

ISSN 1305 - 4953
e-ISSN 2587 - 1579

OSMANGAZI TIP DERGİSİ

Osmangazi Journal of Medicine

Cilt/Vol 45 Sayı/Issue 5 Eylül/September 2023

OSMANGAZİ TIP DERGİSİ

OSMANGAZI JOURNAL OF MEDICINE

Sahibi (Dekan)

Prof. Dr. Atilla Özcan Özdemir

Sorumlu Müdür (Dekan)

Prof. Dr. Atilla Özcan Özdemir

Editör

Doç.Dr. Pınar YILDIZ

Editör Yardımcıları

Doç.Dr.Eray ATALAY Dr.Öğr.Üyesi Fazma Nazlı DURMAZ ÇELİK

Dil Editörü

Doç.Dr.Bilgin KAYGISIZ

Biyoistatistik Editörü

Prof.Dr.Ertuğrul ÇOLAK

Yayın Kurulu

Prof.Dr.Ertuğrul ÇOLAK

Doç.Dr.M. Fatih ÖNSÜZ

Doç.Dr. Aslı KAVAZ TUFAN

Doç.Dr.Yavuz Vehbi TOKGÖZ

Doç.Dr.Mehmet Özgür PINARBAŞLI

Doç.Dr.Mustafa Emin ÇANAKÇI

Doç.Dr.Elif GÜNDOĞDU

Doç.Dr.Muhammet DURAL

Doç.Dr.Bilgin KAYGISIZ

Doç.Dr.Hilal KAYA ERDOĞAN

Dr.Öğr.Üyesi Evin KOCATÜRK

Dr.Öğr.Üyesi Emel TEKİN

Dr.Öğr.Üyesi Ata ÖZEN

Dr.Öğr.Üyesi Ebru

ERZURUMLUOĞLU

Dr.Öğr.Üyesi Hasip KAHRAMAN

Dr.Öğr.Üyesi Ebru KARAKOÇ

Dr.Öğr.Üyesi İmran Gökçen

YILMAZ KARAMAN

Öğr.Gör.Dr.Burcu ORTANCA

Danışma Kurulu

Prof.Dr.Armağan
İNCESULU,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Cemal CİNGİ,
Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr. Demet İLHAN
ALGIN,Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Dilek CEYHAN,
Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Fatih YAŞAR,
Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Hilal KAYA
ERDOĞAN,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.İlknur AK
SİVRİKOZ,Eskişehir,Türkiye
Doç. Dr. Muhammed
DURAL,Eskişehir,Türkiye
Prof. Dr. Nurdan ACAR,
Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Selçuk
DİŞİBEYAZ,Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr. M. Surhan ARDA,
Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Tufan ÖGE,
Eskişehir,Türkiye

Aida HASANOVIC, Bosnia and
Herzegovina.

Andras ARATO, Budapest.

Banu ARIN, USA.

Eda CENGİZ, USA.

İhsan SOLAROĞLU,İstanbul,Türkiye

Miguel A. VALDOVINOS, Mexico.

Soner ŞAHİN, MD, İstanbul, Türkiye

Doç.Dr.Bilgin
KAYGISIZ,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Cüneyt
ÇALIŞIR,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Didem
ARSLANTAŞ,Eskişehir,Türkiye
Dr.Öğr.Üyesi.Emre
ÖZKARA,Eskişehir,Türkiye
Prof. Dr.Gülcan GÜLEÇ,
Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Hüseyin Haluk
GÜRSOY,Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Merih ÖZGEN,
Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Nazife Şule Yaşar
BİLGE,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Nurettin
ERBEN,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Sevilhan
ARTAN,Eskişehir,Türkiye
Dr.Öğr.Üyesi Tuba
ERDOĞAN,Eskişehir,Türkiye
Dr.Öğr.Üyesi Zeynep KÜSKÜ
KİRAZ,Eskişehir,Türkiye

Aldo MARUY-SAITO , Peru.

Annalisa PASSARIELLO , Naples, Italy.

Doruk ERKAN, USA.

Evrin METCALFE,İstanbul,Türkiye

Kapil SUGAND, United Kingdom

Nicholas de KLERK, Australia.

Yusuf YAZICI, New york USA.

Prof. Dr. Aida Kulo Cestic
Medical Faculty, Department of
Clinical Pharmacology and Toxicology
University of Sarajevo Bosnia and
Herzegovina

Yazarları Bilgilendirme

Osmangazi Tıp Dergisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır. Klinik ve deneysel çalışmalar, olgu sunumları, derlemeler, editöre mektup ve tıp alanında klinik haber olmak üzere hakemli ve açık erişimli bir dergidir. Dergi Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim aylarında olmak üzere yılda dört kez çıkarılır.

Derginin dili Türkçe/İngilizce dir. Yazıların dergide yer alabilmesi için daha önce başka bir dergide yayınlanmamış olması ve yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekmektedir.

Makalelerin formatı VANCOUVER Reference Style Guide kurallarına göre düzenlenmelidir ([https:// openjournals.net/files/Ref/VANCOUVER%20Reference%20guide.pdf](https://openjournals.net/files/Ref/VANCOUVER%20Reference%20guide.pdf)).

Sunulan yazı öncelikle yayın kurulu tarafından kabul veya reddedilir. Kabul edilen yazılar yayın kurulu tarafından belirlenen çift-kör, bağımsız ve önyargısız hakemlik (peer-review) ilkelerine göre en az iki hakem tarafından değerlendirilir. Son karar dergi Yayın Kurulu'nundur. Yayın Kurulu'nda derginin inceleme aşamaları:

- 1- Editör sekreteri tarafından teknik inceleme (benzerliklerin denetlenmesi)
- 2- Baş Editör tarafından inceleme: [reddetmek ya da yayını iletme değerlendirmesi],
- 3- Bölüm Editörü tarafından inceleme,
- 4- Haftalık Yayın Kurulu Toplantısında Değerlendirme [reddetmek ya da yayını iletme değerlendirmesi],
- 5- İki ya da daha fazla hakem tarafından inceleme,
- 6- Bölüm Editörü tarafından değerlendirilme,
- 7- Haftalık Yayın Kurulu Toplantısında Değerlendirme [reddetmek veya kabul etmek],
- 8- Taslak hazırlama
- 9- DOI numarası atama ve
- 10- Yayınlama aşaması

olmak üzere 10 adımdan oluşmaktadır.

Yazılar bir başvuru mektubu ile gönderilmeli ve bu mektubun sonunda tüm yazarların imzası bulunmalıdır. Yazıların sorumluluğu yazarlara aittir. Tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmalıdır. Araştırmalara yapılan kısmi de olsa nakdi ya da aynı yardımların hangi kurum, kuruluş, ilaç-gereç firmalarınca yapıldığı dipnot olarak bildirilmelidir. Yazı kabul edildiği takdirde bütün basım, yayım ve dağıtım hakları (copyright) Osmangazi Tıp Dergisine devredilmiş olur.

Etik

Osmangazi Tıp Dergisinde yayınlanmak amacıyla gönderilen deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için etik kurul onay raporu gereklidir. Bakınız: (http://uvvt.ulakbim.gov.tr/tip/icmj_08.pdf).

(Sayfa 5-6, 8-9).

Yazım Kuralları

Orjinal makaleler en fazla 3000; derlemeler en fazla 4000 kelime olmalı; olgu sunumları ise 1600 kelimeyi geçmemelidir.

Yazılar; A4 kağıdı boyutuna uygun olarak, sayfanın her iki kenarında yaklaşık üçer santim boşluk bırakılacak şekilde 1,5 satır aralığı ile Times New Roman yazı tipinde yazılmalı ve 12 font büyüklüğünde olmalıdır.

Orjinal Makaleler; Başlık sayfası, Yazar(lar), Türkçe/İngilizce Özet, Anahtar kelimeler, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Analizler, Tartışma ve Sonuç, Teşekkür, Kaynaklar ve Ekler bölümlerinden oluşmalıdır.

Olgu bildirimi, Başlık sayfası, Yazar(lar), Türkçe/İngilizce Özet, Anahtar kelimeler, Giriş, Olgu Bildirisi, Tartışma ve Sonuç, Kaynaklar ve Ekler bölümlerinden oluşmalıdır.

Editöre mektup, son bir yıl içinde dergide yayımlanan makaleler ile ilgili ya da bir makale ile ilişkisi olmayan ancak kişinin bilgi ve deneyimlerini aktarmak amacıyla yazılmış en fazla 1000 kelimelik yazılardır. En fazla iki yazar tarafından hazırlanır ve 10 kaynağı aşmamalıdır.

Başlık Sayfası

Bilimsel yazının başlığı, Türkçe ve İngilizce olarak sadece ilk harf büyük olacak şekilde alt alta yazılmalı ve tek ya da iki satırlık bir isim olmalıdır.

Yazar(lar)

Başlık sayfasının hemen altına yazarların açık olarak adı-soyadı, ünvanları, çalıştıkları kurum ile çalışmanın yapıldığı kurum belirtilmelidir. İletişim kurulacak yazarın posta adresi ile telefon numarası ve e-posta adresleri yazılmalıdır. Ayrıca derginin ön yüzünde kullanılmak üzere Türkçe ve İngilizce kısa başlık yazılmalıdır.

Özet

Başlık sayfasından sonra ayrı bir sayfada araştırma ve derlemeler için en az 200, en fazla 250, olgu bildirileri için en az 100, en fazla 150 kelimedenden oluşan bir özet bulunmalıdır. Araştırma Makaleleri için yazılacak özet amaç, gereç ve yöntem, bulgular, sonuç olmak üzere yazılmalıdır. Türkçe özetin altında aynı düzende yazılmış İngilizce özet yer almalıdır.

Anahtar Kelimeler

Türkçe ve İngilizce özetlerin hemen altında en az 4 anahtar kelime verilmelidir.

Şekil ve Fotoğraflar

Fotoğraf ve şekiller ayrı bir dosya halinde gönderilmelidir. Şekillerin alt yazıları ayrı bir dosyaya, şekil numarası bildirilerek yazılmalı ve şekil numaraları metin içinde mutlaka

belirtilmelidir. Mikroskopik resimlerde büyütülme oranı ve boyama tekniği açıklanmalıdır. Resim, şekil, grafik ve tabloların çözünürlükleri en az 300 dpi olmalıdır. Yazar başka kaynaktan aldığı resim, şekil, grafik ve tablolar için telif hakkı sahibi kişi ve kuruluşlardan izin almalı ve yazı içinde bunu belirtmelidir. Yazı içinde ilaçların veya aletlerin özel isimleri kullanılamaz.

Tablolar

Ayrı bir dosyaya çift aralıklı olarak yazılmalı, tablo içinde enine ve boyuna bölme çizgileri kullanılmamalıdır. Her tablonun üzerine numara ve başlık yazılmalıdır. Tablo numaraları metin içinde mutlaka kullanılmalıdır.

Kaynaklar

Kaynaklar yazıda geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Dergi isimleri Index Medicus'a uygun olarak kısaltılmalıdır. Bakınız:

<http://openjournals.net/files/Ref/VANCOUVER%20Reference%20guide.pdf>

Örnekler:

Tek yazarlı kitap:

Yazar Soyadı, adı baş harfi. (Yıl). Kitap adı (italik yazılacak). Yayın yeri: Yayınevi/ Matbaa adı.

Comfort A. A good age. London: Mitchell Beazley; 1997.

Çok yazarlı kitap:

Birinci yazar soyadı ve adının baş harfi. 2. yazar soyadı ve adının baş harfi., 7.ci yazar soyadı ve adının baş harfi. (Yıl). Kitap adı (italik yazılacak).

Yayın yeri: Yayınevi/matbaa adı.

- Madden R, Hogan T. The definition of disability in Australia: Moving towards national consistency. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare; 1997.

Sadece elektronik basılı kitap:

- Reid DB. Australasian association of doctors' health advisory services. Med J Australia [serial online]. 2005 [cited 2006 Mar

28];182(5):255. Available from: Health and Medical Complete.

Tek yazarlı makale:

Yazar soyadı, adının baş harfi. (Yıl). Makale başlığı, dergi adı (italik yazılacak), cilt(sayı), başlangıç sayfasın sayfa.

- Wharton N. Health and safety in outdoor activity centres. J Adventure Ed Outdoor Lead. 1996;12(4):8-9.

Çok Yazarlı Makale: Yazar sayısı 6 ve üstünde ise ilk 3 yazar yazıldıktan sonra et al ifadesi eklenmelidir.

- Wharton N. Health and safety in outdoor activity centres. J Adventure Ed Outdoor Lead. 1996;12(4):8-9.

Bildiriler, Konferans Notları

Chasman J, Kaplan RF. The effects of occupation on preserved cognitive functioning in dementia. Poster session presented at: Excellence in clinical practice, 4th Annual Conference of the American Academy of Clinical Neuropsychology; 2006 Jun 15-17; Philadelphia, PA.

İletişim

Editör Sekreteri:

Yeşim ÇELİKKANAT

Adres: Osmangazi Tıp Dergisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 26480

Eskişehir, Türkiye

Tel: +90 222 239 29 79 / 4489

Fax: +90 222 239 37 72

e-Posta: otd@ogu.edu.tr

Dergi web sayfası:

<http://dergipark.gov.tr/otd/>

Basımevi

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Basımevi

Adres: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Meşelik

Yerleşkesi, Eskişehir

Tel: +90 222 239 37 50 / 3105

Fax: +90 222 229 30 47

e-mail: esogugrafik@gmail.com



ULAKBİM TR Dizin (<https://cobim.ulakbim.gov.tr/tr-dizin/tr-dizinde-dizinklenen-dergi-listesi/>)

Index Copernicus (<https://indexcopernicus.com/>)

OpenAIRE (<https://explore.openaire.eu/>)

DRJI (<http://okidrjijap.world/>)

Türk Medline (<http://www.turkmedline.net/degislistesi.php?journal=348>)

Google Scholar (<https://scholar.google.com.tr/>)

BASE (<https://www.base-search.net/>)

tarafından indekslenmektedir.

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

Araştırma Makaleleri /Research Articles

Sayfa

639-650

Kv7.1-7.5 Kanallarının Sıçan Torasik Aortundaki Apela Kaynaklı Vasorelaksasyondaki Rolü

Serdar Şahintürk

651-664

Malign Melanom Tanılı Hastalarda Klinikopatolojik Özellikler Ve Nötrofil-Lenfosit Oranının Prognostik ve Prediktif Önemi

Yasemin Sağdıç Karateke, Lütfiye Demir, Murat Dinçer, Bülent Yıldız

665-671

Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) and Systemic Immune-Inflammation Index (SII) to Show Thrombus Localization in Patients with Acute Pulmonary Embolism

Günay Yıldız, Fatih Selvi, Cihan Bedel, Ökkeş Zortuk, Yavuz Fatih Yavuz

672-677

Determination of Gender By Machine Learning Algorithms, Through Using Craniocervical Junction Parameters and Dimensions of the Cervical Spinal Canal

Gamze Taşkın Şenol, İbrahim Kürtül, Abdullah Ray, Gülçin Ahmetoğlu, Yusuf Seçgin, Zülal Öner

678-688

Hexagonal Boron Nitride Nanoparticles Prevent Neurodegeneration in Septic Rat Brain

Ayşe Çakır Gündoğdu, Fatih Kar

689-695

Evaluation of the Readability of Antidepressant Drug Package Inserts Commonly Used in Psychiatry

Merve Akkuş

696-708

Tip 1 Bipolar Bozuklukta Tedavi Uyumunu Etkileyen Faktörler

Neşe Burcu Bal, Hüseyin Hamdi Özsan

709-723

Effectiveness of Primary Care-Based Interventions Promoting Physical Activity: A Meta-Analysis Study

Alican Sarısaltık, Nimet Emel Lüleci, Seyhan Hidroğlu

724-731

Türkiye'de Pediatrik Tüberküloz: Üçüncü Basamak Bir Hastanede 5 Yıllık Sürecin Değerlendirilmesi

Merve İşeri Nepesov, Yalçın Kara, Mahmut Can Kızıl, Yusuf Aydemir, Zeren Barış, Ömer Kılıç, Koray Harmancı, Ener Çağrı Dinleyici

732-746

Okul Çocuklarında Uyku Bozukluğu Semptomları ile Sağlıklı Yaşam Davranışları Arasındaki İlişki

Yaşar Bildirici, Sevda Sungur, Feyza Nehir Öznur Muz, Mediha Bal, Zehra Akkoca, Selma Metintaş

747-754

Çocuklarda Hipertansiyon Risk Faktörü Olarak Obezite ve Metabolik Sendrom

Bağdagül Aksu, Zeynep Yürük Yıldırım, Alev Yılmaz, Cemile Pehlivanoğlu, Özde Türkkan, Aslı Derya Kardelen Al, İlmay Bilge, Aydan Şirin, Sevinç Emre

755-762

Bir Bilgi Kaynağı Olarak Erken Boşalmayla İlişkin Türkçe YouTube Videoları: Kesitsel Bir Çalışma.

