrarlayan streslere karşı koyabilmesi için genellikle 6 hafta süre gerekmektedir

### 1.3. Kullanılan Ortez Yaklaşımlarının Etki Mekanizması

Eksternal ayak bileği destekleri, tedavinin hem akut evresinde doku iyileşmesine izin vermek ve immobilizasyonu sağlamak, hem de fonksiyonel iyileşme evresinde tekrarlayan yaralanmalarının önlenmesini sağlamak için sıklıkla kullanılmaktadır. Lateral ayak bileği bağ yaralanmalarının rehabilitasyonunda kullanılmak üzere tasarlanmış çok sayıda farklı ayak bileği ortezi vardır. Bu ortezler soft, semirijit ve rijit ortezler olmak üzere üç gruba ayrılabilir [24]. Ayak- ayak bileği ortezleri lateral ayak bileği yaralanmasının tedavisinde mekanik stabilizasyon sağlamanın yanında proprioseptif stimülus vererek ayak bileğinin nöromusküler

kontrolünün artırılması amaçlarıyla genellikle profilaktik amaçlarla kullanılır [25].

Lateral ayak bileği yaralanmasında kullanılan ortezlerin etki mekanizması literatürde tam olarak aydınlatılamamıştır. Literatürde eksternal ayak bileği desteklerinin etki mekanizmasının, birkaç faktörün kombinasyonu sonucunda olabileceği belirtilmiştir. En sık önerilen teori, ortezleme veya bantlamanın ekleme meydana gelen aşırı hareket aralığını veya anormal hareket sapmalarını önleyerek koruma sağladığı şeklindedir. Diğer bir teori ise ayak bileği ortezlerinin ayak bileği eklemi çevresindeki kutanöz mekanoreseptörleri aktive ederek proprioseptif girdiyi arttırdığı ve bunun da peroneal kas aktivitesini ve postural stabiliteyi etkilediği yönündedir [26].

Ortezlemenin kullanım kolaylığı, bireylerin ortezleri süpervizyon olmaksızın kullanılabilmesi ve tek bir sefer satın alındığı için maliyetinin bantlamaya göre daha az olması kullanım avantajları arasında gösterilmektedir [27].

Ayak bileği ortezlerinin yararlı etkilerini tanımlamak için ortaya atılan diğer bir teori, daha az benimsense de bantlama ve ortezlemenin sağlayabileceği psikolojik etkidir. Hastalar, ortezleme, standart veya plasebo bantlama tekniği kullanımıyla daha istikrarlı, kendinden emin ve rahatlamış bir duygu bildirmişlerdir [28]. Ortezleme ve bantlamanın spora özgü veya fonksiyonel testleri gerçekleştirirken kişinin kendine güven ve stabilite hissini arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır [27,28].

### 1.4. Ortez Yaklaşımlarının Etkinliği

Literatürde lateral ayak bileği yaralanmalarında ortezlemenin etkinliğinin malzeme özelliklerine, uygulama yöntemine, bireyin ayak bileği biyomekaniğine ve önceki yaralanma durumuna bağlı olduğu bildirilmiştir [29]. Lateral ayak bileği yaralanmalarında kullanılan ortez yaklaşımlarının yaralanma sonrası değişen altı fonksiyonel sonuç ölçütüne (Eklem hareket açıklığı, ödem, fonksiyon, postural kontrol, ağrı ve tekrar yaralanmanın önlenmesi) ait etkinliği aşağıda belirtilmiştir.

#### 1.4.1 Eklem Hareket Açıklığı

Ortezleme, eklem hareket açıklığını limitlemeye yardımcı olur. Yapılan meta- analiz çalışmasında ayak bileği kompleksine mekanik destek veren ayak bileği ortezlerinin, plantar fleksiyon, inversiyon ve dorsifleksiyon eklem hareket açıklığını azaltabildiği gösterilmiştir [30]. Semirijit ortez, “lace-up” ortez ve ayak bileği bantlamanın lateral ayak bileği yaralanmasına neden olan ani inversiyon hareketini sınırlama kapasitesi inceleyen diğer bir çalışmada da ayak bileği ortezlerinin eklem hareket açıklığını limitlediği gösterilmiş, fakat incelenen ortezlerin birbirlerine karşı bir üstünlüğü olmadığı belirtilmiştir [31]. Yapılan diğer bir çalışmada ise “lace-up”, semirijit ortez ve bantlamanın ayak bileği eklem hareket açıklığını limitleme konusundaki etkinliği araştırılmış, semirijit ortezlerin, bantlama ve “lace-up” ortezden inversiyon ve eversiyon hareket açıklığını daha iyi sınırladığı rapor edilmiştir [25]. 2019 yılında

yapılan bir sistematik derleme çalışmasında ise, semirijit ortezleme ve bantlama uygulanan gruplar arasında aktif ve pasif eklem hareket açıklığını limitlemede istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir [32].

Literatürde ayak bileği ortezlerinin eklem hareket açıklığı üzerine etkinliği birçok araştırmacı tarafından araştırılmıştır. Ancak bu eksternal desteklerin egzersiz sırasında kısıtlayıcı kapasitelerini kaybettikleri bildirilmiştir [26]. Cordova ve arkadaşları, bağcıklar ile desteklenen “lace-up” ortez ve bantlamaya göre semirijit ortezlerin egzersiz sırasında eklem hareket açıklığını sınırlama etkilerini, diğer ortezlerle karşılaştırıldığında, kaybetmediğini bildirmiştir [25].

Ayak bileği desteklerinin eklem hareket açıklığını limitleme üzerine sonuçlarını gösteren çalışmaların özellikleri göz önüne alındığında bu çalışmaların genellikle laboratuvar ortamında fonksiyonel testler ile gerçekleştirildikleri görülmektedir [33,34]. Lateral ayak bileği yaralanmalarının çoğunlukla rekabet sporlarında ve ayak bileğinin yüksek momente sahip streslere maruz kaldığı fonksiyonel aktiviteler sırasında yaralandığı göz önüne alındığında, ortezlemenin etkilerinin bu yaralanma mekanizmalarının simüle edildiği çalışmalarla ve fazla sayıdaki örneklem gruplarında incelenmesinin faydalı olacağı düşünülmektedir.

#### 1.4.2 Ödem

Lateral ayak bileği yaralanmasını takiben akut evrede ödem sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Kerkhoffs ve arkadaşları akut lateral ayak bileği bağ yaralanmalarında kullanılan “lace-up” ortez veya semirijit ortezin ödemin azaltılmasında ve fonksiyonel iyileşme hızı açısından tek başına elastik bandajdan daha iyi sonuç verdiğini göstermişlerdir [35]. Boyce ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada elastik bandaj ve semirijit ortez ile tedavi edilen iki grup hastanın ödem alt sonuçlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır [36]. 2019 yılında yapılan sistematik derlemede dahil edilen iki düşük kaliteli çalışmada, akut ayak bileği yaralanmalarında “lace-up” ortez, bantlama ve semirijit ortezleme karşılaştırıldığında ortez tedavilerinin ödem sonuç ölçütünde anlamlı bir fark yaratmadığı bildirilmiştir [32].

#### 1.4.3 Fonksiyon

Kullanılan ortez yaklaşımlarının, yaralanma sonrası azalmış fonksiyon üzerine etkinliğinin araştırıldığı çalışmalardan; Lamb ve arkadaşları yaralanma sonrası ayak bileği fonksiyonu üzerine ortezin etkinliğini karşılaştırdıkları randomize kontrollü çalışmada, semirijit ortezin elastik bandaja göre 3. ayda anlamlı klinik fayda sağladığını bildirmişlerdir. Fakat 1. ve 9. ayda ortezler arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir [37]. Bir diğer çalışmada Boyce ve arkadaşları, ayak bileği ortezi kullanan hasta grubundaki ortalama ayak bileği fonksiyonel skorunu elastik bandaj ile tedavi edilen gruptan daha yüksek bulunmuştur [36]. Başka bir randomize kontrollü çalışmada ise, semirijit ortez ve elastik bandajın kombinasyon olarak uygulanması her

iki tedavi yaklaşımının ayrı ayrı uygulanmasıyla karşılaştırılmış ve ortez kombinasyonunun ayak bileği eklem fonksiyonunu iyileştirmede ortez yaklaşımlarının tek başına uygulanmasından daha etkin olduğu bildirilmiştir [38].