Yurdaer Kaynak

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

Araştırma Makaleleri /Research Articles

763-771

The Frequency of Infantile Dermatologic Diseases and Treatments: An Analysis in Private Hospital and Clinics

Hatice Gamze Demirdağ, Elif Demirci Saadet, Esin Barak

772-780

Evaluation of the Smoking Prevalence, Attitudes and Behaviors, and General Self-Efficacy of Undergraduate Dentistry Students

Merve Candan, Alper Çamgöz, İmran Gökçen Yılmaz Karaman

781-790

Katepsin B İnhibitörü olan CA074'ün Serebral İskemi Modelinde Apoptoz ve Hücre Ölümü Üzerine Etkisi

Emre Özkara, Ramazan Durmaz, Zühtü Özbek, Hilmi Özden , Güngör Kanbak , Fahrettin Akyüz, Kubilay Uzunur

791-795

Evaluation of Serum Lipid Levels in Patients Using Carbamazepine

Sinem Gürcü, Ali Uncu, Gülgün Uncu

796-804

Predicting Cardiovascular Risk in Prediabetes Status: The Role of Atherogenic Plasma Index in Individuals with Impaired Fasting Glucose

Hakan Şıvgın

OLGU

805-808

COVID-19: A Threat of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Attack

Duygu Arslan Mehdiyev, Demet İlhan Algın, Gülgün Uncu, O.Osman Erdinç

809-813

Nadir Bir Olgu Sunumu: Pediatrik Hastada Dış Kulak Yolundaki Keneye Bağlı İzole Periferik Fasiyal Paralizi

Gökhan Yılmaz, Gamze Öztürk Yılmaz

Derlemeler/ Reviews

814-833

Üniversite Öğrencilerine Yönelik Ruh Sağlığı Hizmetlerinde İnternet Tabanlı Müdahaleler: Bir Gözden Geçirme

Ömer Özer, Burak Köksal

834-843

Meme Kanseri Tedavisinde Potansiyel Bir Antineoplastik Ajan: Gallik Asit

Hacer Kaya Çakır, Ali Nail Bayraktar, Enver Sarıoğlu, Safiye Öztürk, Şeyda Güngördü, Kezban Sevede Kocabaş, Onur Eroğlu

Research Article / Araştırma Makalesi

Kv7.1-7.5 Kanallarının Sıçan Torasik Aortundaki Apela Kaynaklı Vasorelaksasyondaki Rolü

The Role of Kv7.1-7.5 Channels in Apela-induced Vasorelaxation in the Rat Thoracic Aorta

Serdar Şahintürk

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet: Apela yeni keşfedilen bir hormonal peptiddir. Bu çalışma, Apela'nın damar gevşetici etkilerinde Kv7.1-7.5 kanallarının rolünü sıçan torasik aort modelinde araştırmayı amaçladı. Erkek Wistar Albino sıçanlardan izole edilen 4 mm'lik torasik aort halkaları izole doku banyosu sistemindeki banyo haznelerine yerleştirildi. Dinlenme durumundaki gerim seviyesi 1 gram olarak ayarlandı. 90 dakikalık dengelenme periyodundan sonra, torasik aort halkaları fenilefrin veya potasyum klorür ile kasıldı. Stabil bir kasılma sağlandıktan sonra torasik aort halkalarına kümülatif olarak Apela (10^{-10} - 10^{-6} M) uygulandı. Apela'nın etki mekanizmalarını ortaya koymak için, belirtilen deney protokolü, seçici Kv7.1-7.5 kanal blokörü (XE-991; 30 μ M) varlığında tekrarlandı. Apela, konsantrasyona bağlı olarak anlamlı düzeyde damar gevşetici etki gösterdi ($p<0,001$). Apela'nın damar gevşetici etkisi endotelin çıkarılmasından sonra büyük ölçüde korundu. Apela'nın vazodilatör etki seviyesi sağlam veya çıkarılmış endoteli olan sıçan torasik aort halkalarına seçici Kv7.1-7.5 kanal blokörü XE-991 uygulanmasından sonra istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldı ($p<0,001$). Sonuç olarak, Kv7.1-7.5 kanalları Apela'nın damar gevşetici etki mekanizmalarına katkıda bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Apela, Endotel, Potasyum, Vazodilatasyon

Abstract: Apela is a recently discovered hormonal peptide. This study aimed to investigate the roles of Kv7.1-7.5 channels in the vasorelaxant effects of Apela in a rat thoracic aortic model. The 4 mm thoracic aortic rings isolated from the male Wistar Albino rats were placed in the bath chambers in the isolated tissue bath system. The resting tension level was adjusted to 1 gram. After the 90 min equilibration period, the thoracic aortic rings were contracted with phenylephrine or potassium chloride. Once a stable contraction was achieved, Apela (10^{-10} - 10^{-6} M) was administered cumulatively to the thoracic aortic rings. To reveal the mechanisms of action of Apela, the specified experimental protocol was repeated in the presence of the selective Kv7.1-7.5 channel blocker (XE-991; 30 μ M). Apela showed a significant vasodilatory effect in a concentration-dependent manner ($p<0.001$). The vasorelaxant effect of Apela was largely preserved after the removal of the endothelium. Apela's vasodilatory effect level was statistically significantly reduced ($p<0.001$) after administration of the selective Kv7.1-7.5 channel blocker XE-991 in the thoracic aortic rings of rats with intact or denuded endothelium. In conclusion, Kv7.1-7.5 channels contribute to the vasorelaxant effect mechanisms of Apela.

Keywords: Apela, Endothelium, Potassium, Vasodilation

ORCID ID of the authors: SS. [0000-0002-7612-0055](https://orcid.org/0000-0002-7612-0055)

Received 08.03.2023

Accepted 17.06.2023

Online published 21.07.2023

Correspondence: Serdar ŞAHİNTÜRK- Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
e-mail: ssahinturk@uludag.edu.tr

1. Giriş

Apela (Elabela/Toddler), yakın zamanda Chng ve ark. tarafından keşfedilen bir hormonal peptiddir (1). Orijinal olarak keşfedilen APJ ligandı olan Apelin'den sonra keşfedilen ikinci Apelin Reseptörü (APJ) ligandır. Çok güçlü bir pozitif inotropik etkiye sahip olan Apela, vazodilatatör ve antihipertansif özellikler gösterir. Son çalışmalar, bu önemli etkileri nedeniyle Apela'nın birçok kardiyovasküler hastalıkta, özellikle kalp yetmezliği ve artmış vazoreaktivite ile ilişkili olarak hipertansif hastalıklarda önemli bir terapötik potansiyele sahip olduğunu düşündürmektedir (2-4).

Potasyum (K^+) kanallarının farklı alt tiplerinin olduğu ve bunlardan en az beş tanesinin vasküler düz kas hücrelerinde ifade edildiği bilinmektedir. Bu kanalların başlıcaları kalsiyum (Ca^{2+}) ile aktiflenen K^+ (K_{Ca}), içeri doğrultucu K^+ (K_{ir}), ATP'ye duyarlı K^+ (K_{ATP}), iki porlu K^+ (K_{2p}) ve voltaj kapılı K^+ (K_v) kanallarıdır. Vasküler düz kas hücrelerindeki potasyum kanallarının en büyük alt grubu K_v kanallarıdır ve bu kanallar kardiyovasküler sistemde yaygın bir ifadeye sahiptir. Bu K^+ kanallarının, çeşitli kan damarlarında istirahat halindeki zar potansiyelini ve vasküler tonusu modüle ettiği ileri sürülmektedir (5). K_v kanallarının damar tonusunun düzenlenmesinde çok önemli katkısı olduğu bilinmektedir. K_v kanallarının sayısal, yapısal ve fonksiyonel değişikliklerinin kardiyak aritmi, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon ve diyabet gibi patofizyolojik durumlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. KCNQ1-5 geni tarafından kodlanan $K_v7.1-7.5$ kanalları, potasyum kanalları arasında özel bir öneme sahiptir. Bu kanallar, dinlenim membran potansiyelinin düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, bu kanalların kan damarlarındaki tonusun düzenlenmesine katkısı çok önemlidir (6-8). K_v7 kanalları fare, sıçan ve insan gibi çeşitli türlerin vasküler sisteminde ifade edilmektedir (9-11). Literatürdeki çalışmalar, K_v7 kanallarının serebral, renal ve koroner arterler dahil olmak üzere çeşitli damar yataklarındaki tonusun düzenlenmesinde önemli bir role sahip olduğunu göstermiştir (12-14). Ayrıca K_v7 kanalları, normotansif hayvanlardan elde edilen çeşitli kan damarı örneklerinde vasküler düz kas kasılma

fonksiyonlarının etkili düzenleyicileri olarak işlev görmektedir (15). Özellikle, vasküler düz kas hücrelerinde $K_v7.1-7.5$ kanallarının ekspresyonu baskındır (16). Bu nedenle, bu çalışmada $K_v7.1-7.5$ kanallarının Apela'nın sıçan torasik aortundaki damar gevşetici etkisine katkıda bulunup bulunmadığı ve bu etkide endotelin rol alıp almadığı araştırılmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

Etik Onay ve Çalışma Hayvanları

Bu çalışma için Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 28.09.2021; Sayı: 2021-12/08). Deneylerde, Bursa Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen Wistar Albino erkek sıçanlar (250-300 gram, 12 haftalık, n = 10) kullanıldı. Deney hayvanlarının bakımı ve barındırılması ulusal ve uluslararası rehberlere uygun olarak sağlandı. Sıçanlar, düzenli olarak havalandırılan, sıcaklığı 22 °C'de sabit tutulan ve nem oranı % 40-55 olan odalarda kontrollü aydınlatma (12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık, sabah 07.00'de ışıklar açık) sağlanarak barındırıldı. Sıçanların musluk suyuna ve standart kemirgen yemine serbestçe erişmesine izin verildi. Deneyler, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Kardiyovasküler Fizyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

İzole Doku Banyosu Deneyleri

Sıçanlar anestezi uygulamaksızın dekapite edildi. Torakoabdominal bölgeleri dikkatli bir şekilde açılan sıçanların torasik aortları nazikçe çıkarıldı. Eksize edilen torasik aort dokuları, soğuk Krebs solüsyonu (mM cinsinden: 2,5 $CaCl_2 \cdot 2H_2O$, 1,2 KH_2PO_4 , 11 $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$, 25 $NaHCO_3$, 4,8 KCl , 1,2 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$, 118 $NaCl$) içeren Petri kaplarına yerleştirildi. Torasik aortların çevre yağ dokusu ve bağ dokusu dikkatlice temizlendi. Temizleme işleminden sonra 4 mm uzunluğunda damar halkaları hazırlandı. Elde edilen eşit uzunlukta torasik aort halkaları 4 kanallı izole doku banyosu sistemindeki (MAY IOBS99, Commat Ltd., Ankara, Türkiye) çift çeperli cam banyo

haznelerine yerleştirildi. Bu işlem için cerrahi iplikler ve çelik askı aparatları kullanıldı. Rezervuarlar ve banyo hazneleri Krebs solüsyonu ile dolduruldu. Sıcak distile su, termosirkülatör kullanılarak çift çeperli sistemde sürekli olarak sirküle edildi. Bu şekilde banyo haznelerindeki doku ile temas halinde olan Krebs solüsyonunun sıcaklığı 37 °C'de sabit tutuldu. Banyo haznelerindeki Krebs solüsyonu, % 95 O₂-% 5 CO₂ gaz karışımı ile sürekli olarak gazlandırıldı. Böylece, sistemdeki pH 7,4'te sabit tutuldu. Vasküler halkaların gerimi ilk 30 dakikadan sonra 1 grama ayarlandı. Dokularla temas halindeki Krebs solüsyonu her 10 dakikada bir yenilendi. Bu işlem dengelenme periyodu boyunca (90 dakika) devam etti. Böylece dokuların beslenmesi ve metabolik atıkların uzaklaştırılması sağlandı. Dengeleme periyodundan sonra, damar kasılmasını uyarmak için fenilefrin (10⁻⁶ M) veya potasyum klorür (KCl; 60 mM) kullanıldı. Apela (10⁻¹⁰-10⁻⁶ M), damar gerimi plato fazında stabil hale geldiğinde uygulandı. Kontrol grubunda Apela yerine eşit hacimde distile su kullanıldı. Apela'nın etki mekanizmalarını belirlemek için Kv7.1-7.5 kanal blokeri XE-991 (30 µM) ile 30 dakikalık inkübasyon uygulandı. Daha sonra, fenilefrin (10⁻⁶ M) ile önceden kasılmış vasküler halkalara, plato fazında, kümülatif olarak Apela (10⁻¹⁰-10⁻⁶ M) uygulandı. Aynı bir deney setinde damarlar fenilefrin ile uyarılmaksızın Apela (10⁻¹⁰-10⁻⁶ M) uygulanarak bazal damar tonusu üzerindeki Apela ile uyarılan fonksiyonel etkiler araştırıldı.

Damar halkalarındaki gerim değişimlerini belirlemek için izometrik kuvvet transdüserleri (*SS12LA force transducer, BIOPAC Systems, Inc. Aero Camino, ABD*) kullanıldı. Ortaya çıkan vasküler gerim değişiklikleri bilgisayar yazılımı (*BIOPAC MP36, Santa Barbara, CA, ABD*) aracılığıyla kaydedildi. 10⁻⁶ M fenilefrin ile oluşturulan plato faz gerim değeri % 100 olarak kabul edildi. 10⁻¹⁰-10⁻⁶ M Apela uygulamasının torasik aort halkalarında oluşturduğu damar gerim değişiklikleri bu değer üzerinden hesaplandı.

Endotel bütünlüğünün kontrolü fenilefrin (10⁻⁶ M) ile önceden kasılmış damarların asetilkolin

(10⁻⁶ M) ile gevşetilmesiyle yapıldı. Asetilkoline yanıt olarak % 80'den daha büyük bir gevşeme tepkisine sahip damarların endoteli sağlam (E+) olarak kabul edildi. Bazı deney gruplarında endoteli çıkarılmış damar halkaları kullanıldı. Bu amaçla torasik aort halkalarının iç yüzeyi bir kürdan ile hafifçe ovuldu. Bu vasküler halkalar daha sonra fenilefrin (10⁻⁶ M) ile kasıldı. Asetilkolin (10⁻⁶ M) ile elde edilen gevşeme yanıtının % 10'dan az olması endotelin sağlam olmadığını (E-) gösterdi. Bu çalışmadaki tüm deneysel işlemler daha önceki çalışmalarda açıklandığı gibi yapıldı (15,17).

İlaçlar

Apela (Elabela-32), Tocris'ten (Abingdon, Birleşik Krallık) temin edildi. Diğer kimyasallar ve ilaçlar Sigma Aldrich'ten (St Louis, MO, ABD) satın alındı. Apela (10⁻¹⁰-10⁻⁶ M), fenilefrin (10⁻⁶ M), KCl (60 mM), asetilkolin (10⁻⁶ M) ve XE-991 (30 µM) dozları literatüre göre belirlendi. (15,17,18). İlaçlar kullanım talimatları dikkate alınarak hazırlandı. Apela, fenilefrin ve asetilkolin distile suda çözüldü. XE-991 (Kv7.1-7.5 kanal bloker) DMSO içerisinde çözüldü. Krebs solüsyonundaki nihai DMSO konsantrasyonu % 0,1'i geçmedi. Belirtilen konsantrasyondaki DMSO, torasik aort halkalarının kasılmasını veya gevşemesini anlamlı olarak etkilemedi.

İstatistiksel analiz

Çalışmanın başında GPower 3.1 ile güç analizi yapılmış ve örneklem büyüklüğü hesaplandı. Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS v.23.0 paket programı (*SPSS Inc., Chicago, IL, 10 USA*) kullanıldı. Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Apela ile uyarılan vasküler gevşeme yanıtları, fenilefrin (10⁻⁶ M) kaynaklı plato fazı kasılmasının yüzdesi olarak ifade edildi. İstatistiksel analiz için *one way ANOVA* testi kullanıldı. *Post hoc* test olarak *Bonferroni* testi tercih edildi.

3.Bulgular

Apela'nın sıçan torasik aort halkalarındaki bazal gerim üzerindeki etkisi ve fenilefrin ile kasılmış damarlardaki vazorelaksan etkisi

Apela (10^{-10} - 10^{-6} M) bazal gerim değerleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadı ($p = 1,000$) (Şekil 1). Apela, fenilefrin ile önceden kasılmış endoteli sağlam sıçan torasik aortunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde damar gevşetici etki gösterdi (10^{-6} M'lik konsantrasyonda $p = 0,000$). Maksimum gevşeme seviyesi yaklaşık % 60 olarak bulundu (Şekil 2A-B). Apela'nın vazorelaksan etki düzeyinin, KCl ile önceden kasılmış endoteli sağlam sıçan torasik aortunda büyük ölçüde azaldığı belirlendi. Maksimum gevşeme seviyesi yaklaşık % 12 olarak belirlendi (Şekil 3). Elde edilen veriler Apela'nın vazorelaksan etkisinde potasyum kanal aktivasyonunun önemli bir role sahip olduğunu düşündürdü.

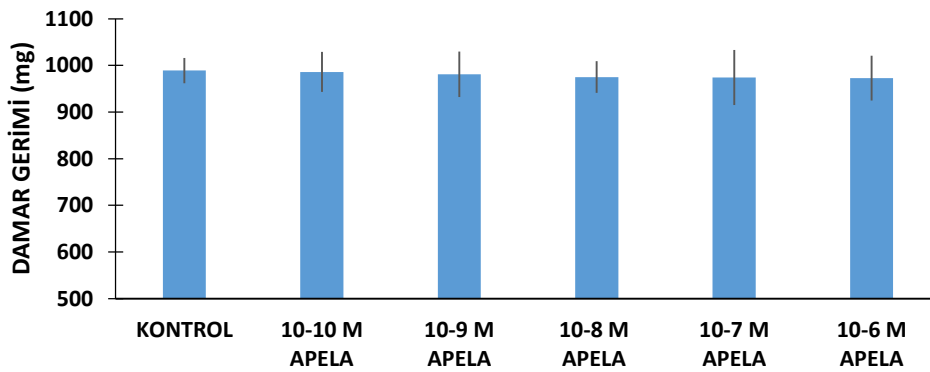
Apela'nın sıçan torasik aort halkalarındaki damar gevşetici etkisinde endotelin rolü

Apela (E-) grubundaki yüzde gerim değerleri, kontrol (E-) grubundaki yüzde gerim değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (10^{-6} M'lik konsantrasyonda $p = 0,000$). Vasküler endotelin çıkarılması, Apela'nın vazorelaksan etki seviyesini istatistiksel olarak anlamlı bir

şekilde, yaklaşık % 42'ye kadar, azalttı (Şekil 4). Bu bulgu, Apela'nın damar gevşetici etkisinde endotel bağımlı ve endotelden bağımsız mekanizmaların rol oynadığını gösterdi. Bununla birlikte, Apela'nın damar gevşetici etki seviyesi, endotelin çıkarılmasından sonra büyük ölçüde korundu. Bu nedenle, Apela kaynaklı vasküler gevşemede endotelden bağımsız mekanizmaların rolünün, endotel bağımlı mekanizmalara kıyasla daha yüksek olduğu düşünüldü.

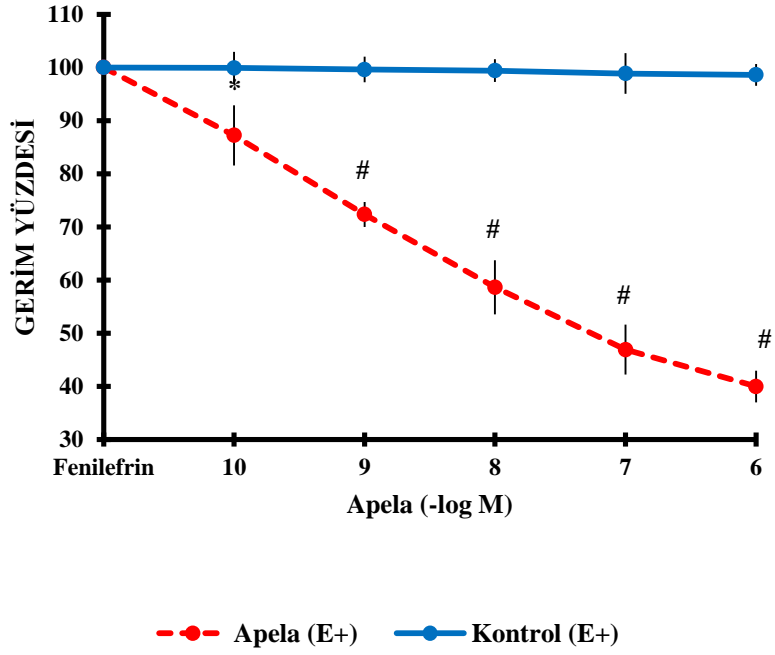
Apela'nın damar gevşetici etki mekanizmasında Kv7 kanallarının katkısı

XE-991+Apela (E+ ve E-) gruplarındaki yüzde gerim değerleri, vehicle (DMSO+Apela) (E+ ve E-) gruplarındaki yüzde gerim değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (10^{-6} M'lik konsantrasyonda ($p = 0,000$)). Kv7.1-7.5 kanal blokajından sonra Apela'nın sıçan torasik aortundaki vazorelaksan etki düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı (Şekil 5A-B ve Şekil 6). Bu bulgular, Kv7.1-7.5 kanallarının Apela'nın vasküler düz kas gevşetici etkisinde önemli bir rol oynadığını gösterdi.

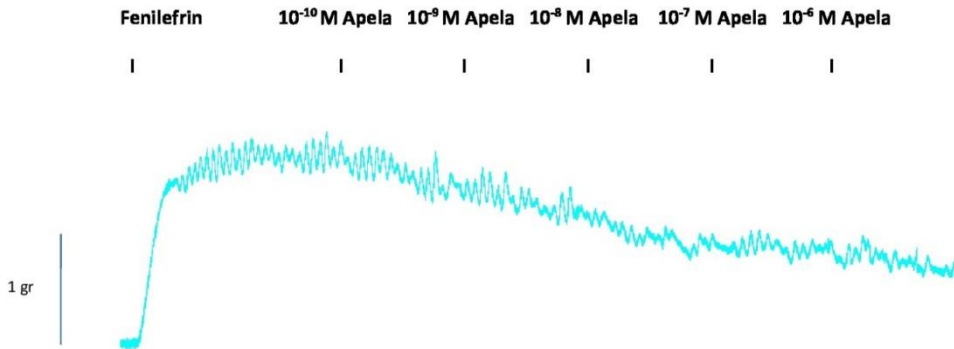


Şekil 1. Apela'nın bazal damar gerimi üzerindeki etkisi. Veriler damar geriminin orjinal değerleridir ve ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilmiştir. Her grupta $n = 8$.

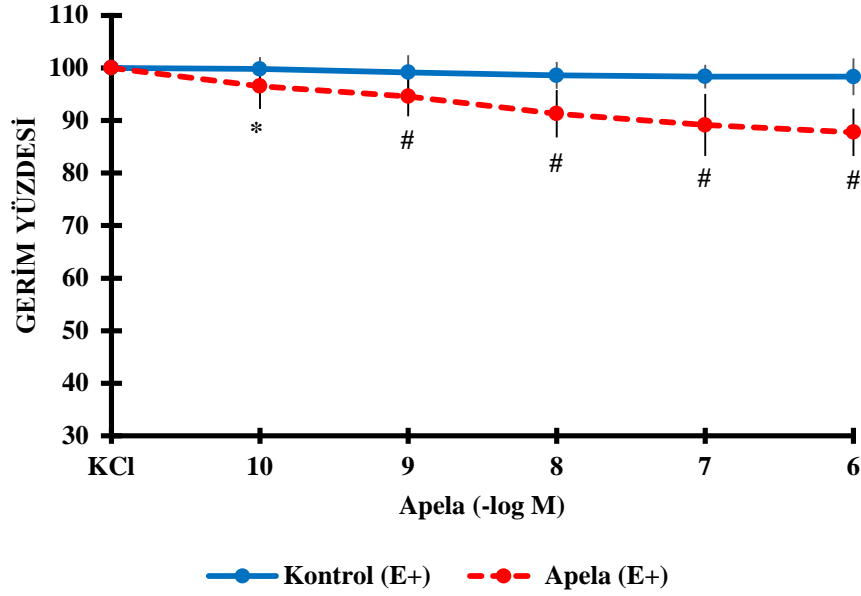
A



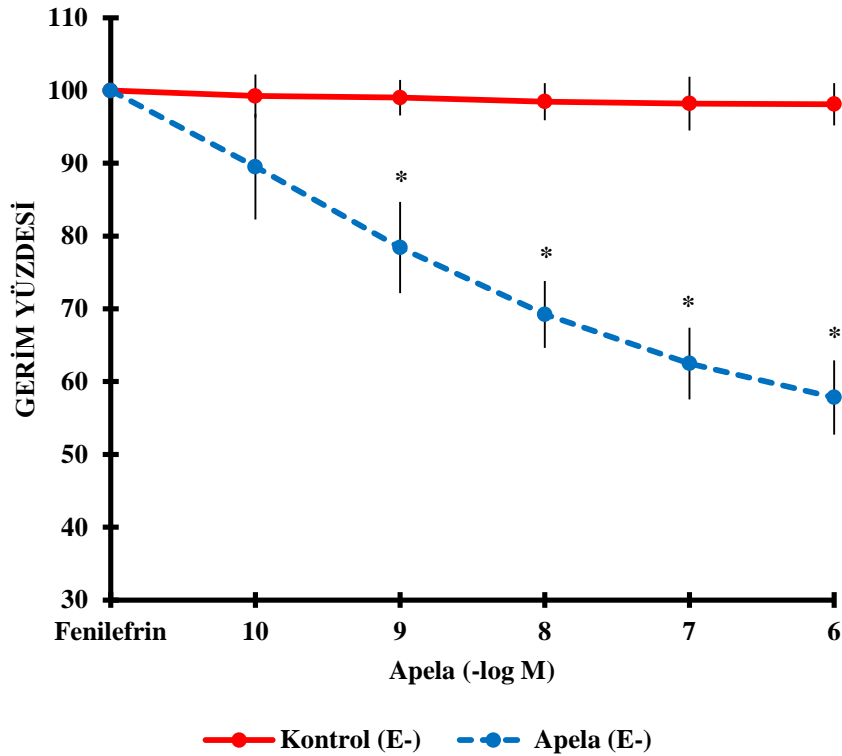
B



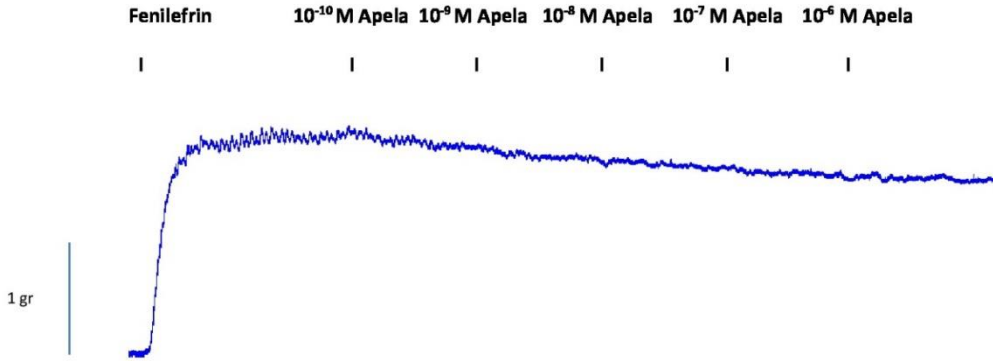
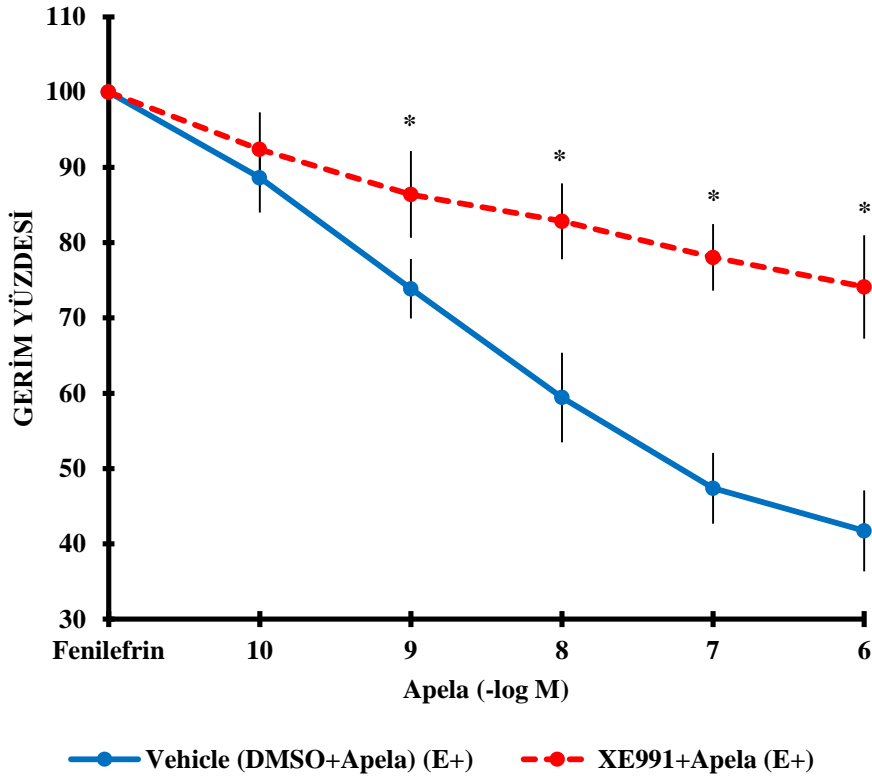
Şekil 2. A. Fenilefrin ile önceden kasılmış endoteli sağlam (E+) sıçan torasik aort halkalarında Apela kaynaklı vazorelaksan aktivite. Apela (E+) grubunda yüzde gerim değerleri kontrol (E+) grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Veriler fenilefrin kaynaklı plato faz geriminin yüzdesi olarak ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Her grupta n = 8. *: p < 0,01. #: p < 0,001. **B.** Orijinal trase.



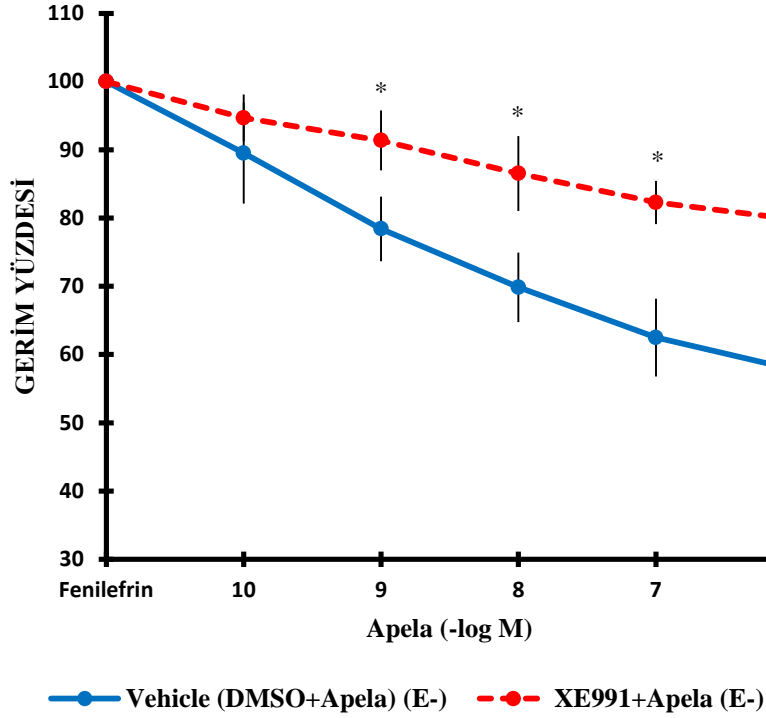
Şekil 3: Potasyum klorür (KCl) ile önceden kasılmış endoteli sağlam (E+) sıçan torasik aort halkalarında Apela kaynaklı vazorelaksan aktivite. Apela'nın vazorelaksan etki seviyesi, KCl ile önceden kasılmış endoteli sağlam sıçan torasik aortunda büyük ölçüde azalmıştır. Bu bulgular potasyum kanallarının Apela kaynaklı vazorelaksan etkide rol oynadığını göstermiştir. Veriler fenilefrin kaynaklı plato faz geriminin yüzdesi olarak ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Her grupta n = 8. *: p < 0,05. #: p < 0,001.



Şekil 4: Fenilefrin ile önceden kasılmış sıçan torasik aort halkalarında endotelin çıkarılmasının Apela'nın damar gevşetici aktivitesi üzerindeki etkisi. Apela (E-) grubundaki yüzde gerim değerleri kontrol (E-) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Veriler fenilefrin kaynaklı plato geriminin yüzdesi olarak ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Her grupta n = 8. *: p < 0,001.



Şekil 5: A. Kv7.1-7.5 kanal blokerinin, fenilefrin ile önceden kasılmış endoteli sağlam (E+) sıçan torasik aort halkalarında Apela'nın damar gevşetici aktivitesi üzerindeki etkisi. Yüzde gerim değerleri XE-991+Apela (E+) grubunda *vehicle* (DMSO+Apela) (E+) grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Veriler fenilefrin kaynaklı plato geriminin yüzdesi olarak ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Her grupta n = 8. *: p < 0,001. **B.** Orijinal trase.



Şekil 6. Kv7.1-7.5 kanal blokerinin, fenilefrin ile önceden kasılmış endoteli çıkarılmış (E-) sıçan torasik aort halkalarında Apela'nın damar gevşetici aktivitesi üzerindeki etkisi. Yüzde gerim değerleri XE-991+Apela (E-) grubunda *vehicle* (DMSO+Apela) (E-) grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Veriler, fenilefrin kaynaklı plato geriminin yüzdesi olarak ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Her grupta n = 8. *: p < 0,001.

4. Tartışma

Apela oldukça önemli kardiyovasküler patofizyolojik özelliklere sahip olup damar gevşetici ve pozitif inotropik etkiler sergileyen endojen bir peptiddir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Apela'nın vazodilatatör, miyokard kontraktilesini arttırıcı ve antihipertansif etki düzeylerinin orjinal olarak keşfedilen APJ ligandı Apelin'den daha yüksek olduğu gösterilmiştir (19). Perjes ve ark. (20), hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz 1/2'nin (ERK 1/2) aktivasyonunun, Apela'nın pozitif inotropik etki mekanizmalarına katkıda bulunduğunu göstermiştir. Apela'nın kardiyovasküler sistem üzerinde başka yararlı etkileri de vardır. Renin-anjiyotensin sisteminin antagonizasyonunu sağlayan Apela'nın bu etkisinin kardiyak hipertrofi ve kardiyak fibrozis gibi birçok patolojik durumun inhibisyonuna neden olduğu ileri sürülmüştür (21). Öte yandan, Apela'nın vasküler fonksiyonel etkileri ve etki mekanizmaları henüz yeterince çalışılmamıştır. Bu konudaki veriler oldukça sınırlıdır. Çeşitli çalışmalarda, Apela'nın periferik uygulamasının hipotansif

bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalardan birinde Apela ve analoglarının sıçanlarda arteriyel kan basıncını düşürdüğü bildirilmiştir (22). Başka bir çalışmada Apela'nın ekzojen uygulanmasından sonra hipertansiyonda iyileşme gözlenmiştir (23). Son zamanlarda, esansiyel hipertansiyon hastalarında yapılan bir çalışmada, düşük plazma Apela seviyeleri belirlenmiştir. Bu çalışmada, hastaların plazma Apela düzeylerinin sistolik ve diastolik kan basıncı ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (24). Perjes ve ark. (20) tarafından *Langendorff* perfüze kalp modelinin kullanıldığı bir çalışmada Apela'nın sıçanlarda koroner vazodilatasyona neden olduğunu bildirmiştir. Wang ve ark. (25), Apela'nın U46619 ile önceden kasılmış fare aort halkalarında endotel bağımlı ve endotelden bağımsız mekanizmalarla vazorelaksasyona neden olduğunu belirlemiştir. Bu araştırmacılar, Apela kaynaklı vazorelaksasyon düzeyinin maksimum % 73,7 seviyesinde olduğunu göstermiştir. Ayrıca, endotelial nitrik oksit sentaz/nitrik oksit

(eNOS/NO) sinyal yolağının Apela aracılı vazorelaksan etkide rol oynamadığı ve Apela'nın vazorelaksan etki seviyesinin endotelin çıkarılması sonucunda yaklaşık % 20 oranında azaldığı sonucuna varmışlardır. Bu sonuçlar, Apela'nın damar gevşetici etkisine endotel bağımlı ve endotelden bağımsız mekanizmaların aracılık ettiğini göstermektedir. Öte yandan, Apelin ile karşılaştırıldığında Apela'nın damar gevşetici etkisinin endotelyal bağımlılık düzeyi çok daha düşüktür. Sunulan çalışmada, önceki çalışmalardan farklı olarak antihipertansif ilaçların geliştirilmesi için gerekli ön verilerin elde edildiği çalışmalarda altın standart deneysel model olarak kabul edilen sıçan torasik aort modeli kullanılmıştır. Bu deneysel modelde Apela'nın damar gevşetici etkisinin oldukça belirgin olduğu sonucuna ulaşılmıştır. 10^{-6} M'lik en yüksek konsantrasyonda Apela'nın yaklaşık % 60 oranında vazorelaksasyon sağladığı gözlenmiştir. Endotelin çıkarılmasından sonra, Apela kaynaklı vazorelaksasyon seviyesi yaklaşık % 42'ye düşmüştür. Bu veriler, Apela'nın sıçan torasik aortunda endotel bağımlı ve endotelden bağımsız mekanizmalarla damar gevşetici etki sağladığını göstermektedir.