Yapılan sistematik derlemede dahil edilen bir düşük kaliteli randomize kontrollü çalışmada semirijit ortezin bandajlamaya göre fonksiyonel iyileşme sürecinde daha etkin olduğu gösterilmiş, dahil edilen diğer üç yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmada uygulanan ortez yaklaşımları arasında fonksiyon sonuç alt ölçütünde anlamlı istatistiksel farklılık izlenmemiştir [32].

#### 1.4.4 Postural Kontrol

Postural kontrolün yaralanma mekanizmalarındaki olası etkisi literatürde incelenmiştir. Azalmış postural kontrolün özellikle sporcularda ayak bileği yaralanmalarına yatkınlığı arttırdığı düşünülmektedir [39]. Postural kontrole ortezlemenin etkisinin incelendiği çalışmalarda, sıklıkla basınç veya ağırlık merkezi sapmaları değerlendirilmiştir. Bazı yazarlar yaralanma sonrasında kullanılan ortezlerin klinik olarak postural stabilizeye yardımcı olarak kullanılabilirliğini göstermiş, anteroposterior ve mediolateral salınım sırasında ortezli ve ortez uygulanmayan koşullar karşılaştırıldığında, ortezlemenin lateral ayak bileği yaralanmalı kişilerde postural salınımı önemli ölçüde azalttığını bulmuşlardır [40].

#### 1.4.5 Ağrı

Ağrı, lateral ayak bileği bağ yaralanması sonrasında, bireylerin ayak bileği fonksiyonunu önemli derecede limitleyen bir semptomdur ve diğer kalıcı semptomlarla birlikte bireylerde ciddi katılım kısıtlılığına neden olabilir [41]. Yapılan sistematik derlemede, yürüyüş botu, bantlama, “lace-up” ortez, semi-rijit ortezlemenin etkilerinin ağrı sonuç ölçütüne etkilerinin karşılaştırıldığı bir yüksek kaliteli, iki düşük kaliteli randomize kontrollü çalışmanın sonuçları incelendiğinde, gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı rapor edilmiştir [32].

#### 1.4.6 Tekrar Yaralanmanın Önlenmesi

Literatürde lateral ayak bileği travma öyküsü, tekrar yaralanma için en güçlü risk faktörlerinden biri olarak tanımlanmıştır [10]. İlk yaralanmanın rehabilitasyon süreci ve önleme stratejileri, tekrarlayan yaralanmalar açısından belirleyici rol oynamaktadır. Tekrarlayan ayak bileği yaralanmalarının önlenmesinde ortez etkinliği konusunda çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Janssen ve arkadaşları, lateral ayak bileği yaralanması geçirmiş atletlerde semirijit ortez kullanımı ile nöromüsküler eğitimin, yaralanma insidansı üzerine etkilerini karşılaştırdığı randomize kontrollü çalışmalarında, ortezlemenin nöromüsküler eğitimden üstün olduğunu bildirmişlerdir [42].

Ayak bileği yaralanmalarının önleme stratejilerinin araştırıldığı bir sistematik derlemede, eksternal desteklerin kullanımının açık etkinliği gösterilmiştir. Ayak bileği yaralanma öyküsü bulunan kişilerde bantlama ve ortez kullanımının ayak bileği yaralanması



riskini %50-70 oranında azalttığı bildirilmiştir [26]. 2018 yılında yapılan altı randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği diğer bir sistematik derlemede de ayak bileği ortezlerinin, sporcularda akut ayak bileği yaralanmalarının primer ve sekonder olarak önlenmesinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Sistematik derlemede ortez kullanımının daha önce ayak bileği yaralanması geçirmeyen sporcularda yaralanma riskini %47, önceden yaralanma geçirmiş atletlerde yaralanma riskini %63 azalttığı rapor edilmiştir [43].

## 2. Sonuç

Bu derleme çalışması en yaygın alt ekstremité yaralanmalardan biri olan lateral ayak bileği yaralanmasında ortez tedavisinin etkinliği hakkında güncel bilgileri özetlemektedir. Lateral ayak bileği yaralanmaları sıklıkla konservatif tedavi ile yönetilen yaralanmalardır. Yüksek insidansı ile sağlık sistemi üzerine büyük yük getiren bu yaralanmaların rehabilitasyonunda ortezlemenin etkisi literatürde gösterilmiştir. Akut travma sonrası fonksiyonel iyileşmeye destek vermek ve yeniden yaralanmaların önlenmesi için rehabilitasyon programlarına ortezlemenin dahil edilmesi tedavi etkinliğini arttıracaktır.

## Referanslar

- Hertel, J. Functional anatomy, pathomechanics, and pathophysiology of lateral ankle instability, *Journal of Athletic Training*, 2002, 37, 364–75.
- Gribble, P.A., Bleakley, C.M., Caulfield, B.M., Docherty, C.L., Fourchet, F., Fong, D.T.P., et al. Evidence review for the 2016 International Ankle Consortium consensus statement on the prevalence, impact and long-term consequences of lateral ankle sprains, *British Journal of Sports Medicine*, 2016, 50, 1496–505.
- Fong, D.T.P., Hong, Y., Chan, L.K., Yung, P.S.H., Chan, K.M. A systematic review on ankle injury and ankle sprain in sports, *Sports Medicine*, 2007, 37, 73–94.
- Fong, D.T., Chan, Y.-Y., Mok, K.-M., Yung P.S., Chan, K.-M. Understanding acute ankle ligamentous sprain injury in sports, *Sports Medicine, Arthroscopy, Rehabilitation, Therapy and Technology*, 2009, 1(1).
- Wright, I.C., Neptune, R.R., Van Den Bogert, A.J., Nigg, B.M. The influence of foot positioning on ankle sprains, *Journal of Biomechanics*, 2000, 33(5), 513–9.
- Van Den Bekerom, M.P.J., Oostra, R.J., Alvarez, P.G., Van Dijk, C.N. The anatomy in relation to injury of the lateral collateral ligaments of the ankle: A current concepts review, *Clinical Anatomy*, 2008, 21, 619–26.
- Melanson, S.W., Shuman, V.L. Acute Ankle Sprain, *The European Journal of Emergency Medicine*, 2021, 18(4), 225–30.
- Kannus, P. Current concepts review, Treatment for acute tears of the lateral ligaments of the ankle, *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 1991, 73, 305–12.
- Beynon, B.D., Murphy, D.F., Alosa, D.M. Predictive factors for lateral ankle sprains: A literature review, *Journal of Athletic Training*, 2002, 37(4), 376.
- Herzog, M.M., Kerr, Z.Y., Marshall, S.W., Wikstrom, E.A. Epidemiology of Ankle Sprains and Chronic Ankle Instability, *Journal of Athletic Training*, 2019, 54(6), 603.
- Hirose, K., Murakami, G., Minowa, T., Kura, H., Yamashita, T. Lateral ligament injury of the ankle and associated articular cartilage degeneration in the talocrural joint: anatomic study using elderly cadavers, *The Journal of Orthopaedic Science*, 2004, 9(1), 37–43.
- McCriskin, B.J., Cameron, K.L., Orr, J.D., Waterman, B.R. Management and prevention of acute and chronic lateral ankle instability in athletic patient populations, *World Journal of Orthopedics*, 2015, 6(2), 161–71.
- Kobayashi, T., Gamada, K. Lateral Ankle Sprain and Chronic Ankle Instability: A Critical Review, *Foot & Ankle Specialist*, 2014, 7(4), 298–326.
- Renström, P.A.F.H., Lynch, S.A. Ankle ligament injuries, *The Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 1998, 4(3), 71–80.
- Dubin, J.C., Comeau, D., McClelland, R.I., Dubin, R.A., Ferrel, E. Lateral and syndesmotic ankle sprain injuries: a narrative literature review, *The Journal of Chiropractic Medicine*, 2011, 10(3), 204–19.
- Miller-Spears, Erica; Kleiber, B. *Ankle*, In: J.M. Daniels, editor. *Common Musculoskeletal Problems: A Handbook*, 2nd edn. Springer, 2015, pp 101-111.
- Czajka, C.M., Tran, E., Cai, A.N., DiPrea, J.A. Ankle sprains and instability, *Medical Clinics of North America*, 2014, 98(2), 313–29.
- Abdulhameed, A., Shaju, K. Rehabilitation, Back to Sports and Competition, In: Valderrabano, V., Easley, M (ed), *Foot and Ankle Sports Orthopaedics*, Springer, 2016, pp 147–83.
- Mattacola, C.G., Dwyer, M.K. Rehabilitation of the Ankle After Acute Sprain or Chronic Instability, *Journal of Athletic Training*, 2002, 37(4), 413.
- Kemler, E., Van De Port, I., Backx, F., Van Dijk, C.N. A systematic review on the treatment of acute ankle sprain: Brace versus other functional treatment types, *Sports Medicine*, 2011, 41(3), 185–97.
- Kerkhoffs, G.M., Rowe, B.H., Assendelft, W.J., Kelly, K.D., Struijs, P.A., van Dijk, C.N. Immobilisation and functional treatment for acute lateral ankle ligament injuries in adults, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002, (3).
- Tiemstra, J.D. Update on Acute Ankle Sprains, *American Family Physician*, 85(12), 1170-6.
- Vuurberg, G., Hooftje, A., Wink, L.M., Van Der Doelen, B.F.W., Van Den Bekerom, M.P., Dekker, R., et al., Diagnosis, treatment and prevention of ankle sprains: update of an evidence-based clinical guideline, *British Journal of Sports Medicine*, 2018, 52(15), 956.
- Rome, K., Handoll, H.H., Ashford, R.L. Interventions for preventing and treating stress fractures and stress reactions of bone of the lower limbs in young adults, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, 18, 2005(2).
- Cordova, M.L., Ingersoll, C.D., Palmieri, R.M. Efficacy of prophylactic ankle support: An experimental perspective, *Journal of Athletic Training*, 2002, 37(4), 446–57.
- Dizon, J.M.R., Reyes, J.J.B. A systematic review on the effectiveness of external ankle supports in the prevention of inversion ankle sprains among elite and recreational players, *Journal of Science and Medicine*, 2010, 13(3), 309–17.
- Hume, P.A., Gerrard, D.F. Effectiveness of external ankle support, Bracing and taping in rugby union, *Sports Medicine*, 1998, 25(5), 285–312.
- Simon, J., Donahue, M. Effect of Ankle Taping or Bracing on Creating an Increased Sense of Confidence, Stability, and Reassurance When Performing a Dynamic-Balance Task, *Journal of Sport Rehabilitation*, 2013, 22(3), 229–33.
- Hume, P.A., Gerrard, D.F. Effectiveness of External Ankle Support, *Sports Medicine*, 1998, 25(5), 285-312.
- Cordova, M.L., Ingersoll, C.D., LeBlanc, M. Influence of ankle support on joint range of motion before and after exercise: a meta-analysis, *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 2000, 30(4), 170–82.
- Nishikawa, T., Kurosaka, M., Mizuno, K., Grabiner, M. Protection and performance effects of ankle bracing, *International Orthopaedics*, 2000, 24(5), 285–8.
- Luu Kyaw, S., Moore, I.S., Oo, M.L. A Systematic Review on the Effectiveness of Different Functional Treatments for Acute Ankle Sprains, *Journal of Sports Medicine & Doping Studies*, 2019, 9:213.
- DiStefano, L.J., Padua, D.A., Brown, C.N., Guskiewicz, K.M. Lower extremity kinematics and ground reaction forces after prophylactic lace-up ankle bracing, *Journal of Athletic Training*, 2008, 43(3), 234–41.
- Sefton, J.M., Hicks-Little, C.A., Koceja, D.M., Cordova, M.L. Effect of inversion and ankle bracing on peroneus longus Hoffmann reflex, *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 2007, 17(5), 539–46.

35. Kerkhoffs, G.M, Struijs, P.A, Marti, R.K, Assendelft, W.J, Blankevoort, L, van Dijk, C.N, Different functional treatment strategies for acute lateral ankle ligament injuries in adults, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002 ,(3).
36. Boyce, S.H, Quigley, M.A, Campbell, S, Management of ankle sprains: A randomised controlled trial of the treatment of inversion injuries using an elastic support bandage or an aircast ankle brace, *British Journal of Sports Medicine*, 2005, 39(2), 91–6.
37. Lamb, S.E, Marsh, J.L, Hutton, J.L, Nakash, R, Cooke, M.W, Mechanical supports for acute, severe ankle sprain: a pragmatic, multicentre, randomised controlled trial, *Lancet*, 2009, 373(9663), 575–81.
38. Beynnon, B.D, Renström, P.A, Haugh, L, Uh, B.S, Barker, H, A prospective, randomized clinical investigation of the treatment of first-time ankle sprains, *American Journal of Sports Medicine*, 2006, 34(9), 1401–12.
39. Tropp, H, Askling, C, Gillquist, J, Prevention of ankle sprains, *American Journal of Sports Medicine*, 1985, 13(4), 259–62.
40. Guskiewicz, K.M, Perrin, D.H, Effect of orthotics on postural sway following inversion ankle sprain, *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 1996, 23(5), 326–31.
41. O'Connor, S.R, Bleakley, C.M, Tully, M.A, McDonough, S.M, Predicting Functional Recovery after Acute Ankle Sprain, *PLoS One*, 2013, 8(8).
42. Janssen, K.W, Van Mechelen, W, Verhagen, E.A.L.M. Bracing superior to neuromuscular training for the prevention of self-reported recurrent ankle sprains: a three-arm randomised controlled trial, *British Journal of Sports Medicine*, 2014, 48(16), 1235–9.
43. Barelds, I, van den Broek, A.G, Huisstede, B.M.A, Ankle Bracing is Effective for Primary and Secondary Prevention of Acute Ankle Injuries in Athletes: A Systematic Review and Meta-Analyses, *Sports Medicine*, 2018, 48(12), 2775–84.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





DERLEME  
REVIEW ARTICLE  
CBU-SBED, 2023, 10(2): 155-160.