Daha önceki çalışmalarda Apela'nın vasküler fonksiyonel etki mekanizmaları tüm yönleriyle ortaya konulamamıştır. Perjes ve ark. (20), ERK 1/2 aktivasyonunun, Apela aracılı miyokardiyal kontraktıl performans artırıcı etkiye dahil olmasına rağmen, Apela'nın neden olduğu vazorelaksasyona katkıda bulunmadığını rapor etmiştir. Wang ve ark. (25), Apelin'in vazorelaksan etkisinde yer alan eNOS/NO sinyal yolağının, Apela kaynaklı vazorelaksasyonda yer almadığını göstermiştir. Apela'nın vasküler fonksiyonel etki mekanizmaları ile ilgili çalışmaların yetersiz olduğu görülmektedir. Bu nedenle, sunulan çalışmanın bir sonraki aşamasında Apela ile uyarılan vazorelaksasyona aracılık eden mekanizmaların belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, vasküler fonksiyonların düzenlenmesindeki kritik önemi nedeni ile Kv 7.1-7.5 kanallarının olası rolü araştırılmıştır. Literatürdeki çalışmalar, potasyum kanallarının sayısı, yapısı, gen ekspresyonu ve aktivitesi gibi çeşitli faktörlerin değişmesi sonucu kardiyovasküler

patolojilerin ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Yukarıda belirtilen potasyum kanallarındaki fonksiyonel değişikliklere pulmoner arteriyel hipertansiyon, ateroskleroz, periferik arter hastalığı, septik şok, diyabet, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi birçok kardiyovasküler hastalık eşlik edebilmektedir (26,27). Potasyum kanallarındaki fonksiyonel değişikliklerden sonra arteriyel düz kas hücrelerinin zar potansiyellerinde anormal değişiklikler meydana gelmektedir. Bu durumun bir sonucu olarak, kan damarlarının tonusunda artış ve vazokonstriktif ajanların neden olduğu artmış kontraktıl yanıt meydana gelebilmektedir. Bu nedenle, potasyum kanalları üzerinde düzenleyici etki gösteren yeni ajanların, kardiyovasküler ve periferik arter hastalıkları gibi tedavisi güç birçok hastalıkta önemli bir terapötik potansiyele sahip olabileceği düşünülmektedir. Güncel çalışmalar, potasyum kanal fonksiyonlarını düzenleyen ilaçların sayısını arttırmayı ve vazoreaktivite artışı ile ilişkili hastalıklarda tedavi seçeneklerini arttırmayı amaçlamaktadır.

Önceki çalışmalar, Kv7 kanallarının çeşitli vazoaktif maddelerin vasküler fonksiyonel etki mekanizmalarına katkıda bulunduğunu ileri sürmüştür. Chadha ve ark. (12), sıçan mezenterik arteri, sıçan pulmoner arteri ve sıçan torasik aort örneklerinde Kv7 kanallarının bulunduğunu ve vasküler fonksiyonel etkilere katkıda bulunduğunu bildirmiştir. Diğer bir çalışmada, Martelli ve ark. (28), Kv7 kanal aktivasyonunun sıçan aortunda endojen bir transmitter olan hidrojen sülfürün damar gevşetici etki mekanizmasında yer aldığını belirlemiştir. Başka bir çalışmada, Stott ve ark. (29), sıçan aortunda natriüretik peptit kaynaklı vazorelaksasyonda Kv7 kanallarının önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Literatürdeki veriler, damar gevşetici etkilere aracılık etmede Kv7 kanallarının önemine işaret etmektedir. Sunulan çalışma da bu doğrultuda olup, Apela'nın vasküler fonksiyonel etkilerinde Kv7.1-7.5 kanallarının olası rolüne odaklanmıştır.

Vasküler düz kas kasılması, artan hücre içi kalsiyumun bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Hücre içi kalsiyum artışı

sonucunda aktin-miyosin etkileşimi ve çapraz köprü oluşumu uyarılmaktadır. Çeşitli potasyum kanallarının, özellikle voltaj kapılı potasyum kanallarının fizyolojik aktiviteleri, vasküler düz kas hücrelerindeki zar potansiyeli ve vasküler tonusunun ana düzenleyicileridir. Kv kanallarının aktivitesi, L tipi kalsiyum kanallarının açılıp kapanmasını modüle etmektedir. Bu nedenle, Kv kanallarının hücre içi kalsiyum konsantrasyonu üzerinde önemli bir etkisi vardır. Kv kanallarının aktivasyonundan sonra, voltaj kapılı kalsiyum kanalları bloke edilmektedir. Sonuç olarak, hücre içi kalsiyum akışı azalmakta ve vasküler düz kas hücrelerinde hiperpolarizasyon meydana gelmektedir. Bunun neticesinde vasküler düz kas gevşemektedir. Kv kanallarının inhibisyonu ise ters mekanizmayı uyararak vasküler düz kasta kasılmaya neden olmaktadır (5). Bu nedenle, çalışmanın bu adımı, Kv7.1-7.5 kanallarının Apela tarafından indüklenen konsantrasyon bağımlı vazorelaksasyon yanıtlarındaki potansiyel rolü araştırıldı. Elde edilen bulgular, Apela'nın vazorelaksan etki seviyesinin, 30 dakikalık Kv7.1-7.5 kanal blokleri XE-991 inkübasyonu ile önemli ölçüde azaldığını ortaya koydu. Bu bulgu, Kv7.1-7.5 kanallarının Apela kaynaklı vazorelaksasyona aracılık ettiğini göstermektedir. XE-991'in neden olduğu bu blokajın hem endoteli sağlam hem de endoteli çıkarılmış damar örneklerinde mevcut olduğu belirlendi. Böylece, bu çalışmada Apela kaynaklı vazorelaksasyona aracılık eden mekanizmalar hakkında yeni ve önemli bir bulgu elde edilmiş ve Kv7.1-7.5 kanallarının katkısı belirlenmiştir.

Kv7 kanalları, kardiyovasküler fonksiyonların ve kardiyovasküler dokuların düzenlenmesinde yer alan bölgelerde bulunan merkezi sinir sistemi nöronlarında yaygın olarak ifade edilmektedir. Bu nedenle, bu kanalların kardiyovasküler patolojiler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular, Kv7 kanallarının kemirgen ve insan kan damarlarında meydana gelen düz kas kasılma mekanizmasının önemli düzenleyicileri olduğunu göstermektedir. Önceki birkaç çalışmanın sonuçları, Kv7 kanallarının çeşitli kardiyovasküler hastalıklarla yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Birkaç çalışma,

spontan hipertansif sıçanların farklı arterlerindeki Kv7 kanallarının *down* regülasyonunu bildirmiştir. Jepps ve ark. (30), Kv7 kanal aktivitesinin ve ekspresyonunun baskılanmasının hipertansiyon gelişimi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bu araştırmacılar, Kv7 kanal aktivitesinin azalmasından sonra, arteriyel tonusta hipertansiyon ile kendini gösteren progresif bir artışın meydana geldiğini göstermiştir. Bu nedenle, azalan Kv7 kanal aktivasyonunun toplam periferik direncin artmasına katkıda bulunduğu sonucuna varılmıştır. Başka bir çalışmada, Kv7 kanallarını hedef alan yeni tedavi yöntemlerinin pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde önemli bir alternatif olabileceği belirtilmiştir. Kv7 kanallarının pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişiminin başlangıcında pulmoner arter tonusunun kontrolünde önemli bir role sahip olduğu öne sürülmüştür. Çeşitli hayvan türlerinde yapılan daha sonraki çalışmalar bu fikri desteklemekte ve Kv7 kanallarını aktive eden ajanların pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişimini önleyebileceğini ve hatta tersine çevirebileceğini göstermektedir (16). Öte yandan, Kv7 kanallarının fizyolojik aktivitelerinde meydana gelen değişikliklerin, kardiyovasküler hastalıkların önemli bir nedeni olan diyabet ile de ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Diyabetik sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, hiperglisemi ile sol koroner arterdeki Kv7 kanal aktivitesi ve ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu araştırmacılar, Kv7 kanallarında belirtilen değişikliklerin bir sonucu olarak sol koroner arterde vazorelaksasyon yanıtında azalma meydana geldiğini ileri sürmüştür (13). Tüm bu verilerin yanı sıra, güçlü pozitif inotropik, damar gevşetici ve Kv7 kanal aktivasyonunu uyarıcı özellikleri göz önüne alındığında, Apela'nın kardiyovasküler hastalık modellerinde önemli iyileştirici etkiler sağlayabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, Apela kaynaklı vazorelaksasyonda Kv7.1-7.5 kanallarının rolü ilk kez bu çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışma, Apela'nın sıçan torasik aort modelinde damar gevşetici etki sergilediğini göstermektedir. Apela aracılı vazorelaksasyon düzeyi oldukça yüksektir. Apela'nın damar gevşetici etkisi, endotele bağımlı ve

endotelden bağımsız mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşmektedir. Apela'nın damar gevşetici etkisine endotelden bağımsız mekanizmaların katkısının, endotel bağımlı mekanizmalardan daha fazla olduğu görülmektedir. Kv 7.1-7.5 kanalları, endotele bağımlı ve endotelden bağımsız koşullarda,

Apela aracılı vazorelaksasyonda önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmanın verileri ve önceki çalışmalar göz önüne alındığında, Apela'nın artmış vazoreaktivite nedeniyle oluşan hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklarda terapötik potansiyele sahip olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Chng SC, Ho L, Tian J, Reversade B. ELABELA: a hormone essential for heart development signals via the apelin receptor. *Dev Cell*. 2013;27:672–80.
2. Read C, Nyimamu D, Williams TL, et al. International union of basic and clinical pharmacology. cvii. structure and pharmacology of the apelin receptor with a recommendation that elabela/toddler is a second endogenous peptide ligand. *Pharmacol Rev*. 2019;71:467–502.
3. Zhang Y, Wang Y, Lou Y, et al. Elabela, a newly discovered APJ ligand: Similarities and differences with Apelin. *Peptides*. 2018;109:23–32.
4. Zhou M, Wu Y. Effects and signaling pathways of Elabela in the cardiovascular system. *Peptides*. 2021;27:170674.
5. Jackson WF. Potassium channels in regulation of vascular smooth muscle contraction and growth. *Adv Pharmacol*. 2018;78:89–144.
6. Bubolz AH, Li H, Wu Q, Liu Y. Enhanced oxidative stress impairs cAMP-mediated dilation by reducing Kv channel function in small coronary arteries of diabetic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289:H1873–80.
7. Cox RH, Fromme SJ, Folander KL, Swanson RJ. Voltage-gated K⁺ channel expression in arteries of Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 2008;21:213.
8. Fosmo AL, Skraastad ØB. The Kv7 channel and cardiovascular risk factors. *Front Cardiovasc Med*. 2017;4:75.
9. Mills TA, Greenwood SL, Devlin G, et al. Activation of Kv7 channels stimulates vasodilatation of human placental chorionic plate arteries. *Placenta*. 2015;36:638–44.
10. Schleifenbaum J, Köhn C, Voblova N, et al. Systemic peripheral artery relaxation by KCNQ channel openers and hydrogen sulfide. *J Hypertens*. 2010;28:1875–82.
11. Zhong XZ, Harhun MI, Olesen SP, et al. Participation of KCNQ (Kv7) potassium channels in myogenic control of cerebral arterial diameter. *J Physiol*. 2010;588:3277–93.
12. Chadha PS, Zunke F, Davis AJ, et al. Pharmacological dissection of Kv7.1 channels in systemic and pulmonary arteries. *Br J Pharmacol*. 2012;166:1377–87.
13. Morales-Cano D, Moreno L, Barreira B, et al. Kv7 channels critically determine coronary artery reactivity: left-right differences and down-regulation by hyperglycemia. *Cardiovasc Res*. 2015;106:98–108.
14. Chadha PS, Zunke F, Zhu HL, et al. Reduced KCNQ4-encoded voltage-dependent potassium channel activity underlies impaired beta-adrenoceptor-mediated relaxation of renal arteries in hypertension. *Hypertension*. 2012;59:877–84.
15. Wang N, Kuczmanski A, Dubrovskaya G, Gollasch M. Palmitic acid methyl ester and its relation to control of tone of human visceral arteries and rat aortas by perivascular adipose tissue. *Front Physiol*. 2018;9:583.
16. Mondéjar-Parreño G, Barreira B, Callejo M, et al. Uncovered contribution of kv7 channels to pulmonary vascular tone in pulmonary arterial hypertension. *Hypertension*. 2020;76:1134–46.
17. Nurulloğlu-Atalık KE, Kutlu S, Solak H, Özen-Koca R. Cilostazol enhances atorvastatin-induced vasodilation of female rat aorta during aging. *Physiol Int*. 2017;104:226–34.
18. Sousa-Brito HL, Arruda-Barbosa L, Vasconcelos-Silva AA, et al. Vasorelaxant effect of trans-4-chloro-β-nitrostyrene, a synthetic nitroderivative, in rat thoracic aorta. *Fundam Clin Pharmacol*. 2021;35:331–40.
19. Yang P, Read C, Kuc RE, et al. Elabela/toddler is an endogenous agonist of the apelin APJ receptor in the adult cardiovascular system, and exogenous administration of the peptide compensates for the downregulation of its expression in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2017;135:1160–73.
20. Perjés Á, Kilpiö T, Ulvila J, et al. Characterization of apela, a novel endogenous ligand of apelin receptor, in the adult heart. *Basic Res Cardiol*. 2016;111:2.
21. Xu C. The Elabela in hypertension, cardiovascular disease, renal disease, and preeclampsia: an update. *J Hypertens*. 2021;39:12–22.
22. Murza A, Sainsily X, Coquerel D, et al. Discovery and structure-activity relationship of a bioactive fragment of ELABELA that modulates vascular and cardiac functions. *J Med Chem*. 2016;59:2962–72.

23. Ho L, van Dijk M, Chye STJ, et al. ELABELA deficiency promotes preeclampsia and cardiovascular malformations in mice. *Science*. 2017;357:707-13.
24. Li Y, Yang X, Ouyang S, et al. Declined circulating Elabela levels in patients with essential hypertension and its association with impaired vascular function: a preliminary study. *Clin Exp Hypertens*. 2020;42:239-43.
25. Wang Z, Yu D, Wang M, et al. Elabela-apelin receptor signaling pathway is functional in mammalian systems. *Sci Rep*. 2015;5:8170.
26. Baranowska M, Kozłowska H, Korbut A, Malinowska B. Potassium channels in blood vessels: 10 their role in health and disease. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2007;61:596-605.
27. Cheng J, Wen J, Wang N, Wang C, Xu Q, Yang Y. Ion channels and vascular diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:e146-56.
28. Martelli A, Testai L, Breschi MC, et al. Vasorelaxation by hydrogen sulphide involves activation of Kv7 potassium channels. *Pharmacol Res*. 2013;70:27-34.
29. Stott JB, Barrese V, Jepps TA, Leighton EV, Greenwood IA. Contribution of kv7 channels to natriuretic peptide mediated vasodilation in normal and hypertensive rats. *Hypertension*. 2015;65:676-82.
30. Jepps TA, Chadha PS, Davis AJ, Harhun MI, Cockerill GW, Olesen SP, et al. Downregulation of Kv7.4 channel activity in primary and secondary hypertension. *Circulation*. 2011;124:602-11

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan tarafından onaylanmıştır (Karar no: 2021-12/08, Tarih: 28.09.2021).

Onam: Bu çalışma hayvan deneyidir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Fikir/kavram: SŞ Tasarım: SŞ Veri Toplama: SŞ Veri İşleme: SŞ Analiz/Yorum: SŞ Literatür taraması: SŞ Yazma: SŞ

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Research Article / Araştırma Makalesi

Malign Melanom Tanılı Hastalarda Klinikopatolojik Özellikler Ve Nötrofil-Lenfosit Oranının Prognostik ve Prediktif Önemi

Clinicopathological Features of Patients with Malignant Melanoma Diagnosis and Prognostic and Predictive Importance of Neutrophil-Lymphocyte Ratio

¹Yasemin Sağdıç Karateke, ²Lütfiye Demir, ¹Murat Dinçer, ¹Bülent Yıldız

¹Eskişehir Osmangazi University, Department of Medical Oncology, Faculty of Medicine, Eskişehir, Türkiye
²Biruni University, Medicana International İzmir Hospital, Department of Medical Oncology, İzmir, Türkiye

Abstract: In this study, the effect of demographic, laboratory and clinicopathological parameters along with neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) on prognosis and survival and correlation with other parameters was researched in patients with malignant melanoma (MM) diagnosis. In our study, 107 patients monitored for MM diagnosis in Eskişehir Osmangazi University Medical Oncology clinic from 2010-2017 were retrospectively assessed. Age, gender, LDH level, pathological parameters, BRAF mutation status, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and the effects of these parameters on overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) and correlations with each other were researched. At time of diagnosis, 86% of patients were in the early stage. The dominant types identified were cutaneous MM and nodular MM. Median NLR cut-off value was identified as 1.97. All non-cutaneous MM cases were BRAF negative ($p<0.0001$). High NLR was associated with advanced stage ($p=0.001$), advanced age ($p=0.008$), ulceration presence ($p=0.011$), and high mitosis count ($p=0.05$). High NLR ($p<0.0001$), high LDH level ($p=0.04$), increased Breslow thickness ($p=0.01$), increased Clark level ($p=0.01$), high mitosis count ($p=0.02$), and lymph node (LN) involvement ($p=0.04$) were correlated with significantly shorter OS durations. Cox multivariate regression analysis identified the most effective independent parameters on OS were LN involvement (HR: 3.4, $p=0.01$) and high NLR (HR: 4.6, $p=0.04$). Nodal involvement was also identified as the most predictive independent parameter for recurrence (HR: 3.2, $p=0.03$). In addition to classic parameters, NLR appears to be a biomarker which can predict prognosis. Patients with nodal involvement and high NLR values should be monitored more closely in clinics. Data require support with broad-scale studies.