## Otofaji ve Kanser

### Autophagy and Cancer

Berrin Tuğrul<sup>1\*</sup> Erdal Balcan<sup>1</sup> Beyhan Gürcü<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji AD, Manisa,

<sup>2</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Zooloji AD, Manisa,

e-mail: berrin.tugrul@cbu.edu.tr erdal.balcan@cbu.edu.tr byhgurcu@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0844-7766

ORCID: 0000-0001-7675-1386

ORCID:0000-0001-7667-7155

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Berrin Tuğrul

Gönderim Tarihi / Received:08.02.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 24.02.2023

DOI: 10.34087/cbusbed.124900

#### Öz

Programlanmış tip II hücre ölüm tipi olan otofaji hücrenin kendi lizozomu tarafından sindirilmesi işlemidir. Açlık ve diğer stres durumlarında biyomoleküllerin yapı taşlarının bazal seviyelerini koruyan hücre içi bir geri dönüşüm sürecidir. Lizozom aracılı katabolik bir süreç olan otofaji hücrel homeostazın sürdürülmesinde önemli bir role sahiptir. Otofaji tiplerinden biri olan makrotofaji yolağı, iç ve dış sinyallerin uyarımı sonucunda hücre içi sindirilecek materyal (yanlış katlanmış ya da bozulmuş proteinler, hasarlı organeller, vb.) otofagozom içine alınarak, otofagozomun lizozomla birleşmesi sonucu lizozomal aktivite ile sindirilmesi sürecini içerir. Otofaji sinyal yolağı otofaji ile ilişkili genlerin ürünleri ile ilave proteinler ve otofaji ile ilişkili kinazlar tarafından düzenlenmektedir. Otofaji mekanizmasındaki bozukluklar kanserin de dahil olduğu çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Tümör oluşumu sırasında otofajinin kanserin erken evresinde tümör baskılayıcı, ileri evrede ise tümörü teşvik edici ikili bir role sahip olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Otofajinin karmaşık yapısı ve farklı kanserlerde hangi aşamada nasıl bir role sahip olduğunun belirlenmesi ile otofaji baskılayıcı ve otofajiyi teşvik edici etkin tedavilerin geliştirilmesine olanak tanıyacaktır. Bu derlemede, makrotofaji sinyal yolağının moleküler mekanizması, otofajinin kanserdeki ikili rolü ve otofaji ile çeşitli kanserlerdeki ilişki hakkında bilgiler verilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Makrotofaji, Kanser, Otofaji.

#### Abstract

Autophagy, type II programmed cell death, is a self-eating process. It is an intracellular recycling process that maintains basal levels of the building blocks of biomolecules during starvation and other stress situations. Autophagy, a lysosome-mediated catabolic process, has an important role in maintaining cellular homeostasis. The macroautophagy pathway, which is one of the autophagy types, includes the process of ingestion of the intracellular digestible material (misfolded or disrupted proteins, damaged organelles, etc.) into the autophagosome, followed by the fusion of the autophagosome with the lysosome, and the process of digestion with lysosomal activity by the stimulation of internal and external signals. The autophagy signaling pathway is regulated by products of autophagy-related genes, additional proteins, and autophagy-related kinases. Disturbances in the autophagy mechanism are associated with various diseases, including cancer. Various studies have demonstrated that autophagy has a dual role as tumor suppressor in the early stage of cancer and tumor promoting in the advanced stage during tumor formation. Due to the complex structure of autophagy and its dual role in cancer, the full elucidation of the mechanism and the determination of what role it plays in different cancers will allow the development of effective treatments that either suppress autophagy or promote autophagy. In this review, it is aimed to give information about the molecular mechanism of the macroautophagy signaling pathway, the dual role of autophagy in cancer and the relationship between autophagy and various cancers

**Keywords:** Autophagy, Cancer, Macroautophagy.

## 1. Giriş

İç (hormonal, biyokimyasal değişiklikler vb.) ve dış faktörlerin (besin yetersizliği, kimyasal maruziyet, ultraviyole ışığı, enfeksiyon vb.) sebep olduğu hücrel stres durumlarına karşı hücrede bir yanıt oluşmaktadır. Bu yanıt farklı hücre sinyal yollarının uyarılması aracılığıyla düzenlenen apoptotik olmayan ya da apoptotik olarak düzenlenmiş hücre ölümüdür. Apoptotik olmayan programlanmış hücre ölüm tiplerinden biri otofajidir [1]. Lizozom aracılı katabolik bir süreç olan otofaji hücrel homeostazın sürdürülmesinde, açlık gibi stres koşullarında hücrenin yaşamını devam ettirmesinde de rol oynayan bir mekanizmadır [2].

Model organizma olarak mayalarda otofaji ile ilişkili genlerin ve bu genlerin ürünlerinin otofaji sinyal yolağındaki fonksiyonlarının ortaya konmasının keşfi, Yoshinori Ohsumi'ye 2016 Nobel Tıp Ödülü'nü getirmiştir. Mayalardaki otofaji mekanizmasının gelişmiş halinin insan hücrelerinde de olduğunun kanıtlanması, düzenlenmiş bu hücre ölüm tipinin insan fizyolojisindeki rolü ile ilgili çalışmaların önünü açmıştır [3].

Otofajinin üç farklı temel tipi olduğu ortaya konmuştur. Birincisi hücrede yanlış katlanmış, işlevini tamamlamış proteinlerin ve hasarlı organellerin parçalandığı makrotofajidir. Mikrotofaji adı verilen ikinci tipte, uzun süredir hücrede var olan proteinlerin doğrudan fagositer aktivite ile lizozomlar içine alınıp sindirilmesidir. Bir diğeri şaperon aracılı otofajidir ve hücre içi çözünür proteinlerin şaperonlara bağlanıp lizozomlara taşındığı ve lizozomal aktivite ile sindirildiği tiptir

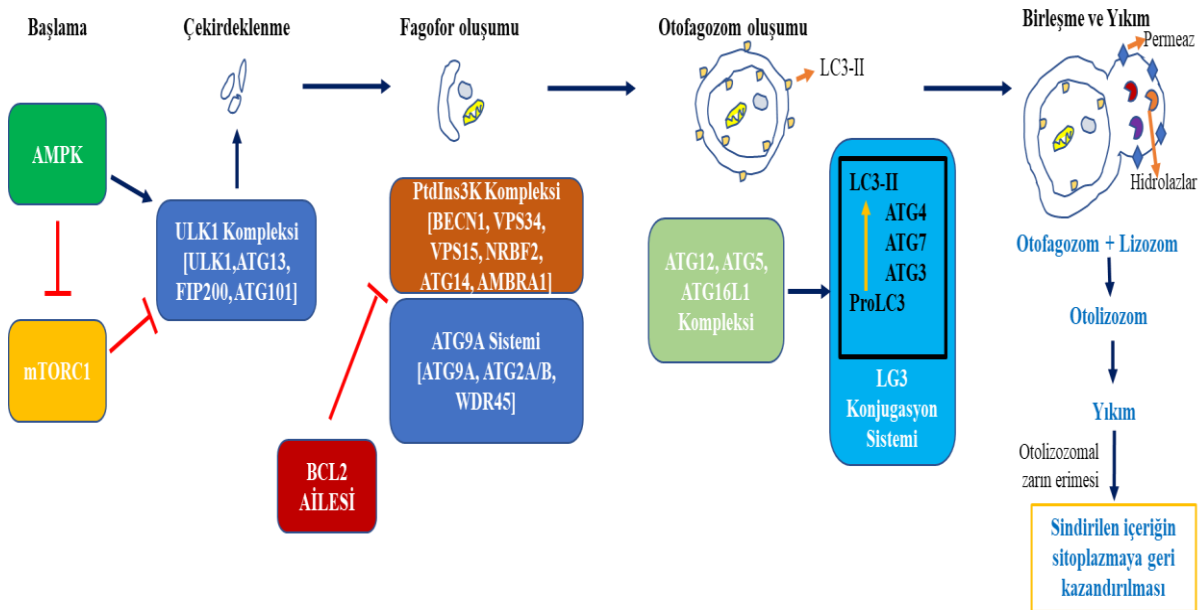
[4]. Bu alt tiplere ek olarak otofaji mekanizması ile mitokondrial yıkıma mitofaji [5] ve peroksizom yıkımına peksifaji [6] adı verilmektedir. Selektif otofajide otofagozom içine alınan diğer hedefler arasında hasarlanmış lizozomlar [7], endoplazmik retikulum (ER) [8], ribozomlar [9] ile lipid damlacıkları [10], patojenik hücre içi istilacılar [11] yanısıra bazı serbest proteinler ve RNA'lar [12] da bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalar otofaji mekanizmasındaki bozuklukların yaşlanma, diyabet, obezite, inflamasyon, lizozomal depo hastalıkları, kardiyovasküler, nörodejeneratif hastalıklar ve kanserle ilişkili olduğunu göstermektedir [13].

Bu derlemede, literatür araştırmaları ışığında makrotofaji ile ilişkili sinyal yolağının mekanizması ve kanserin evresine göre tümör hücre hayatta kalımı, gelişimi ya da tümör oluşumunun önlenmesinde otofajinin rolü hakkında bilgiler verilmesi amaçlanmıştır.

### Makrotofajinin Moleküler Mekanizması

Makrotofaji sitoplazmik hücre bileşenlerinin (yanlış katlanmış ya da işlevini tamamlamış proteinler ve hasarlı organeller) ER'dan köken alan çift zarlı membranla sarılıp otofagozomun oluşması, ardından lizozomla birleşme (otolizozom) ve içeriğinin lizozomal aktivite ile yıkımı işlemidir. İç ve dış faktörler etkisi ile uyarılan mekanizma *başlama*, *çekirdeklenme*, *olgunlaşma*, *birleşme* ve *yıkım* aşamalarından oluşur [14]. Bu aşamalarda otofaji ile ilişkili genlerin (ATGs: Autophagy-related genes) protein ürünleri ile ilave proteinler otofajik sinyal yolağında rol oynar [15] (Şekil 1).



Şekil 1. Makrotofajinin moleküler mekanizması.

ATG genlerinin ürünleri, besin, enerji ve stres seviyelerine göre düzenlenir. Besin varlığına duyarlı olan rapamisinin memeli hedefi (mTOR), enerji ihtiyacında 5'-adenozin monofosfat ile aktive olan protein kinaz (AMPK) ve oksijen yetersizliğinde hipoksi ile indüklenebilir faktörler (HIF'ler) ile ilgili yollar otofajinin düzenlenmesinde rol oynar. Besin yeterliyse bazal otofaji düşük seviyededir. Açlık ve çeşitli stres faktörleri etkisi ile otofaji indüklenir. Besin yeterli ise mTOR otofajiyi baskılar. Besin yetersizliği ve açlık durumunda mTOR sinyali baskılanır otofaji başlatılarak, hücrenin hayatta kalmasına destek sağlanır [16, 17].

**Başlama:** Bu aşamada anahtar rol oynayan düzenleyici moleküller AMPK ve Rapamisinin mekanistik hedefi 1 (mTORC1)'dir. Makrotofaji Unc-51-benzeri kinaz 1 (ULK1) kompleksinin oluşumunu uyarır AMPK ile başlatılır. Bu kompleksin oluşumunun düzenlenmesinde mTORC1 negatif düzenleyici, AMPK ise pozitif, aktive edici etkiye sahiptir [18]. Normalde ULK1 kompleksi inaktiftir. AMPK mTORC1'i inhibe eder ya da doğrudan ULK1 kompleksinin oluşumunu uyarır [19]. Yeterli ve bol besin varlığında mTORC1'in ULK1'e bağlanarak 757inci serin'den fosforillemesi ile otofajinin başlaması engellenir. Besin kıtlığında ise mTORC1'in ULK1'den ayrılması defosforilasyona ve AMPK'nın ULK1'i özellikle 555. serin'den fosforillemesi ile otofaji indüklenir [18]. Böylece ULK1 kompleksini oluşturan ULK1, ATG13, fokal adezyon kinaza bağlanan protein 200 (FIP200) ve ATG101 bir araya gelir [20]. Sınıf III fosfatidil 3-kinaz (PI3K) kompleksi aracılığıyla otofaji başlatılmış olur [21].

**Çekirdeklenme ve fagofor oluşumu:** ULK1 kompleksinin oluşumuyla otofajik membranların çekirdeklenme aşamasına girilir. Çekirdeklenme aşamasında anahtar rol oynayan moleküller Beclin 1 (BECN-1) ve Bcl-2'dir. Bcl-2'nin BECN-1'e bağlanması ile otofaji baskılanır. Buna karşın BECN-1'in lipid kinaz olan vakuolar sorting 34 protein (VPS34) ile etkileşmesi membran çekirdeklenmesini teşvik eder [22]. ULK1 kompleksi sınıf III fosfatidilinositol-3-kinaz (PtdIns3K) kompleksini fosforile ederek aktive olmasını sağlar. PtdIns3K kompleksinde BECN1, NRBF2, ATG14, PIK3C3, PIK3R4 ve Beclin1'le düzenlenmiş otofajide aktifleşen molekül 1 (AMBRA1) yer alır. ER zarlarından çekirdeklenme ile oluşan zarların birleşmesi ile fagoforlar oluşur. Fagofor oluşumunda ATG9, ATG2A/B ve WDR45'in dahil olduğu ATG9 sistemi de önemli role sahiptir [23, 24].

**Olgunlaşma:** Fagoforun sindirilecek sitoplazmik organel ya da proteinleri içine alarak tamamen kapanması ile otofagozom oluşur, bunun için ATG12, ATG5, ATG7, ATG10 ve ATG16L1'in bir araya gelmesi ile oluşan ATG12-ATG5 konjugasyon sistemi ile hafif zincir 3 (LC3: Light Chain 3) konjugasyon sistemine ihtiyaç vardır. LC3 konjugasyon sistemi, proLC3'den ATG4, ATG7 ve ATG3 etkisi ile LC3'ün membrandaki fosfatidiletanolamine (PE)

bağlanmasıyla LC3-II oluşumunu aktive eder. Bu iki konjugasyon sistemi etkisi sonucu otofagozom oluşur [25].

**Birleşme ve yıkım:** Otofagozom ile lizozomun birleşmesi sonucu otolizozom oluşumu ve sitoplazmik içeriğin lizozomal enzimlerin (hidrolazlar) aktivitesiyle parçalanmasının ardından otolizozom zarının parçalanıp (permeaz aktivitesi ile) sindirilmiş içeriğin yeniden sitoplazmaya geri döndürülmesi ile otofaji tamamlanır [15].

#### **Otofaji ve Kanser**

Yapılan son çalışmalar otofajinin tümör gelişimi ile yakından ilgili olduğunu, ancak kanserin erken evresinde baskılayıcı, ileri evresinde ise tümör hücrelerinin hayatta kalmasını teşvik edici rolü olduğunu ortaya koymuştur. Kanserdeki bu zıt etkisi ve karmaşık mekanizması nedeniyle otofaji ile ilişkili etkin tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde zorluklarla karşılaşmaktadır [15].

Daha önce yapılmış çalışmalarda otofajinin tümör baskılayıcı ya da aktive edici rolü net olarak aydınlatılamamıştır. Elde edilen bulgular otofajinin kanseri desteklediği mekanizmaların ATG'ler, BECN1, mTOR, p53, KRAS gibi otofaji ile bağlantılı proteinlerin ve mTOR, PI3K, MAPK, EGFR, HIF ve NFκB gibi otofaji ile ilgili yollar ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Hücre tipi ve kanserin evresine bağlı olarak otofaji kanser oluşumunda farklı etkiye sahiptir. Yanısıra tümör hücreleri ve mikroçevresel etkileşimin, kanser hücrelerinin çoğalma, gelişme ve metastaz yapma özelliklerine destek veren otofajik değişikliklerin önemi de vurgu yapılmaktadır [26].

#### **Tümör Oluşumunun Engellenmesi ve Otofaji**

Otofajinin hasarlanmış hücre ve organelleri uzaklaştırarak hücre çoğalmasının kontrolü ve genetik kararsızlığı önlemesi tümör baskılayıcı rolüne dikkat çekmektedir. Bu rolü kanserin tipine ve evresine göre görülmektedir. Erken evrede tümörü baskıladığı bildirilmektedir.

Tümör oluşumu ile ilişkili süreçte otofajinin tümör baskılayıcı rolü genel hatları ile aşağıdaki gibi değerlendirilebilir.