Keywords: Malignant melanoma, Neutrophil-lymphocyte ratio, Prognostic factors

Özet: Bu çalışmada MM tanılı hastalarda demografik, laboratuvar özellikler ve klinikopatolojik parametrelerle birlikte nötrofil-lenfosit oranının (NLR) prognoz ve sağkalım üzerine etkisi ve diğer parametrelerle ilişkisi araştırıldı. Çalışmamızda 2010-2017 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde takip edilen MM tanılı 107 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, LDH seviyesi, patolojik parametreler, BRAF mutasyon durumu, nötrofil-lenfosit oranı(NLR) ile bu parametrelerin genel sağkalım(OS) ve hastalısız sağkalım(DFS) üzerine etkisi ve birbirleri ile ilişkisi araştırıldı. Hastaların tanı anında %86'sı erken evredeydi. Kutanöz MM ve nodüler malign melanom (NMM), ağırlıklı saptanan tipti. Medyan NLR cut-off değeri 1.97 saptandı. Non-kutanöz MM olgularının hepsi BRAF negatif ($p<0.0001$). Yüksek NLR ileri evre ($p=0.001$), ileri yaş ($p=0.008$), ülserasyon varlığı ($p=0.011$), yüksek mitoz sayısı ($p=0.05$) ile ilişkiliydi. Yüksek NLR ($p<0.0001$), yüksek LDH seviyesi ($p=0.04$), artmış Breslow kalınlığı ($p=0.01$), artmış Clark düzeyi ($p=0.01$), yüksek mitoz sayısı ($p=0.02$), LN (Lenf nodu) tutulumu ($p=0.04$) anlamlı olarak daha kısa OS süreleri ile ilişkiliydi. Cox çok değişkenli regresyon analizlerinde OS üzerinde etkili bağımsız değişken parametreler LN tutulumu (HR:3.4 $p=0.01$) ve yüksek NLR (HR:4.6 $p=0.04$) olarak saptandı. Nodal tutulum ayrıca nüksü en çok predikte eden bağımsız parametre olarak saptandı (HR:3.2 $p=0.03$). Klasik parametreler yanında NLR de prognozu öngördürebilecek bir biyobelirteç gibi görünmektedir. Nodal tutulumu olan ve NLR değeri yüksek olan hastalar klinikte daha yakından takip edilmelidir. Verilerin geniş çaplı çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Malign melanom, Nötrofil-lenfosit oranı, Prognostik faktörler

ORCID ID of the authors: YSK. [0000-0002-3287-6248](https://orcid.org/0000-0002-3287-6248), LD. [0000-0003-0492-3454](https://orcid.org/0000-0003-0492-3454), MD. [0000-0002-9146-813X](https://orcid.org/0000-0002-9146-813X)
BY. [0000-0002-9111-9132](https://orcid.org/0000-0002-9111-9132)

Received 09.12.2022

Accepted 21.07.2023

Online published 31.07.2023

Correspondence: Yasemin SAĞDIÇ KARATEKE- Department of Medical Oncology, Faculty of Medicine, Eskişehir Osmangazi University,
Eskişehir, Turkey e-mail: yasmins88@hotmail.com

1. Introduction

Malignant melanomas (MM) are malignant neoplasms derived from melanocytes and mostly derived from skin and are responsible for most skin cancer deaths in spite of representing less than 5% of all cutaneous malignancies. Melanocytes are generally found in the epidermis, rarely on mucosal surfaces and in uveal regions. Nearly 90% of melanoma cases are observed as cutaneous melanoma. Among cutaneous melanoma types, the most frequently observed are superficial spreading melanoma (SSM) with nodular malignant melanoma (NMM) in second place (1, 2).

There are a range of factors identified to affect prognosis in melanoma. These prognostic factors include Breslow thickness, presence of ulceration, mitosis count, lymph node (LN) involvement, satellite, microsatellite, in-transit metastasis presence, serum LDH level in metastatic stage, presence of cranial metastasis, advanced age, male sex, anatomic localization, Clark level, histologic subtype, lymphovascular invasion, correlation with nevus, tumor regression, mutation status, and amelanotic melanoma. Contrary to the antitumoral effects of the lymphoid system in melanoma pathogenesis, neutrophils have suppressive effects on T cell functions and are thought to play effective roles in tumor angiogenesis, invasion and metastasis (3). As a result, the new prognostic biomarker in recent times of high neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is predicted to be associated with poor prognosis and studies about NLR continue to increase.

Melanoma form as a result of mutations in the cell growth cycle providing additional functions to proto-oncogenes and mutations resulting in function loss of tumor-suppressing genes. The discovery of BRAF mutations on the mitogen activated protein (MAP) kinase signal pathway has provided significant contributions to advances in melanoma studies, and development of immunotherapy and new targeted treatment regimes.

In MM cases 40-60% are positive for BRAF mutations. According to the Cancer Genomic Atlas, RAS mutations are identified at rates of

25-30% (4). In situations when only systemic chemotherapeutic regimes were available, the overall survival for metastatic melanoma was much worse; however, treatment for metastatic melanoma entered a new period with the development of targeted agents and immunotherapy regimes. The 3-5-year survival with BRAF-MEK targeted treatments reached 40% (5, 6). Additionally, in MM which is known to be immunogenic, a close relationship was identified between the association of PDL-1 expression in tumor types like Renal Cell Cancer (RCC) with TIL (7). Immunotherapy regimes provide clear survival advantages for these tumor types, with 3-year survival rates for metastatic melanoma reaching 58% with these treatments (8, 9).

In this study, the demographic, clinicopathological and laboratory features of patients with MM diagnosis were assessed for effect on disease prognosis and correlation with each other, and findings were compared with literature data. Additionally, the aim was to assess the NLR value, predicted to be a new biomarker in recent years which has low cost, is very popular and is simply calculated in peripheral blood, for correlation with disease prognosis, correlation with other parameters and predictive effect.

2. Materials and Methods

This study retrospectively assessed 107 patients monitored with MM diagnosis from 2010-2017 in Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Medical Oncology clinic. The demographic characteristics of patients, macroscopic tumor type, localization, Breslow thickness, Clark level, presence of tumor ulceration, mitosis count, nodal status, stage at diagnosis, BRAF mutation status, absolute neutrophil, lymphocyte and LDH levels in peripheral blood, NLR value, recurrence and treatment for metastatic disease were determined. Taking hemograms at time of diagnosis as basis, the ratio of absolute neutrophil count to lymphocyte count (NLR) was calculated. Overall survival (OS) was defined as the duration from time of diagnosis to final meeting date or death, while disease-free survival (DFS) was defined as the

duration from operation date to when first local and/or distant recurrence was identified or the final meeting date for patients who did not attend follow-up.

2. Statistical Method

Statistical analysis of data used the “SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 for Windows” program. Descriptive statistics were used for initial analysis of the demographic, clinical and pathological features of patients. The Kaplan-Meier method was used for survival analyses, with log-rank regression analysis used to compare survival in groups. Comparison between

groups used the Pearson chi-square test, while Cox risk regression analysis was used to determine multiple independent variables effective on prognosis and survival. By calculating the mean of NLR values for all patients, the median NLR value was identified as 1.97. Additionally, the cut-off value for NLR was identified as 1.97 according to the ROC curve ($p < 0.001$, area under the curve (AUC) 79.5%) (Figure 1). All patients were grouped as high and low according to NLR 1.97. Additionally, the cut-off value for LDH level at diagnosis for overall survival was identified as 297.5 U/L according to ROC curve ($p < 0.0001$)

A

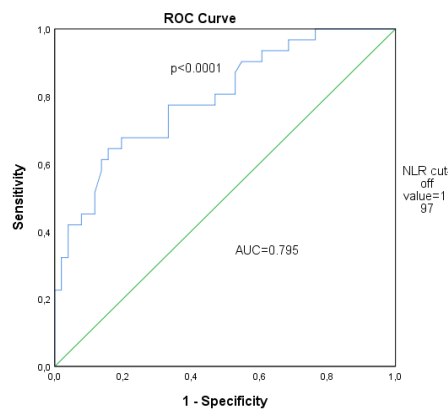


Figure 1. ROC curve used to determine cut-off values for NLR at time of diagnosis

3. Results

The mean age in our study was 55 years (19-87) with male and female numbers similar (n=55/n=52). Of patients, 80.4% (n=86) were identified to have cutaneous MM, with the most commonly observed subtype NMM (n=22). At time of diagnosis, 30.9% of patients (n=29) were stage 0-I, 28.7% were stage II (n=27), 24.5% (n=23) were stage III and 14% (n=15) were stage IV. Of patients

with BRAF mutation examined (39/107), 53.8% were BRAF v600 positive (n=21). The frequency of metastasis regions in metastatic patients at diagnosis and later were lung metastasis (64.7%), distant LN metastasis (40.4%) and liver metastasis (39.2%). The demographic and clinical features, tumor pathological and clinical features are stated in general in the table (Table 1).

3.1. General Characteristics of Patients

Table 1. Clinical, demographic, molecular and pathological characteristics of patients

Variables	Number (n)	Percentage (%)
Gender		
Female	52	48.6
Male	55	51.4

Age		
<55	53	49.5
≥55	54	50.5
Tumor localization		
Uveal	13	12.1
Face-head, neck skin	33	30.8
Trunk	16	15
Upper extremity	14	13.1
Lower extremity	20	18.7
Mucosal region	8	7.5
Unknown	3	2.8
LDH value		
<297.5 U/L	35	44.3
≥297.5 U/L	44	55.7
NLR		
<1.97	41	50
≥1.97	41	50
Recurrence		
Present	41	45.1
Absent	50	54.9
Surgical margin		
Negative	75	84.3
Positive	14	15.7
Stage at time of diagnosis		
In situ-stage I	29	30.9
Stage II	27	28.7
Stage III	23	24.5
Stage IV	15	16
Tumor type		
Uveal MM	13	12.1
YYM	17	15.9
LMM	8	7.5
NMM	22	20.6
ALM	9	8.4
Spitzoid MM	1	0.9
Mucosal MM	8	7.5
Other cutaneous types	24	22.4
Unclassified cutaneous MM	5	4.7
Clark level		
Stage I	11	14.7
Stage II	13	17.3
Stage III	16	21.3
Stage IV	28	37.3
Stage V	7	9.3
Ulceration		
Present	31	47
Absent	35	53
Mitosis (mm²)		

Epidemiologic, Demographic and Pathologic Features and Neutrophil-Lymphocyte Ratio of Patients with Melanoma Diagnosis

≤4	35	59.3
≥5	24	40.7
BRAF mutation		
Positive	21	59.3
Negative	18	40.7
Metastasis regions		
Lung	33	64.7
Distant lymph node	21	40.4
Liver	20	39.2
Cranial	19	37.3
Bone	15	28.8
Surrenal	10	19.6
Skin-soft tissue	10	19.6
Peritoneum	8	15.4
Mucosal	2	3.9

NLR: neutrophil-lymphocyte ratio IFN: Interferon MM: Malignant melanoma SSM: superficial, spreading melanoma LMM: Lentigo malignant melanoma NMM: Nodular malignant melanoma, ALM: Acral lentiginous melanoma IFN:Interferon LN:lenf nodu

BRAF Mutation Status and Correlation with Other Parameters

A significant relationship was identified (p<0.0001). There was no correlation between BRAF mutation positivity and BRAF mutation status and other demographic, cutaneous MM and all non-cutaneous MM clinical and pathological features (Table 2). cases were identified to be BRAF negative

Table 2. BRAF mutation status and correlation with other patient-tumor features

VARIABLES	BRAF mutant		BRAF wild		p value
	Number (n)	Percentage (%)	Number	Percentage	
Nodular MM	8	61.5	5	38.5	0.19
Other cutaneous MM	13	86.7	2	13.3	
LDH≥297.5	8	47.1	9	52.9	0.4
LDH<297.5	9	60	6	40	
Female	9	47.4	10	52.6	0.4
Male	12	60	8	40	
LN involvement	11	73.3	4	26.7	0.4
No LN involvement	5	55.6	4	44.4	
NLR≥1.97	9	45	11	55	0.2
NLR<1.97	10	66.7	5	33.3	
Metastatic stage	4	40	6	60	0.26
Early stage	17	65.4	9	34.6	
Skin emplacement	21	70	9	30	<0.0001
Non-skin emplacement	-	0	9	100	
Mitosis count≥5	5	45.5	6	54.5	0.4
Mitosis count<4	8	66.7	4	33.3	
Clark 4-5	9	60	6	40	0.39
Clark 1-2-3	9	81.8	2	18.2	

Ulceration present	8	53.3	7	46.7	0.21
Ulceration absent	9	81.8	2	18.2	
Recurrence present	13	59	9	41	0.6
Recurrence absent	6	50	6	50	
≥55 years	8	40	12	60	0.07
<55 years	13	68.4	6	31.6	

Correlation of NLR and Other Parameters

High NLR was identified to be significantly correlated with mitosis count ($p=0.05$), advanced stage ($p=0.001$), advanced age ($p=0.008$) and tumor ulceration ($p=0.01$). There were no correlations with serum LDH level, gender, Clark level, LN involvement, recurrence form and localization with NLR (Table 3.)

Table 3. Correlation of NLR values with demographic and clinicopathological features

Variables	NLR<1.97		NLR≥1.97		p value
	Number (n)	Percentage (%)	Number	Percentage (%)	
Cutaneous localization	35	52.2	32	47.3	0.3
Non-cutaneous localization	6	40	9	60	
Early stage	36	58.2	26	41.9	0.001
Metastatic stage	1	7.7	12	92.3	
<55	25	65.8	13	34.2	0.008
≥55	16	36.4	28	63.6	
Nodular type	9	47.4	10	52.6	0.3
Other cutaneous type	26	59.1	18	40.9	
Male	18	43.9	23	56.1	0.2
Female	23	56.1	18	43.9	
LN involvement absent	24	60	16	40	0.2
LN involvement present	9	45	11	55	
Clark ≥4	17	54.8	14	45.2	0.5
Clark ≤3	18	62.1	11	37.9	
Ulceration present	10	41.7	14	58.3	0.01
Ulceration absent	22	75.9	7	24.1	
LDH<297.5 U/L	18	51.4	17	48.6	0.6
LDH≥297.5 U/L	19	46.3	22	53.7	
Mitosis count ≤4	21	70	9	30	0.05
Mitosis count ≥5	9	42.9	12	57.1	
Regional recurrence	1	50	1	50	
Recurrence as distant metastasis	9	52.9	8	47.1	0.9
Recurrence as regional and distant metastasis	4	44.4	5	55.6	

3.2. Survival Analyses

Disease-free survival (DFS) analysis

DFS Analysis according to Stages and other Parameters

In early stage patients, median DFS duration was identified as 63 months. As stage

increased, the DFS durations significantly shortened. There were no significant correlations between gender and age with DFS duration ($p=0.19$, $p=0.8$). DFS duration was shorter in the group with $NLR \geq 1.97$, with no significant correlation identified

between NLR value and DFS duration ($p=0.1$). There was no significant difference in DFS according to LDH level at diagnosis ($p=0.8$). There was no significant correlation identified between BRAF mutation status and DFS duration ($p=0.8$).

Effect of Basic Pathologic Parameters on DFS

When the effect of basic pathologic parameters on DFS durations are analyzed, increased Breslow thickness ($p=0.01$), increased mitosis count ($p=0.02$), Clark level ($p=0.05$), and nodal involvement ($p=0.03$) were identified to be significantly correlated with shorter DFS durations. The presence of ulceration was associated with shorter DFS durations, but the difference was not statistically significant ($p=0.09$) (Table 3.4).

Overall Survival (OS) Analysis

OS Analysis according to Stages and other Parameters

The median overall survival duration was identified as 84 months (± 27). The 1- and 5-year survival rates were identified as 90.7%

and 59.9%, respectively. OS durations were 92 months for local stage, 45 months for stage III, and 13 months for stage IV ($p<0.0001$). There was no difference in OS durations in stage III patients according to adjuvant IFN use ($p=0.6$). According to gender, OS durations were better in favor of women, though the OS difference was not statistically significant ($p=0.12$). According to age, patients younger than 55 years had a tendency toward longer overall survival compared to older patients; however, the difference was not statistically significant ($p=0.06$). BRAF mutation was not observed to have an effect on OS durations ($p=0.49$). According to localization, there was no significant correlation identified between MM cases with cutaneous involvement and non-cutaneous malignant melanoma cases in terms of OS ($p=0.36$).

OS Analysis according to LDH Level

High LDH level at diagnosis was associated with short OS duration ($p=0.04$). Recurrence LDH levels were not identified to be significantly associated with OS duration ($p=0.09$) (Figure 2).