- Onkogenik proteinlerin uzaklaştırılması ve genomik stabilitenin korunmasına yardımcı olması.
- Tümörjenik hücrelerde; hücre siklusunu kontrol ederek hücre çoğalmasını önlemesi ve diğer hücre ölüm mekanizmalarıyla etkileşimi sonucu hücrelerin yok edilmesi.
- Çoklu fonksiyona sahip olan ve otofajik yıkım sırasında bir substrat olarak iş gören p62 proteininin birikimini önlemesi.
- Antijen sunma potansiyelinden dolayı tümör gelişimi sırasında adaptif immün cevap oluşturulmasının düzenlenmesine katılması.
- Gelişme, doku yenilenmesi ve çeşitli hastalık süreçlerine katılan kök hücrelerinin korunması ve sürdürülebilirliğine katkısıyla, böylece hücre ve doku homeostazının sağlanması [15, 27].

Otofaji mekanizmasının düzenlenmesinde anahtar moleküllerden biri BECN1 geni ürünüdür. BECN1 geninin prostat, meme ve over kanseri gibi farklı kanser tiplerinde tek bir allelinde %40-%75 oranında delesyonların bulunduğu belirlenmiştir [28]. Genin tek bir allelinin eksik olduğu fare deneylerinde spontan lenfoma, hepatoselüler karsinom ve akciğer adenokarsinomların geliştiği gösterilmiştir [29, 30]. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar BECN1 geninin, tek bir allelin inaktivasyonu sonucu anormal fenotip oluşması durumu olan haploinsufficiency bir tümör baskılayıcı gen olduğunu göstermektedir [30].

Meme kanser hücre hattı ile ilgili yapılan son bir çalışmada genin alternatif splicing varyantlarının (BECN1- $\alpha$ , - $\beta$  ve - $\gamma$ ) kanser hücrelerinin, çevresel streslere yanıt olarak otofaji ve mitofajiyi modüle etmede kullanılmasının olası olduğu raporlanmıştır. Farklı kanser tiplerinde bu gen varyantlarının etkisi ya otofajiyi baskılayıcı ya da uyarıcı olabilir [31].

BECN1'in etkileştiği proteinlerden anti-apoptotik Bcl-2 proteini BECN1'i baskılayarak otofajiyi engellemekte, PI3KC3/VPS34, AMBRA1, UV radyasyona dirençle ilişkilendirilen gen (UVRAG) ise uyarıcı etkiye sahiptir [32].

Bcl-2 proteinlerinin, Beclin1'e bağlanarak otofaji fonksiyonunu engelleme fonksiyonu [22] metabolik stres koşullarında Bcl-2'nin aşırı ekspresyonu ile BECN-1'in fonksiyonunu yerine getirememesine yol açmaktadır.

Beclin-1'in VPS34'e bağlanmasını artıran UVRAG ve Bax etkileşimli faktör-1 (Bif1)'dir [33] BECN-1'in tümör baskılayıcı rolünü etkileyen faktörlerden biri UVRAG genindeki mutasyonlar ve BIF-1'in downregülasyonu olduğu farklı tipte kanserlerde gösterilmiştir [34].

Makrotofaji yolağında farklı aşamalara katılan ATG proteinlerinden ATG2B, ATG5, ATG9B, ATG12 ve ATG16L genleriyle ilişkili mutasyonlar mide ve kolorektal kanserlerde saptanmıştır [35]. Örneğin epitelial kanser hücrelerinde ATG16L'nin tümör gelişmesini baskıladığı ve bir tümör inhibe edici olarak rol oynadığı bildirilmektedir [36].

İnsan akut miyeloid lösemi (AML) hücreleriyle yapılan bir çalışmada, ATG5 veya ATG7'nin kaybının, sağlıklı homeopatik kök hücrelere göre otofaji yolağının bozulmasına sebep olduğu bildirilmiştir. Otofaji mekanizmasının bozulmasıyla hasarlı mitokondri birikimi ve ROS artışı, otofajinin lösemiye karşı koruyucu rolü olduğunu göstermektedir [37].

Çoklu domain yapısına sahip olan p62/ sequestosome 1 (SQSTM1), otofajik hedef kargo için bir adaptör olarak iş görür. LC3'e bağlanarak otofagozom oluşumuna ve ubikütinlenmiş proteinlere bağlanarak onların inklüzyon cisimcikleri içine alınmasına aracılık eder [38]. p62'nin hücre içi birikimi tümör oluşumu ile ilişkilendirilmektedir. Otofaji hücre içi p62 seviyesini düzenleyerek tümör oluşumunu engellemektedir [39].

### ***Tümör Hayatta Kalımı ve Gelişmesinde Otofajinin Rolü***

Tümör hücreleri mikroçevrelerinden kaynaklanan besin yokluğu ve oksijen yetersizliği gibi stres koşullarının üstesinden gelmek durumundadırlar. Otofaji ilerlemiş kanserlerde tümör hücrelerine gereken besin ile enerji ihtiyaçlarını sağlayan hücrel metabolizmayı destekleyerek hayatta kalmalarını ve gelişmelerini teşvik eder. Tümör oluşum sürecindeki bu etkisini, p53 tümör baskılayıcı proteinin baskılanması ve mitokondrial fonksiyonun sürdürülmesi ile gerçekleştirmektedir [40]. Otofaji aynı zamanda oksidatif ve genotoksik strese karşı kanser hücrelerinin hayatta kalmalarını sağlamaya yardımcı olan fonksiyon da göstermektedir [41]. Kanserlin ileri evresinde otofaji tümör hücrelerinin hayatta kalması ve gelişmesinde teşvik edici role sahiptir [42].

Otofaji ile p53 proteini arasında otofajinin p53'ü baskılaması, p53'ün ise otofajiyi teşvik etmesi şeklinde bir ilişki söz konusudur. P53'ün hücre içi lokalizasyonu otofaji üzerinde çift yönlü bir etkiye sahiptir. Nükleer p53 otofajiyi teşvik ederken, sitoplazmik p53 ise baskılamaktadır [43]. Bu da otofaji yolları ile p53 ilişkisinin stres faktörlerine yanıtta, metabolizmada ve kanserde önemli bir role sahip olduğunu gösterir. Otofaji kusurlu hücrelerde mutant TP53'ün küçük hücreli olmayan akciğer kanserine yol açtığı bildirilmiştir [44]. p53 proteini otofaji eksikliği olan hücrelerde kanserin ilerlemesini baskılayabilmektedir. mTOR otofajinin majör modülatörlerinden birisidir. mTOR da farklı upstream sinyal yolları ile düzenlenmektedir [45].

LC3 otofagozom oluşumunda anahtar rol oynamaktadır. Pankreas kanseri hücrelerinde yapılan çalışmada LC3 seviyelerinin oldukça yüksek olduğunun bulunması, kanserde otofajinin tümör oluşumuna katkısı desteklemektedir [46].

Protoonkogen olan RAS genindeki mutasyonlar çeşitli kanserlerde onkogenik aktiviteye yol açmaktadır. RAS kaynaklı akciğer, kolorektal, prostat gibi kanserlerde otofaji tümör hayatta kalımı ve gelişiminde rol oynamaktadır. KRAS genindeki G12D mutasyonu ile oluşan akciğer tümöründe LC3 konjugasyon sisteminde yer alan ATG7 genindeki mutasyon sonucunda [47] ve BRAF geninde V600E değişiminin sebep olduğu akciğer kanserinde [48] otofaji, tümör hücre büyüme ve gelişmesine yol açar. BRAF kaynaklı kanserlerde klinik olarak hem otofajinin hem de BRAF sinyalleminin baskılanması yeni bir tedavi stratejisi olarak umut vadetmektedir [49].

FIP200 proteini ULK1 kompleksinin yapısına katılır ve otofajinin başlatılmasında etkilidir. Yapılan bir çalışmada FIP200 genindeki delesyon ile otofajinin baskılanmasının meme kanseri gelişimini engellediği bulunmuştur [50], bu da FIP200'ün dolayısıyla otofajinin meme kanserinde tümör oluşumunu desteklediğini gösterir.