A

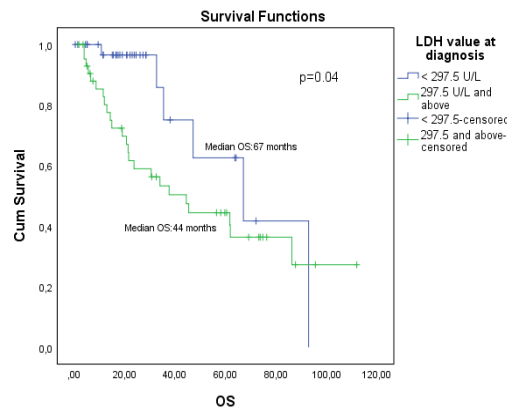


Figure 2 .A) OS curve according to LDH value at diagnosis,

OS Analysis according to NLR value

High NLR (≥ 1.97) was significantly correlated with short OS durations ($p<0.0001$) (Figure 3.). When OS durations are analyzed according to NLR separately for early stage and metastatic stage, high NLR in early stage

patients was associated with short OS durations (mean 50 months vs 74 months) ($p=0.02$). In the group which had metastasis from the beginning, NLR was not observed to affect OS ($p=0.39$) (Figure 3)

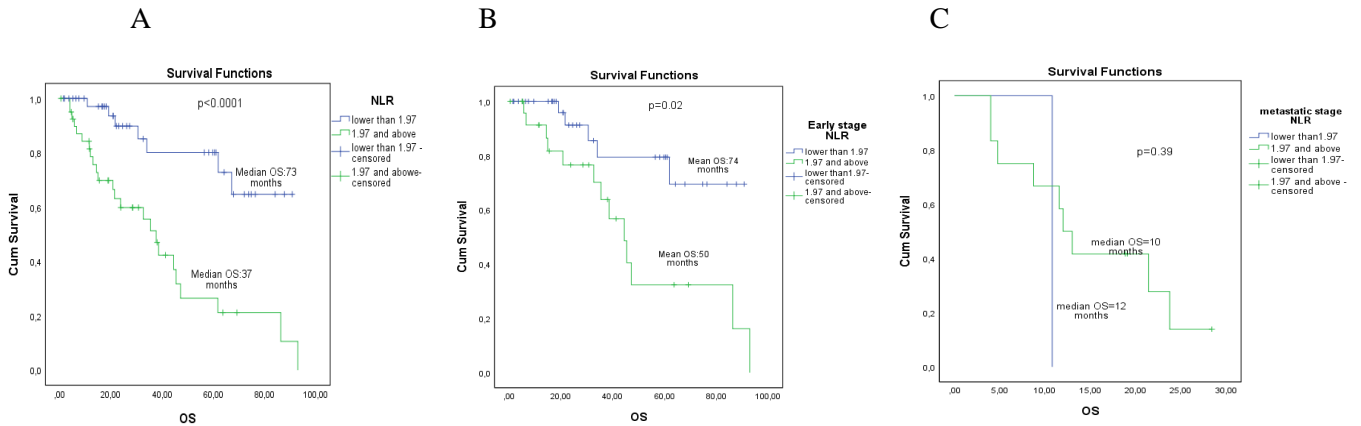


Figure 3. OS curves according to NLR value **A)** OS curves according to NLR value in all stages, **B)** OS curve according to NLR value in early stage, **C)** OS curve according to NLR value in metastatic stage

Effect of Basic Pathological Parameters on OS

When the effect of basic pathological parameters on OS is analyzed, increased Breslow thickness ($p=0.01$), increased mitosis count ($p=0.02$), Clark level ($p=0.01$), presence of ulceration ($p=0.03$), and nodal involvement ($p=0.04$) were identified to be correlated with significantly shorter OS durations (Figure 4) (Tablo 4.)

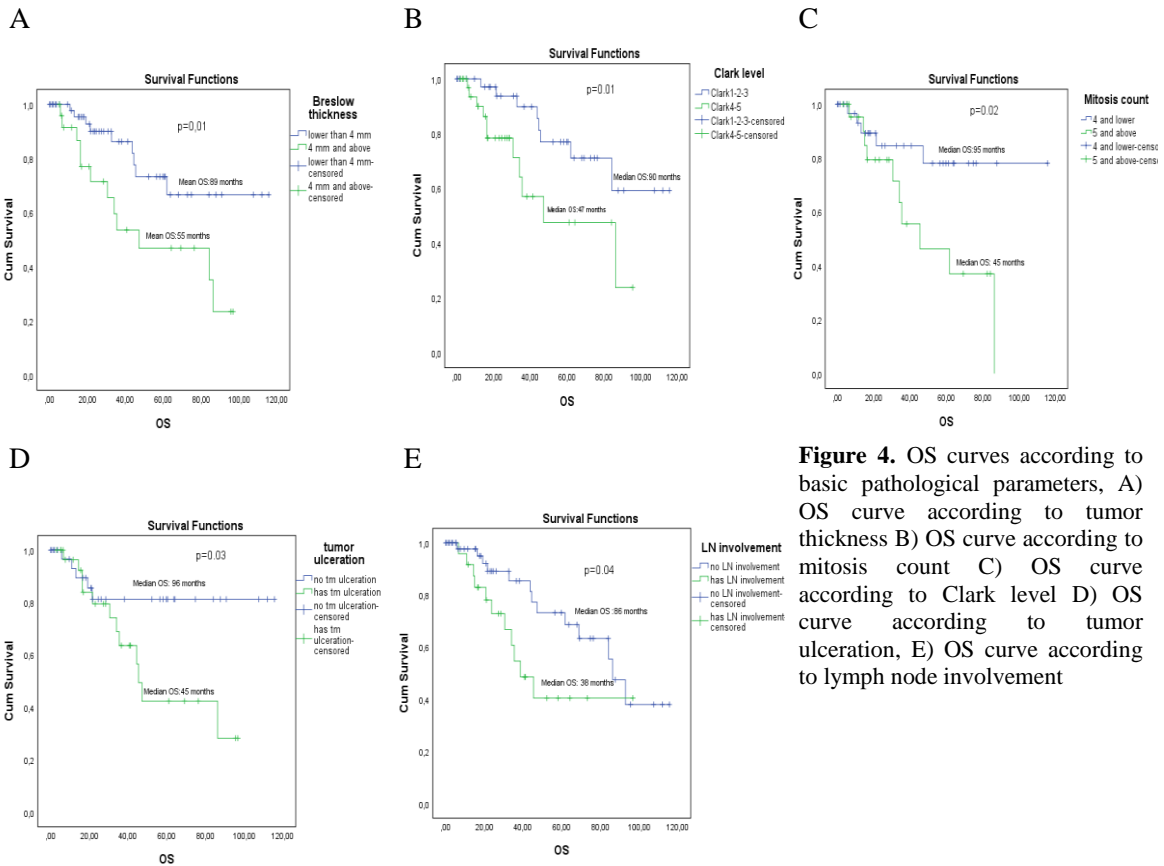


Figure 4. OS curves according to basic pathological parameters, **A)** OS curve according to tumor thickness **B)** OS curve according to mitosis count **C)** OS curve according to Clark level **D)** OS curve according to tumor ulceration, **E)** OS curve according to lymph node involvement

Table 4. Correlation of basic pathological parameters with OS and DFS

Correlation of pathological parameters and survival	OS	DFS
Breslow thickness	0.01	0.01
Mitosis	0.02	0.02
Clark level	0.01	0.05
Ulceration	0.03	0.09
LN involvement	0.04	0.03

OS: overall survival, DFS: disease-free survival

Multivariate Regression Analysis

Basic pathological parameters and other factors identified as significant for OS and DFS were included in Cox multivariate regression analysis. Accordingly, the most significant parameters for mortality were identified as nodal involvement and high NLR (HR; 4.6, p=0.01, HR: 3.4, p=0.04) (Table 5). The factor predicting recurrence best was identified as nodal involvement (HR: 3.2, p=0.03).

Table 5. Independent variables predicting mortality with Cox multivariate analysis

Independent variables	HR	P
Lymph node involvement	4.6(1.2-16.8)	0.01
NLR	3.4(1-11.9)	0.04
LDH level	2(0.5-7.9)	0.2
Breslow thickness	2.2(0.6-8.2)	0.2
Gender	0.4(0.08-2.9)	0.4
Mitosis	0.3(0.03-5.1)	0.4
Ulceration	0.4(0.03-4.9)	0.4

HR: Hazard ratio LDH: lactate dehydrogenase, NLR: neutrophil-lymphocyte ratio

Predictive Effect of NLR

There was no predictive effect of NLR in the metastatic patient group receiving 1st series medical treatment (Table 6).

Table 6. Treatment response rates according to NLR in metastatic patients

I. series treatment group	NLR<1.97	NLR≥1.97	P value
DSO	%40	%42.9	1
ORR	%40	%38.1	1

DSO: Disease Stabilization rate, ORR: Objective Response Rate

4. Discussion

There are few studies revealing the general clinicopathological profile of patients with melanoma diagnosis in Turkey and comparing with the world in general (10-14). As a result, this study aimed to reveal the general profile of MM patients attending Eskişehir

Osmangazi University Faculty of Medicine Medical Oncology Clinic and to compare the findings with data from Turkey and the world. Additionally, another important aim in the study was to investigate the correlation of NLR, predicted to be a new biomarker in recent years, with other clinicopathological parameters and its prognostic and predictive effect.

The mean age in our study was 55 years which is close to the median age data in the literature (15, 16). According to literature data, the most frequently observed MM type was superficial spreading melanoma (1, 2, 17). In our data, the most commonly observed type was nodular melanoma with surficial spreading melanoma observed with second-highest frequency. Several small population studies in Turkey reported the most commonly observed cutaneous melanoma subtype was nodular MM (10, 13). The reason for this difference compared to world data is considered to be genetic and ethnic differences.

According to the 2009-2015 SEER database, 84% of patients are local stage at time of diagnosis, 9% are stage III, 4% are metastatic stage and 4% have unknown stage (18). According to current SEER database data, the 5-year survival for all stages is 92%, while it is 99% for local disease, 65% for nodal disease and 25% in metastatic disease (19). In our study, the frequency and 5-year survival were similar to data from Turkey (10, 12) while the frequencies of nodal stage and metastatic stage at diagnosis were higher and survival rates were lower compared to the SEER database. The low survival rates according to stage in our study compared to literature data and the higher frequency of metastatic stage at diagnosis may be associated with the limited number of patients and the attendance of patients in later periods.

According to literature data, the most frequent metastasis regions were lung, lymph node metastasis, skin metastasis and brain metastasis (12, 20-22). In our study, the most frequent metastasis localizations were lung metastasis, distant lymph node metastasis and liver metastasis, in order.

LDH isoenzymes play roles in both glycolysis and oxidative phosphorylation. Melanoma cells have more active oxidative phosphorylation, glycolysis and lactate metabolism and proteins like LDH isoenzymes playing a role in stages of these cycles are shown to be increased in melanoma cells. High serum LDH level is a reflection of high LDH isoenzymes in peripheral blood (23). LDH level is a marker included in MM staging (24, 25) with proven prognostic effect (26-30). In our study, a correlation was identified between high LDH levels and poor overall survival, but there was no significant correlation in terms of disease-free survival.

After the role of BRAF mutations in melanoma pathogenesis was understood and included in treatment, a predictive effect was naturally revealed. Many studies have researched whether it has prognostic effect or not. According to literature data, BRAF mutation positivity is frequently encountered in cutaneous melanoma, while BRAF mutation positivity is rare in non-cutaneous melanoma (31-34). A range of studies in the literature have identified BRAF mutation status is associated with increased Breslow thickness, high mitosis count, presence of ulceration, advance stage, smoking habit, male sex, young age, tumor type, superficial spreading melanoma type, nodular melanoma type and localization on the body (35-38). A study by Frauchiger et al. did not identify a difference between survival of patients with BRAF mutant and BRAF wild type (39). A meta-analysis study by Lars Ny et al. reported the presence of BRAF mutation was associated with poor survival (40). In our study, no significant effect on survival was identified for BRAF mutation. Additionally, when correlations between BRAF mutation status with demographic and clinicopathological features are evaluated, all non-cutaneous malignant melanoma cases with BRAF examined were identified to be BRAF negative. There were no significant relationships between BRAF mutation status with other parameters.

It is known that the inflammatory response forming around a tumor is reflected in a range of laboratory parameters like basal leukocyte values and subtypes in blood, CRP, fibrinogen

and NLR. As a result of interactions between cytokines produced by melanoma cells with receptors expressed in neutrophils, neutrophils are stimulated and are thought to play an effective role in tumoral angiogenesis, tumoral invasion and metastasis mediated by anti-VEGF (3, 41). Lymphocytes induce cytotoxic cell death and suppress tumor cell proliferation and progression showing anti-tumoral effect and immunity (42). Additionally, lymphocytes were shown to have preventive effect on migration of tumor cells (43). As a result, the elevation in neutrophils and a fall in lymphocyte levels in peripheral blood may be associated with poor prognosis. Studies have shown that high NLR values are associated with poor survival in melanoma and NLR is thought to have prognostic effect for survival (44-47). Studies in recent years about NLR have generally taken the NLR cut-off value as between 2-5 determined with the ROC method and a variety of other methods (47-49). Our NLR value was determined as the median value of 1.97. When the ROC curve is examined, this value was identified as a significant cut-off value. In the literature, several meta-analysis studies in recent years have identified high NLR is associated with poor survival (44-50). In our study, the NLR in the metastatic stage at diagnosis did not have prognostic effect, while high NLR in the early stage and general population was identified to be associated with short OS durations. In our study, it may be considered that the prognostic effect of NLR on OS in the early stage was reflected in the general population as the population was dominated by patients presenting in the early stage at time of diagnosis.

There are a range of studies researching the predictive effect of NLR in the literature in recent times. A study by Khoja et al. did not identify a significant difference in terms of treatment response according to basal NLR, while a difference was identified at the end of treatment in terms of basal NLR (51). Two studies in recent times about PD-1 inhibitors identified high NLR was associated with poor treatment response (52, 53). As our cases had attended the clinic from 2010-2017 and BRAF-MEK inhibitors were only licensed in

Turkey in 2015, cases in the study group received systemic chemotherapy and BRAF-MEK inhibitors in the first stage. NLR was not identified to have a predictive effect creating a significant difference for the metastatic patient group receiving first stage treatment.

Several studies researched the correlation between NLR elevation and other demographic and clinicopathological features and identified NLR was associated with advanced age, male sex, increased Breslow thickness and high mitotic ratio (54, 55). In our study, high NLR was identified to be correlated with advanced age, advanced stage, presence of ulceration and high mitosis counts. Additionally, when the correlations between stage and other demographic and clinicopathological features are investigated, high NLR was identified to be correlated with more advanced stage for tumors with advanced stage and non-cutaneous MM type, consistent with literature data (56).

As is known, Breslow thickness, presence of ulceration, mitosis, Clark level, and nodal involvement are prognostic factors with significant effects on survival in the AJCC staging system taking TNM staging and in large population studies. A range of studies in recent times have identified high NLR, advanced age, male sex, presence of ulceration, lymphovascular invasion, sentinel lymph node involvement, anatomic localization, high LDH levels and metastasis localization are the most effective parameters on mortality in multivariate analyses. Additionally, the parameters predicting recurrence most were reported to be factors like Breslow thickness, presence of ulceration, SLN involvement and age (50, 53, 54, 57-59). In our study, correlations were identified between Breslow thickness, presence of ulceration, Clark level, mitosis count and LN involvement with poor overall survival. Increased Breslow thickness, Clark level, mitosis count and LN involvement were also associated with poor disease-free survival. Cox multivariate regression analysis identified that the parameters with most significant effect on mortality were nodal involvement and high NLR. Additionally, the independent

parameter that predicted recurrence most was identified as nodal disease.

In this study some basic results were obtained: The most commonly observed melanoma type was cutaneous melanoma (80.4%, n=86), with the most commonly identified subtype nodular MM.BRAF mutation status was not observed to affect survival. In addition to classic pathological parameters for survival, high NLR and high LDH level were identified to be associated with short OS duration. The NLR cut-off value was calculated as the median value and identified as 1.97. Additionally, in the early stage patient group a correlation of NLR with short OS durations was identified, with NLR not identified to effect OS in the metastatic stage. Cox multivariate regression analysis identified the most significant parameters increasing mortality risk were high NLR and nodal involvement. Additionally, the parameter

predicting recurrence best was identified as nodal involvement. NLR was not identified to have predictive effect on the patient group receiving 1st series treatment in the metastatic stage.

In spite of all these significant results, our study has some limitations. These limitations include the study being based on single-center experience, the low number of patients, and late licensing of standard treatments in our country for melanoma patients and lack of effective use. In conclusion, it appears that the simple laboratory parameter of NLR may be a prognostic marker along with classic pathological parameters. There is a need for multicenter studies assessing factors like geography and ethnic group and their effect on NLR. We think that our study will contribute to Turkish and world data by including these features.

REFERENCES

1. Matthews NH, Li W-Q, Qureshi AA, Weinstock MA, Cho E. Epidemiology of melanoma. *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy*. Codon Publications; 2017;3-22.
2. Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, Colditz GA, Clarke CAJoID. Increasing burden of melanoma in the United States. 2009;129(7):1666-74.
3. Dhawan P, Richmond A. Role of CXCL1 in tumorigenesis of melanoma. *Journal of leukocyte biology*. 2002;72(1):9-18.
4. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*. 2015;161(7):1681-96.
5. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. 2016;17(9):1248-60.
6. Long G, Flaherty K, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, De Braud F, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. 2017;28(7):1631-9.
7. Taube JM, Anders RA, Young GD, Xu H, Sharma R, McMiller TL, et al. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Science translational medicine*. 2012;4(127):127ra37.
8. Robert C, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, Joshua AM, et al. Three-year overall survival for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *American Society of Clinical Oncology*; 2016.
9. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. 2017;377(14):1345-56.
10. Uysal-Sonmez O, Tanriverdi O, Esbah O, Uyeturk U, Helvacı K, Bal O, et al. Multicenter evaluation of patients with cutaneous malignant melanoma in Turkey: MELAS study. 2013;14(1):533-7.
11. Abali H, Celik I, Karaca B, Turna H, Kaytan ES, Akman T, et al. Cutaneous melanoma in Turkey: analysis of 1157 patients in the Melanoma Turkish Study. 2015;20(4):1137-41.
12. Tas F, Kurul S, Camlica H, Topuz EJJjoco. Malignant melanoma in Turkey: a single institution's experience on 475 cases. 2006;36(12):794-9.
13. Sula B, Uçmak F, Kaplan MA, Uraççi Z, Arica M, Isikdogan AJPAMJ. Epidemiological and clinical characteristics of malignant melanoma in Southeast Anatolia in Turkey. 2016;24(1).
14. Baykal C, Atci T, Akay BNJJJoOS. Is the frequency of primary cutaneous melanoma increasing in Turkey? An evaluation of the experiences of two dermatology centers. 2018;4(1):19-23.

15. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac MJ. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. 2014;28(6):1005-11.
16. Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S, Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, et al. Cancer in Germany 2003-2004 Incidence and Trends. 2008.
17. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. JCO. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. 1998;83(8):1664-78.
18. NIH(National Cancer Institute), Surveillance Epidemiology, and Results Programme (SEER) [online]. Available from: /seer.cancer.gov/.
19. Siegel RL, Miller KD, Jemal AJ. CA. Cancer statistics, 2020. 2020;70(1):7-30.
20. Meyer T, Merkel S, Goehl J, Hohenberger W. JCO. Surgical therapy for distant metastases of malignant melanoma. 2000;89(9):1983-91.
21. Leung AM, Hari DM, Morton DL. JCO. Surgery for distant melanoma metastasis. 2012;18(2):176.
22. Francken AB, Accortt NA, Shaw HM, Wiener M, Soong S-j, Hoekstra HJ, et al. Prognosis and determinants of outcome following locoregional or distant recurrence in patients with cutaneous melanoma. 2008;15(5):1476-84.
23. Ho J, de Moura MB, Lin Y, Vincent G, Thorne S, Duncan LM, et al. Importance of glycolysis and oxidative phosphorylation in advanced melanoma. 2012;11(1):76.
24. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. 2017;67(6):472-92.
25. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-j, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. 2009;27(36):6199.
26. Sirott MN, Bajorin DF, Wong GY, Tao Y, Chapman PB, Templeton MA, et al. Prognostic factors in patients with metastatic malignant melanoma: a multivariate analysis. 1993;72(10):3091-8.
27. Gao D, Ma X. Serum lactate dehydrogenase is a predictor of poor survival in malignant melanoma. *Panminerva medica*. 2017;59(4):332-7.
28. Schmidt H, Bastholt L, Geertsen P, Christensen IJ, Larsen S, Gehl J, et al. Elevated neutrophil and monocyte counts in peripheral blood are associated with poor survival in patients with metastatic melanoma: a prognostic model. 2005;93(3):273.
29. Schmidt H, Suci S, Punt CJ, Gore M, Kruit W, Patel P, et al. Pretreatment levels of peripheral neutrophils and leukocytes as independent predictors of overall survival in patients with American Joint Committee on Cancer Stage IV Melanoma: results of the EORTC 18951 Biochemotherapy Trial. 2007;25(12):1562.
30. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(22):3782-93.
31. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949-54.
32. Rabbie R, Ferguson P, Molina-Aguilar C, Adams DJ, Robles-Espinoza CD. *JCO*. Melanoma subtypes: genomic profiles, prognostic molecular markers and therapeutic possibilities. 2019;247(5):539-51.
33. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, Bauer J, Gaugler L, O'Brien JM, et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature*. 2009;457(7229):599-602.
34. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, Garrido MC, Vemula S, Wiesner T, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *The New England journal of medicine*. 2010;363(23):2191-9.
35. Sehdev A, Hayden R, Kuhar MJ, Cheng L, Warren SJ, Mark LA, et al. Prognostic role of BRAF mutation in malignant cutaneous melanoma. *American Society of Clinical Oncology*; 2018.
36. Kim SY, Kim SN, Hahn HJ, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. *JCO*. Metaanalysis of BRAF mutations and clinicopathologic characteristics in primary melanoma. 2015;72(6):1036-46. e2.
37. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(10):1239-46.
38. Lee HW, Song KH, Hong JW, Jeon SY, Ko DY, Kim KH, et al. Frequency of BRAF mutation and clinical relevance for primary melanomas. 2012;46(3):246.
39. Frauchiger AL, Mangana J, Rechsteiner M, Moch H, Seifert B, Braun R, et al. Prognostic relevance of lactate dehydrogenase and serum S100 levels in stage IV melanoma with known BRAF mutation status. 2016;174(4):823-30.
40. Ny L, Nyakas M, Hernberg M, Koivunen J, Oddershede L, Yoon M-R, et al. BRAF mutation as a prognostic marker for survival in malignant melanoma: A systematic review and meta-analysis. *American Society of Clinical Oncology*; 2018;371(20):1877-1888

41. Jablonska J, Leschner S, Westphal K, Lienenklaus S, Weiss S, Jöckel K. Neutrophils responsive to endogenous IFN- β regulate tumor angiogenesis and growth in a mouse tumor model. 2010;120(4):1151-64.
42. Yang Z, Gu J-H, Guo C-S, Li X-H, Yang W-CJO. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of survival of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. 2017;8(28):46414.
43. Marchioni M, Cindolo L, Autorino R, Primiceri G, Arcaniolo D, De Sio M, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic factor in patients affected by upper tract urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. 2017;15(3):343-9. e1.
44. Cassidy MR, Wolchok RE, Zheng J, Panageas KS, Wolchok JD, Coit D, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is associated with outcome during ipilimumab treatment. 2017;18:56-61.
45. Finon A, Zaragoza J, Maillard H, Beneton N, Bens G, Samimi M, et al. A high neutrophil to lymphocyte ratio prior to BRAF inhibitor treatment is a predictor of poor progression-free survival in patients with metastatic melanoma. 2018;28:38-43.
46. Rosner S, Kwong E, Shoushtari AN, Friedman CF, Betof AS, Brady MS, et al. Peripheral blood clinical laboratory variables associated with outcomes following combination nivolumab and ipilimumab immunotherapy in melanoma. 2018;7(3):690-7.
47. Ding Y, Zhang S, Qiao JJM. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma: Evidence from a PRISMA-compliant meta-analysis. 2018;97(30).
48. Zhan H, Ma J-Y, Jian Q-CJCCA. Prognostic significance of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma patients: A meta-analysis. 2018.
49. Ma J, Kuzman J, Ray A, Lawson BO, Khong B, Xuan S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio (NLR) as a predictor for recurrence in patients with stage III melanoma. 2018;8(1):4044.
50. Lino-Silva LS, Salcedo-Hernández RA, García-Pérez L, Meneses-García A, Zepeda-Najar CJMr. Basal neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with overall survival in melanoma. 2017;27(2):140-4.
51. Khoja L, Atenafu EG, Templeton A, Qye Y, Chappell MA, Saibil S, et al. The full blood count as a biomarker of outcome and toxicity in ipilimumab-treated cutaneous metastatic melanoma. 2016;5(10):2792-9.
52. Nakamura Y, Tanaka R, Maruyama H, Ishitsuka Y, Okiyama N, Watanabe R, et al. Correlation between blood cell count and outcome of melanoma patients treated with anti-PD-1 antibodies. 2019;49(5):431-7.
53. Hemadri A, Lin H, Lin Y, Rose A, Sander C, Najjar Y, et al. Association of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) with response and survival in advanced melanoma (MEL) receiving PD-1 inhibitors. American Society of Clinical Oncology; 2019.
54. Davis JL, Langan RC, Panageas KS, Zheng J, Postow MA, Brady MS, et al. Elevated blood neutrophil-to-lymphocyte ratio: a readily available biomarker associated with death due to disease in high risk nonmetastatic melanoma. 2017;24(7):1989-96.
55. Bayoglu IV, Kurtel G, Alacacioglu A, Varim C, Yildiz I, Kucukzeybek Y, et al. Can basal neutrophil/lymphocytes ratio predict clinical outcome of melanoma patients? : American Society of Clinical Oncology; 2015.
56. Grözinger G, Mann S, Mehra T, Klumpp B, Grosse U, Nikolaou K, et al. Metastatic patterns and metastatic sites in mucosal melanoma: a retrospective study. 2016;26(6):1826-34.
57. Balch CM, Soong S-j, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, Temple WJ, et al. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). 2000;7(2):87-97.
58. Capone M, Giannarelli D, Mallardo D, Madonna G, Festino L, Grimaldi AM, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR could predict overall survival in patients with advanced melanoma treated with nivolumab. Journal for immunotherapy of cancer. 2018;6(1):74.
59. Mays MP, Martin RC, Burton A, Ginter B, Edwards MJ, Reintgen DS, et al. Should all patients with melanoma between 1 and 2 mm Breslow thickness undergo sentinel lymph node biopsy? 2010;116(6):1535-44.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan tarafından onaylanmıştır (Karar no: 14, Tarih: 21.11.2017).

Onam: Bu çalışma için katılımcılardan sözlü onam alınmıştır.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Fikir/kavram: L.D YSK Tasarım: YSK Veri Toplama: YSK, LD, BY, MD. Veri İşleme: YSK, LD, MD, BY. Analiz/Yorum: LD, YSK, BY, MD. Literatür taraması: YSK, LD, Yazma: YSK, LD.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Research Article / Araştırma Makalesi

Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) and Systemic Immune-Inflammation Index (SII) to Show Thrombus Localization in Patients with Acute Pulmonary Embolism
Akut Pulmoner Embolili Hastalarda Trombüs Lokalizasyonunu Göstermede Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeks ve Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeks

Günay Yıldız, Fatih Selvi, Cihan Bedel, Ökkeş Zortuk, Yavuz Fatih Yavuz

Antalya Training and Research Hospital, Health Science University, Department of Emergency Medicine, Antalya, Türkiye

Abstract: Pulmonary embolism (PE) is a critical disease associated with mortality. Considerable markers related to this disease associated with inflammation have been used to catch thrombus localization. In this study, we wanted to examine the association between the Systemic inflammatory response index (SIRI), Systemic immune-inflammation index (SII) and thrombus localization in patients with PE. Our study consisted of patients diagnosed with PE between January 2020- June 2022. Laboratory parameters of patients diagnosed with PE, especially thrombus localization, thrombus location, SII, and SIRI, were recorded and compared with thrombus localization. One hundred patient with PE who met the inclusion criteria was incorporated in our study. When we grouped the patients according to PE localization, the thrombus was in the main pulmonary vein in 18%, in the lobar region in 51%, and in the distal pulmonary vein in 31% of the patients. In addition, mean SIRI and SII levels were encountered to be higher in patients with main pulmonary localization compared to those with thrombus in both lobar and segmental branches. SIRI has 78% sensitivity, and 72% specificity at the optimum cut-off value; in Level II, it detects thrombus with main pulmonary involvement with 66.7% sensitivity and 79.3% specificity. In patients with PE, high SII and SIRI values can be practical markers in predicting proximal thrombus.

Keywords: Pulmonary Embolism, Inflammation, Thrombosis

Özet: Pulmoner emboli (PE) mortalite ile de ilişkili önemli bir hastalıktır. İnflamasyon ile ilişkili olan bu hastalıkla ilgili birçok marker trombüs lokalizasyonu saptamak için kullanılmıştır. Biz bu çalışmada Systemic inflammatory response index (SIRI) ve Systemic immune-inflammation index (SII) ile PE li hastalardaki trombüs lokalizasyonu arasındaki ilişkiyi incelemek istedik. Çalışmamız Ocak 2020- Haziran 2022 yılları aranda PE tanısı alan hastalardan oluşmaktaydı. PE tanısı alan hastalar trombüs lokalizasyonu, trombüs yerleşkesi, SII ve SIRI başta olmak üzere labaratuvar parametreleri kaydedilmiş ve trombüs lokalizasyonu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmamıza dahil edilme kriterlerini sağlayan 100 PE li hasta katılmıştır. Hastalarının PE lokalizasyonuna göre grupladığımızda trombüs %18 inde ana pulmoner, %51 hastada lobar bölgede iken, %31 inde ise distal pulmoner damardaydı. Ayrıca ortalama SIRI ve SII düzeyleri ana pulmoner lokalizasyonu olanlarda hem lobar hem de segmental dallarda trombüsü olanlara göre yüksek saptanmıştır. Optimum cut off değerinde SIRI %78 sensitivite, %72 spesifite; SII da %66.7 sensitivite, %79.3 spesifite ile ana pulmoner tutulumu olan trombüsü saptamaktadır. PE li hastalarda yüksek SII ve SIRI değerleri ile proksimal yerleşimli trombüsü tahmin etmede yararlı bir belirteç olabilir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner Emboli, İnflamatuvar, Tromboz

ORCID ID of the authors: CB [0000-0002-3823-2929](https://orcid.org/0000-0002-3823-2929), GY. [0000-0002-2722-0674](https://orcid.org/0000-0002-2722-0674), FS. [0000-0002-9701-9714](https://orcid.org/0000-0002-9701-9714), ÖZ. [0000-0002-9701-9714](https://orcid.org/0000-0002-9701-9714), YY. [0000-0002-9234-6222](https://orcid.org/0000-0002-9234-6222)

Received 03.04.2023

Accepted .21.07.2023

Online published .24.07.2023

Correspondence: Cihan BEDEL- Department of Emergency Medicine, Health Science University, Antalya Training and Research Hospital, Antalya, Türkiye e-mail: cihanbedel@hotmail.com

1. Introduction

Pulmonary embolism (PE) is an insidious disease that causes patients to present to the emergency department with classic symptoms such as shortness of breath and pleuritic chest pain and is one of the typical diagnoses (1). On the other hand, some patients may have diagnostic hardships due to presentations other than respiratory patterns such as syncope (2). Differences in the clinical presentation of PE, known to be among the diseases associated with mortality, may cause difficulties in the diagnostic process. It is known that echocardiographic examination, lower extremity venous Doppler ultrasonography, and computed tomography pulmonary angiography, which are imaging techniques that can be used for diagnostic purposes, will bring additional costs in inpatient evaluation (3). Although imaging methods are the gold standard, inexpensive and rapidly accessible methods are needed. For this reason, the interest in biomarkers has been increasing in recent years due to their simple and easy application. Some of these markers are d-dimer, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR), and lymphocyte monocyte ratio (LMR). However, the superiority of these markers over each other has not been documented (4,5).

Systemic inflammatory response index (SIRI) and Systemic immune-inflammation index (SII) have been the subject of research in the literature in recent years, with their easy applicability in many diseases, especially in the follow-up and treatment of malignancy patients (6,7). These markers, which can be obtained by the ratio of simple hemogram parameters to each other, are the subject of research in many diseases associated with inflammation (8). The relationship between SIRI and SII parameters in PE patients has been fully elucidated. Therefore, in this study, we evaluated the association of thrombus with SIRI and SII in patients with PE and explored the relationship between thrombus localization.

2. Materials and Methods

Our study consists of patients who were admitted to the chest diseases clinic from the emergency department with the diagnosis of PE between January 2020- June 2022. Our study is a single-center, retrospective study and all procedures were performed by following standard procedures following the Declaration of Helsinki. Approval for the study was granted by the Clinical Research Ethics Committee Antalya Training and Research Hospital (Date: January 16.02. 2023, Decision No: 3/22). The diagnosis of PE in the patients included in the study was made by multi-detector computed tomography (CT) pulmonary angiography scanning, and patients aged 18 years and older with a diagnosis of PE were included in the study. Pregnant women, those who use anticoagulant, steroid, or immunosuppressive drugs that may affect similar tests, those with chronic kidney or hematological disease, those with acute or chronic infections, patients aged <18 years, and patients with missing data were excluded from the investigation.

According to the thrombus localization of the patients diagnosed with PE, right, left, and bilateral localization of the thrombus was recorded. The thrombus is grouped as main PE if it is in the main pulmonary vessel, as lobar PE if it is in the lobar branch, and as distal PE if it is in segmental vessels. Demographic data and laboratory parameters of the patients were recorded from the files in the hospital data processing system. Among the hemogram parameters, white blood cell count, hemoglobin, neutrophil count, lymphocyte count, and platelet count were recorded. Calculated and recorded using the SIRI $\text{Neutrophil} \times \text{Platelet} / \text{Lymphocyte}$ formula. $\text{Neutrophil} \times \text{Monocyte} / \text{Lymphocyte}$ formula was used for SII formulation. The relationship between laboratory parameters and PE localization was investigated.

Statistical analysis

Statistical analysis of our study was done with SPSS 25.0. and p-value <0.05 was considered statistically significant. Probability analysis of our data was performed using the

Kolmogorov-Smirnov test, and the data were shown as percentage, mean, and standard deviation (SD) values. In the analysis between thrombus localization groups, comparisons between independent groups were used, the Mann-Whitney U test was used, and the chi-square test was used to evaluate numerical and categorical variables that did not show normal distribution. The optimum cut-off values of SIRI and SII values were calculated with the Receiver Operating Characteristic (ROC).

3. Results

One hundred patient with PE who met the inclusion criteria was included in our study. Fifty three(53%) of these patients were female patients. The median age of the patients was 68.5 years. When we grouped the study patients according to PE localization, the thrombus was classified as main pulmonary in 18 (18%) patients, in the lobar region in 51 (51%) patients, and the distal pulmonary vessel in 31 (31) patients. The in-hospital mortality rate was 13%. The general demographic data of the patients are given in Table 1.

In computed tomography pulmonary angiogram (CTPA) , which is used to detect thrombus in PE patients, the mean age of the patients according to the thrombus localization was found to be significantly lower in patients with thrombus in the main pulmonary region than in the lobar region (58.55±18.39 vs. 68.71±16.16, p:0.044). There was no significant difference between patients and localization region for genders. Those with right-sided thrombus localization were found to be significantly lower in the

main pulmonary vein branch compared to the lobar and segmental branches (p=0.002; p=0.041, respectively). The mean SIRI values of the patients were found to be significantly higher in those with main pulmonary localization compared to the lobar region (6.74±4.91 vs. 3.53±2.66; p<0.001). In addition, mean SIRI values were found to be higher in patients with main pulmonary localization than those with distal thrombus (6.74±4.91 vs. 2.13±1.16; p<0.001). It was found to be significantly higher in those with localization in the lobar region compared to the distal region (3.53±2.66 vs. 2.13±1.16; p=0.002). The mean SII values of the patients were found to be significantly higher in those with main pulmonary localization compared to the lobar region (2700.51±1651.81vs. 1335.73±1012.16; p<0.001). In addition, mean SII values were found to be higher in patients with main pulmonary localization than those with distal thrombus (2700.51±1651.81 vs. 1196.31±820.63; p<0.001). It was found to be significantly higher in those with localization in the lobar region compared to the distal region (1335.73±1012.16vs. 1196.31±820.63; p<0.001). Demographic and laboratory parameters data of patients according to thrombus localization are given in Table 2.