### **1. Sonuç**

Otofaji çeşitli hücrel yollarla ilişkisi olan, ATG gen ürünleri ve ilave proteinlerle yönetilen karmaşık bir hücrel işlemdir. Makrotofaji hücrel streslere karşı

hücre hayatta kalımını sağlayan, fonksiyonu bozulmuş organel ve proteinlerin uzaklaştırılmasında hayati role sahip lizozomal katabolik bir süreçtir. Bu karmaşık mekanizmanın aydınlatılması otofajinin dahil olduğu hastalıklara karşı tedavi stratejilerinin geliştirilmesini sağlayacaktır. Otofaji ve kanser oluşumu ilişkisinde onun çift yönlü rolü hastalığın safhasına, tipine, erken ya da geç evre olmasına göre belirlenmektedir. ATG gen ürünlerinden ATG2B, ATG5, ATG9B, ATG12, ATG16L, BECN1'in kanserin erken evresinde otofajinin antitümör etki göstermesinde işlev görmektedirler. Ayrıca otofaji p62 birikimini engelleyerek kansere karşı koruyucu etkiye sahiptir. Otofajinin kanseri teşvik edici rolü RAS, BRAF ve p53 mutasyonları bulunan farklı kanserlerle ilişkili bulunmuştur. Yanısıra LC3'ün aşırı ekspresyonu da bazı kanserlerde etkilidir. Görüldüğü gibi farklı kanserlerde otofajinin hangi etkiyi gösterdiğine göre tedavide ya otofajiyi baskılamak ya da otofajiyi uyarmak üzerine tedavi protokollerine ihtiyaç vardır. Otofajinin karmaşık mekanizmasına yönelik bilimsel veriler arttıkça, kanserdeki rolü üzerine daha ileri çalışmalar yapılması ile farklı kanserler için potansiyel otofaji inhibitörleri ya da teşvik edicileri geliştirmeyi mümkün kılacaktır.

#### Referanslar

1. Tang, D, Kang, R, Berghe, T.V, Vandenabeele, P, Kroemer, G, The molecular machinery of regulated cell death, *Cell Research*, 2019, 29(5), 347-364.
2. Zhao, Y.G, Zhang, H, Core autophagy genes and human diseases, *Current Opinion Cell Biology*, 2019, 61, 117-125.
3. Rubinsztein, D.C, Frake, R.A, Yoshinori Ohsumi's Nobel Prize for mechanisms of autophagy: from basic yeast biology to therapeutic potential, *The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, 2016, 46(4), 228-233.
4. Mizushima, N, Komatsu, M, Autophagy: renovation of cells and tissues, *Cell*, 2011, 147(4), 728-741.
5. Lemasters, J.J, Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging, *Rejuvenation Research*, 2005, 8(1), 3-5.
6. Wang, C.W, Kim, J, Huang, W.P, Abeliovich, H, Stromhaug, P.E, Dunn, W.A, Jr, Klionsky, D. J, Apg2 is a novel protein required for the cytoplasm to vacuole targeting, autophagy, and pexophagy pathways, *The Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276(32), 30442-30451.
7. Hung, Y.H, Chen, L.M, Yang, J.Y, Yang, W.Y, Spatiotemporally controlled induction of autophagy-mediated lysosome turnover, *Nature Communications*, 2013, 4, 2111.
8. Khaminets, A, Heinrich, T, Mari, M, Grumati, P, Huebner, A.K, Akutsu, M, Liebmann, L, Stolz, A, Nietzsche, S, Koch, N, Mauthe, M, Katona, I, Qualmann, B, Weis, J, Reggiori, F, Kurth, I, Hubner, C.A, Dikic, I, Regulation of endoplasmic reticulum turnover by selective autophagy, *Nature*, 2015, 522(7556), 354-358.
9. An, H, Harper, J.W, Systematic analysis of ribophagy in human cells reveals bystander flux during selective autophagy, *Nature Cell Biology*, 2018, 20(2), 135-143.
10. Oral, O, Akkoc, Y, Bayraktar, O, Gozuacik, D, Physiological and pathological significance of the molecular cross-talk between autophagy and apoptosis, *Histology and Histopathology*, 2016, 31(5), 479-498.
11. Wileman, T, Autophagy as a defence against intracellular pathogens, *Essays in Biochemistry*, 2013, 55, 153-163.
12. Huang, H, Kawamata, T, Horie, T, Tsugawa, H, Nakayama, Y, Ohsumi, Y, Fukusaki, E, Bulk RNA degradation by nitrogen starvation-induced autophagy in yeast, *The EMBO Journal*, 2015, 34(2), 154-168.
13. Saha, S, Panigrahi, D.P, Patil, S, Bhutia, S.K, Autophagy in health and disease: A comprehensive review, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 104, 485-495.
14. Alberts, B, Heald, R, Morgan, D, Raff, M, Roberts, K, Walter, P, The Degradation and Recycling of Macromolecules in Lysosomes In: *Molecular Biology of the Cell*; 7<sup>th</sup> ed, W. W. Norton & Company, New York, USA, 2022, pp 798-810.
15. Kocaturk, N.M, Akkoc, Y, Kig, C, Bayraktar, O, Gozuacik, D, Kutlu, O, Autophagy as a molecular target for cancer treatment, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2019, 134, 116-137.
16. Komatsu, M, Waguri, S, Ueno, T, Iwata, J, Murata, S, Tanida I, Ezaki, J, Mizushima, N, Ohsumi, Y, Uchiyama, Y, Kominami, E, Tanaka, K, Chiba, T, Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice, *The Journal of Cell Biology*, 2005, 169(3), 425-434.
17. Karsli-Uzunbas, G, Guo, J.Y, Price, S, Teng, X, Laddha, S.V, Khor, S, Kalaany, N. Y, Jacks, T, Chan, C.S, Rabinowitz, J.D, White, E, Autophagy is required for glucose homeostasis and lung tumor maintenance, *Cancer Discovery*, 2014, 4(8), 914-927.
18. Fritzen AM, Madsen AB, Kleinert M, Treebak JT, Lundsgaard AM, Jensen TE, Richter, E.A, Wojtaszewski, J, Kiens, B, Frosig, C, Regulation of autophagy in human skeletal muscle: effects of exercise, exercise training and insulin stimulation, *The Journal of Physiology*, 2016, 594(3), 745-61.
19. Amaravadi, R.K, Kimmelman, A.C, Debnath, J, Targeting Autophagy in Cancer: Recent Advances and Future Directions, *Cancer Discovery*, 2019, 9(9), 1167-1181.
20. Kumar S, Gu Y, Abudu YP, Bruun JA, Jain A, Farzam F, Mudd, M, Anonsen, J.H, Rusten, T.E, Kasof, G, Ktistakis, N, Lidke, K.A, Johansen, T, Deretic, V, Phosphorylation of Syntaxin 17 by TBK1 Controls Autophagy Initiation, *Developmental Cell*, 2019, 49(1), 130-144 e6.
21. Chen, Y, Klionsky, D.J, The regulation of autophagy-unanswered questions, *Journal of Cell Science*, 2011, 124(Pt 2), 161-170.
22. Pattingre S, Tassa A, Qu X, Garuti R, Liang XH, Mizushima N, Packer, M, Schneider, M.D, Levine, B, Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy, *Cell*, 2005, 122(6), 927-939.
23. Liang, X.H, Jackson, S, Seaman, M, Brown, K, Kempkes, B, Hibshoosh, H, Levine, B, Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1, *Nature*, 1999, 402(6762), 672-6.
24. Fimia GM, Stoykova A, Romagnoli A, Giunta L, Di Bartolomeo S, Nardacci R, Corazzari, M, Fuoco, C, Ucar, A, Schwartz, P, Gruss, P, Piacentini, M, Chowdhury, K, Cecconi, F, Ambrali regulates autophagy and development of the nervous system, *Nature*, 2007, 447(7148), 1121-1125.
25. Dooley, H.C, Razi, M, Polson, H.E, Girardin, S.E, Wilson, M.I, Tooze, S.A, WIPI2 links LC3 conjugation with PI3P, autophagosome formation, and pathogen clearance by recruiting Atg12-5-16L1, *Molecular Cell*, 2014, 55(2), 238-252.
26. Rakesh, R, PriyaDharshini, L.C, Sakthivel, K.M, Rasmi, R.R, Role and regulation of autophagy in cancer, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 2022, 1868(7), 166400.
27. Guan, J.L, Simon, A.K, Prescott, M, Menendez, J.A, Liu, F, Wang, F, Wang, C, Wolvetang, E, Vazquez-Martin, A, Zhang, J, Autophagy in stem cells, *Autophagy*, 2013, 9(6), 830-849.
28. Aita, V.M, Liang, X.H, Murty, V.V, Pincus, D.L, Yu, W, Cayanis, E, Kalachikov, S, Gilliam, T.C, Levine, B, Cloning and genomic organization of beclin 1, a candidate tumor suppressor gene on chromosome 17q21, *Genomics*, 1999, 59(1), 59-65.
29. Qu, X, Yu, J, Bhagat, G, Furuya, N, Hibshoosh, H, Troxel, A, Rosen, J, Eskelinen, E.L, Mizushima, N, Ohsumi, Y, Cattoretti, G, Levine, B, Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin 1 autophagy gene, *The Journal of Clinical Investigation*, 2003, 112(12), 1809-1820.
30. Yue, Z, Jin, S, Yang, C, Levine, A.J, Heintz, N, Beclin 1, an autophagy gene essential for early embryonic development, is a haploinsufficient tumor suppressor, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 2003, 100(25), 15077-15082.
31. Maheshwari, C, Vidoni, C, Titone, R, Castiglioni, A, Lora, C, Follo, C, Isidoro, C, Isolation, Characterization, and Autophagy Function of BECN1-Splicing Isoforms in Cancer Cells, *Biomolecules*, 2022, 12(8), 1069.

32. Fu, L.L, Cheng, Y, Liu, B, Beclin-1: autophagic regulator and therapeutic target in cancer, *The international Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 2013, 45(5), 921-924.
33. Takahashi Y, Coppola D, Matsushita N, Cualing HD, Sun M, Sato Y, Liang, C, Jung, J.U, Cheng, J.Q, Mule, J.J, Pledger, W.J, Wang, H.G, Bif-1 interacts with Beclin 1 through UVRAG and regulates autophagy and tumorigenesis, *Nature Cell Biology*, 2007, 9(10), 1142-1151.
34. Kung, C.P, Budina, A, Balaburski, G, Bergenstock, M.K, Murphy, M, Autophagy in tumor suppression and cancer therapy, *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 2011, 21(1), 71-100.
35. Kang, M.R, Kim, M.S, Oh, J.E, Kim, Y.R, Song, S.Y, Kim, S.S, Ahn, C.H, Yoo, N.J, Lee, S.H, Frameshift mutations of autophagy-related genes ATG2B, ATG5, ATG9B and ATG12 in gastric and colorectal cancers with microsatellite instability, *The Journal of Pathology*, 2009, 217(5), 702-706.
36. Capparelli, C, Guido, C, Whitaker-Menezes, D, Bonuccelli, G, Balliet, R, Pestell, T.G, Goldberg, A.F, Pestell, R.G, Howell, A, Sneddon, S, Birbe, R, Tsigos, A, Martinez-Outschoorn, U, Sotgia, F, Lisanti, M.P, Autophagy and senescence in cancer-associated fibroblasts metabolically supports tumor growth and metastasis via glycolysis and ketone production, *Cell Cycle*, 2012, 11(12), 2285-2302.
37. Watson, A.S, Riffelmacher, T, Stranks, A, Williams, O, De Boer, J, Cain, K, MacFarlane, M, McGouran, J, Kessler, B, Khandwala, S, Chowdhury, O, Puleston, D, Phadwal, K, Mortensen, M, Ferguson, D, Soilleux, E, Woll, P, Jacobsen, S.E, Simon, A.K, Autophagy limits proliferation and glycolytic metabolism in acute myeloid leukemia, *Cell Death Discovery*, 2015, 1, 15008-.
38. Pankiv, S, Clausen, T.H, Lamark, T, Brech, A, Bruun, J.A, Outzen, H, Overvatn, A, Bjorkoy, G, Johansen, T, p62/SQSTM1 binds directly to Atg8/LC3 to facilitate degradation of ubiquitinated protein aggregates by autophagy, *The Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282(33), 24131-24145.
39. Islam, M.A, Sooro, M.A, Zhang, P, Autophagic Regulation of p62 is Critical for Cancer Therapy, *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(5).
40. White, E, The role for autophagy in cancer, *The Journal of Clinical Investigation*, 2015, 125(1), 42-6.
41. White, E, DiPaola, R.S, The double-edged sword of autophagy modulation in cancer, *Clinical Cancer Research*, 2009, 15(17), 5308-5316.
42. Li, X, He, S, Ma, B, Autophagy and autophagy-related proteins in cancer, *Molecular Cancer*, 2020, 19(1), 12.
43. White, E, Autophagy and p53, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2016, 6(4), a026120.
44. Rao, S, Tortola, L, Perlot, T, Wirmsberger, G, Novatchkova, M, Nitsch, R, Sykacek, P, Frank, L, Schramek, D, Komnenovic, V, Sigl, V, Aumayr, K, Schmauss, G, Fellner, N, Handschuh, S, Glosmann, M, Pasierbek, P, Schleder, M, Resch, G.P, Ma, Y, Yang, H, Popper, H, Kenner, L, Kroemer, G, Penninger, J.M, A dual role for autophagy in a murine model of lung cancer, *Nature Communications*, 2014, 5, 3056.
45. Cuyas, E, Corominas-Faja, B, Joven, J, Menendez, J.A, Cell cycle regulation by the nutrient-sensing mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway, *Methods in Molecular Biology*, 2014, 1170, 113-144.
46. Fujii, S, Mitsunaga, S, Yamazaki, M, Hasebe, T, Ishii, G, Kojima, M, Kinoshita, T, Ueno, T, Esumi, H, Ochiai, A, Autophagy is activated in pancreatic cancer cells and correlates with poor patient outcome, *Cancer Science*, 2008, 99(9), 1813-1819.
47. Guo, J. Y., Karsli-Uzunbas, G., Mathew, R., Aisner, S. C., Kamphorst, J. J., Strohecker, A. M., Chen, G., Price, S., Lu, W., Teng, X., Snyder, E., Santanam, U., Dipaola, R. S., Jacks, T., Rabinowitz, J. D., White, E. Autophagy suppresses progression of K-ras-induced lung tumors to oncocytomas and maintains lipid homeostasis. *Genes & Development*, 2013, 27(13), 1447-1461.
48. Strohecker, A.M, Guo, J.Y, Karsli-Uzunbas, G, Price, S.M, Chen, G.J, Mathew, R, McMahan, M, White, E, Autophagy sustains mitochondrial glutamine metabolism and growth of BrafV600E-driven lung tumors, *Cancer Discovery*, 2013, 3(11), 1272-1285.
49. Foth, M, McMahan, M, Autophagy Inhibition in BRAF-Driven Cancers, *Cancers (Basel)*, 2021, 13(14).
50. Wei, H, Wei, S, Gan, B, Peng, X, Zou, W, Guan, J.L, Suppression of autophagy by FIP200 deletion inhibits mammary tumorigenesis, *Genes & Development*, 2011, 25(14), 1510-1527.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