AUC values of the variables including SIRI and SII values were discovered significant in the ROC analysis. For the optimum cut-off value of 1538.44, SIRI detects thrombus with main pulmonary involvement with 78% sensitivity and 72% specificity. For the optimum cut-off value of 4.12, it notices a thrombus with main pulmonary involvement with 66.7% sensitivity and 79.3% specificity in SII (Table 3, Figure 1).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients

<i>Demographic features</i>	
Female/male (% female)	53/47 (53)
Median age (years)	68.5 (26.5)
Age over 65 years n(%)	57 (57)
<i>Localization of thrombus</i>	
Main pulmonary arteries, n (%)	18 (18)
Lobar arteries , n (%)	51 (51)
Segmental and subsegmental arteries , n (%)	31 (31)
In-hospital mortality, n (%)	13 (13)

Table 2. Distribution of the characteristics of pulmonary embolism patients according to thrombus localization

Parameter	Main PA (n=18)	Lobar PA (n=51)	Distal PA (n=31)	p1	p2	p3
Age (years)	58.55±18.39	68.71±16.16	62.48±20.79	0.044	NS	NS
Gender (female / male)	11/7	28/23	14/17	NS	NS	NS
Location of thrombus, n (%)						
Right PA	1 (5.6)	27 (52.9)	15(48.3)	0.002	0.041	NS
Left PA	2 (11.1)	6(11.8)	9(29.2)	NS	NS	NS
Bilateral PA	15 (83.3)	18(35.3)	7(22.5)	NS	NS	NS
White blood cell (×10 ³ /mm ³)	10.31±4.22	12.01±6.28	10.38±4.78	NS	NS	NS
Neutrophils (×10 ³ /mm ³)	7.91±4.22	9.41±4.78	8.01±2.54	NS	NS	NS
Platelets(×10 ³ /mm ³)	234.33±56.46	257.84±99.71	244.54±119.88	NS	NS	NS
C-reactive protein	99.11±23.02	96.37±12.51	89.87±14.16	NS	NS	NS
SIRI	6.74±4.91	3.53±2.66	2.13±1.16	<0.001	<0.001	0.002
SII	2700.51±1651.81	1335.73±1012.16	1196.31±820.63	<0.001	<0.001	<0.001

NS: non-specific;SIRI: Systemic inflammatory response index; SII: Systemic immune-inflammation index , PA: Pulmonary artery

p1=comparison between main PA group and Lobar PA group

p2=comparison between main PA group and Distal PA group

p3=comparison between Lobar PA group and Distal PA group

Table 3. Diagnostic accuracy of parameters for predicting the presence of main pulmonary arteries thrombus

	AUC	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	95% CI	p Value
SIRI	0.843	1538.44	78	72	0.713 to 0.917	<0.001
SII	0.815	4.12	66.7	79.3	0.760 to 0.926	<0.001

SIRI: Systemic inflammatory response index; SII Systemic immune-inflammation index, AUC: Area under the curve

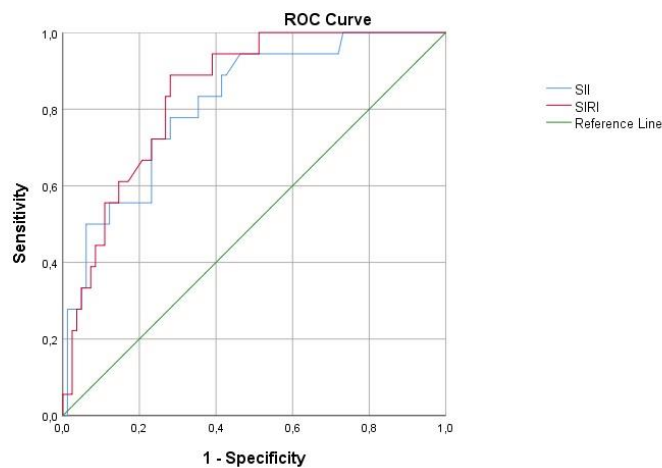


Figure 1. The receiver operating characteristic (ROC) curves of systemic immune-inflammation index (SII) and Systemic inflammatory response index (SIRI) in predicting main pulmonary arteries thrombus in pulmonary embolism patients

4. Discussion

In recent years, the role of biomarkers reflecting inflammation and inflammatory conditions in many atherothrombotic diseases, especially cardiovascular diseases, has been investigated. Conditions such as hypoxia or trauma have been shown to trigger conditions such as inflammation and pulmonary endothelial dysfunction. Many markers, both diagnostic and prognostic, have therefore been used for patients with PE (4-9). In this study, we showed that there is a significant relationship between high SIRI and SII levels and thrombus localization.

The role of inflammation in the pathophysiology of acute PE has been shown in many studies. Studies have demonstrated the role of many inflammatory markers in the course of the disease (9). Although many inflammation markers are affected in both mortality and diagnostic processes, there are very few studies in the literature regarding the marker showing thrombus localization in patients with PE (10). Since it is a life-threatening disease, early detection of thrombus that may occur in the main branches with non-invasive easily accessible markers will accelerate the diagnosis and treatment processes (11). Studies have shown the relationship between inflammatory markers such as d-dimer and NLR and thrombus localization (4,12). However, the relationship between SIRI or SII and thrombus in patients with PE has not been demonstrated in the literature. Based on the data in our study, the relationship between SIRI and SII and thrombus localization has been demonstrated. Significantly higher SII and SIRI values were found in thrombi in the main pulmonary vessels than in those with thrombi in more distal branches. For the optimum cut-off value of 1538.44, SIRI with 78% sensitivity and 72% specificity; detects thrombus with main pulmonary involvement with 66.7% sensitivity and 79.3% specificity in SII for the optimum cut-off value of 4.12. Our study showed that SIRI and SII can predict PE in the proximal region in patients with PE. Therefore, in patients with high SIRI and SII values, a relationship with thrombus in the main branches has been shown.

SIRI and SII have been used in many diseases in recent years, both for diagnostic and prognostic processes (7). They are the main inflammation-based parameters and have entered the medical literature systematically as biomarkers, especially for cardiovascular, gastrointestinal system, and pulmonary diseases (6-8,13). In one study, increased SII values were associated with an increased risk of postoperative recurrence of AF and is a parameter that can be used to independently predict late recurrence of AF after mitral valve surgery (14). Ocal et al. reported that it may be a better predictor of mortality compared to traditional risk factors in coronary artery patients who underwent SII coronary angiography (15). Kudlinsk et al. in a study conducted by patients with COVID-19, it was shown that it may be an independent risk factor in the prognostic process of the disease (16). In a study by Chen et al., SII was reported as a more powerful parameter to predict survival outcomes in patients with colorectal cancer, and its usefulness was demonstrated in patients with high-risk malignancies (17). In our study, it was observed that there was a significant correlation between the high SII values of the patients and the thrombus in the proximal region.

SIRI, another inflammatory marker, is similarly a useful prognostic and diagnostic marker and is useful in many studies (6-8). Chao et al. showed that SIRI can be an objective and reliable marker for the survival of patients with cervical cancer after radical surgery (18). Cakmak et al. reported its usefulness in complications in patients with cholecystitis (19). In a similar study, it was shown that it may be a marker of complication in patients with acute appendicitis (6). In our study, we found a significant relationship between high SII values and proximal PE.

The first of the limitations of our study is that it is retrospective and single-centered. More prospective studies on the patient population are needed to better analyze the data. Since SIRI and SII are inflammatory markers, we think that comparing patients with intermittent follow-up results will give more accurate

results. Another limitation is that we cannot compare it with other inflammation markers. In addition, the inclusion of many scoring systems and patient clinical findings in the study may have affected the results of our study.

REFERENCES

1. Freund Y, Cohen-Aubart F, Bloom B. Acute Pulmonary Embolism: A Review. *Jama*. 2022;328:1336-45.
2. Korkut M, Bedel C, Erman K, Yüksel S. Incidental findings of computed tomography angiography in patients suspected to pulmonary embolism; a brief report. *Arch Acad Emerg Med*. 2019;7:e60.
3. Van Maanen R, Trinks-Roerdink EM, Rutten FH, Geersing GJ. A systematic review and meta-analysis of diagnostic delay in pulmonary embolism. *Eur J Gen Pract*. 2022;28:165-72.
4. Bedel C, Korkut M, Armağan HH. Can NLR, PLR and LMR be used as prognostic indicators in patients with pulmonary embolism? A commentary. *Biomolecules and Biomedicine*. 2021;21:501.
5. Köse N, Yıldırım T, Akın F, Yıldırım SE, Altun İ. Prognostic role of NLR, PLR, and LMR in patients with pulmonary embolism. *Bosn J Basic Med Sci*. 2020;20:248-253.
6. Yildiz G, Selvi F, Bedel C, Zortuk Ö. Systemic inflammation response index and systemic immune-inflammation index for predicting complications of acute appendicitis: A retrospective study. *J Acute Dis*. 2023;12:23-28.
7. Dzedzic EA, Gaşior JS, Tuzimek A, et al. Investigation of the associations of novel inflammatory biomarkers—Systemic Inflammatory Index (SII) and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI)—With the severity of coronary artery disease and acute coronary syndrome occurrence. *Int J Mol Sci*. 2022;23:9553.
8. Wang RH, Wen WX, Jiang ZP, et al. The clinical value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), systemic immune-inflammation index (SII), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the occurrence and severity of pneumonia in patients with intracerebral hemorrhage. *Front Immunol*. 2023;14:570.
9. Efras O, Beit Halevi T, Meisel E, et al. The prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients hospitalized with acute pulmonary embolism. *J Clin Med*. 2021;10:4058.
10. Boyuk F. The predictor potential role of the glucose to potassium ratio in the diagnostic differentiation of massive and non-massive pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:10760296221076146.
11. Patel P, Patel P, Bhatt M, et al. Systematic review and meta-analysis of test accuracy for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020;4:4296-311.
12. Ordieres-Ortega L, Demelo-Rodríguez P, Galeano-Valle F, et al. Predictive value of D-dimer testing for the diagnosis of venous thrombosis in unusual locations: a systematic review. *Thromb Res*. 2020;189:5-12.
13. Ertan K, Kara B, Disci SI, Vatansev H, Koksall Y. The Importance of Systemic Inflammatory Response Index, Systemic Immune-Inflammation Index, and Hemoglobin-Albumin-Lymphocytes-Platelets (HALP) Score in Children with Cancer. *Iran J Pediatr*. 2021;31(6): :e118121.
14. Luo Y, Zhang J, Liu T, Yin Z, Jin Y, Han J, Guo Z, Wang H. The systemic-immune-inflammation index predicts the recurrence of atrial fibrillation after cryomaze concomitant with mitral valve surgery. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22:1-6.
15. Öcal L, Keskin M, Cerşit S, et al. Systemic immune-inflammation index predicts in-hospital and long-term outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2022;33:251-60.
16. Kudlinski B, Zgoła D, Stolińska M, et al. Systemic inflammatory predictors of in-hospital mortality in COVID-19 patients: a retrospective study. *Diagnostics*. 2022;12:859.
17. Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2017;23:6261-6272.
18. Chao B, Ju X, Zhang L, Xu X, Zhao Y. A novel prognostic marker systemic inflammation response index (SIRI) for operable cervical cancer patients. *Front Oncol*. 2020;10:766.
19. Cakcak İE, Kula O. Predictive evaluation of SIRI, SII, PNI, and GPS in cholecystostomy application in patients with acute cholecystitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2022;28:940-946.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan tarafından onaylanmıştır (Karar no: 3/2, Tarih: 16.02.2023).

Onam: Bu çalışma için katılımcılardan sözlü onam alınmıştır.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Fikir/kavram: GY, FS, CB
Tasarım: FS, CB, ÖZ,YFY Veri Toplama: CB, ÖZ,YFY
Veri İşleme: CB,FS, ÖZ Analiz/Yorum: CB,FS, ÖZ
Literatür taraması: GY,CB,FS, ÖZ Yazma: GY,CB,FS, ÖZ
Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Research Article / Araştırma Makalesi

Determination of Gender By Machine Learning Algorithms, Through Using
Craniocervical Junction Parameters and Dimensions of the Cervical Spinal Canal
Kraniyoservikal Bileşke Parametreleri ve Servikal Spinal Kanal Boyutları Kullanılarak Makine
Öğrenimi Algoritmaları ile Cinsiyetin Belirlenmesi

¹Gamze Taşkın Şenol, ¹İbrahim Kürtül, ¹Abdullah Ray, ¹Gülçin Ahmetoğlu, ²Yusuf Seçgin, ³Züla Öner

¹ Bolu Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Bolu, Türkiye,

² Karabük University, Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Karabük, Türkiye

³ İzmir Bakırçay University, Faculty of Medicine, Department of Anatomy, İzmir, Türkiye

Abstract: Gender determination is the first step for biological identification. With the widespread use of machine learning algorithms (MLA) for diagnosis, the significance of applying them also in gender determination studies has become apparent. This study has therefore aimed at determining gender from the parameters obtained out of magnetic resonance images (MRI) of the craniocervical junction and cervical-spinal canal by using MLA. MRI of the craniocervical junction and cervical-spinal canal of 110 men and 110 women were included in this study. The 15 parameters were tested with Decision Tree (DT), Random Forest (RF), Logistic Regression (LR), Linear Discriminant Analysis (LDA), Quadratic Discriminant Analysis (QDA) algorithms. Accuracy (Acc), Specificity (Spe), Sensitivity (Sen), F1 score (F1), Matthews-correlation coefficient (Mcc) values were used as performance criteria. The Acc, Spe, Sen, F1, and Mcc were found to be 1.00 in the LR, LDA, QDA and RF algorithms. The ratios of the Acc, Spe, Sen, and F1 were 0.98, and of the Mcc was 0.96 in the DT algorithm. It was found that the ratio between the SHAP analyzer of the RF algorithm and the belt of the ratio between the arch of the atlas and the anterior-posterior distance of the dens (R3) parameter had a higher contribution to the estimation of gender compared to other parameters. It was concluded that the LDA, QDA, LR, DT and RF algorithms applied to the parameters acquired from the MRI of the craniocervical junction and cervical-spinal canal, could determine the gender with very high accuracy.

Keywords: Craniocervical Junction; Cervical Spinal Canal; Magnetic Resonance Imaging; Sex Determination; Machine Learning Algorithms

Özet: Cinsiyet belirleme, biyolojik tanımlama için ilk adımdır. Makine öğrenmesi algoritmalarının (MLA) teşhis için yaygın olarak kullanılmasıyla birlikte, cinsiyet belirleme çalışmalarında da uygulanmasının önemi ortaya çıkmıştır. Bu nedenle bu çalışmada, MLA kullanılarak kraniyo-servikal bileşke ve servikal-spinal kanalı manyetik rezonans görüntülerinden (MRG) elde edilen parametrelerden cinsiyetin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmaya 110 erkek ve 110 kadının kraniyoservikal bileşke ve servikal-spinal kanal MR görüntüleri dahil edildi. 15 parametre Karar Ağacı (DT), Rastgele Orman (RF), Lojistik Regresyon (LR), Doğrusal Diskriminant Analizi (LDA), Kuadratik Diskriminant Analizi (QDA) algoritmaları ile test edilmiştir. Performans kriterleri olarak Doğruluk (Acc), Özgüllük (Spe), Duyarlılık (Sen), F1 skoru (F1), Matthews-korelasyon katsayısı (Mcc) değerleri kullanılmıştır. Sonuçlar: Acc, Spe, Sen, F1 ve Mcc değerleri LR, LDA, QDA ve RF algoritmalarında 1.00 olarak bulunmuştur. DT algoritmasında Acc, Spe, Sen ve F1 oranları 0.98, Mcc oranı ise 0.96 olarak bulunmuştur. RF algoritmasının SHAP analizörü ile atlasın kavisi ile densin ön-arka mesafesi arasındaki oranın kemeri (R3) parametresinin cinsiyet tahminine katkısının diğer parametrelere kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Kraniyoservikal bileşke ve servikal-spinal kanal MRG'sinden elde edilen parametrelere uygulanan LDA, QDA, LR, DT ve RF algoritmalarının cinsiyeti çok yüksek doğrulukla belirleyebildiği sonucuna varılmıştır. **Anahtar Kelimeler:** Kraniyoservikal Bileşke, Servikal Spinal Kanal, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Cinsiyet Tayini, Makine Öğrenim Algoritması

ORCID ID of the authors: GTŞ. [0000-0001-5587-1055](https://orcid.org/0000-0001-5587-1055), İK. [0000-0002-9218-6468](https://orcid.org/0000-0002-9218-6468), AR. [0000-0002-8124-6402](https://orcid.org/0000-0002-8124-6402), GA. [0000-0002-0417-1806](https://orcid.org/0000-0002-0417-1806), YS. [0000-0002-0118-6711](https://orcid.org/0000-0002-0118-6711), YÖ. [0000-0003-0459-1015](https://orcid.org/0000-0003-0459-1015)

Received 02.05.2023

Accepted .21.07.2023

Online published 24.07.2023

Correspondence: Gülçin AHMETOĞLU-- Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Bolu Abant İzzet Baysal University, Bolu, Türkiye
e-mail: g.ahmetoglu00@gmail.com

Taskın Senol G, Kurtul I, Ray A, Ahmetoglu G, Secgin Y, Oner Z. Determination of Gender By Machine Learning Algorithms, Through Using Craniocervical Junction Parameters and Dimensions of the Cervical Spinal Canal, Osmangazi Journal of Medicine, 2023;45(5): 672-677 Doi: 10.20515/otd.1291030

1. Introduction

Identity is estimated and determined in general by using certain peculiarities including body weight and height, and gender (1). Gender determination, surely the first step of the identification, has long been performed by several classic methods using different anatomical components. In extraordinary situations like natural disasters, contemporary methods for gender determination have become extremely essential since no proper anatomical parts can occasionally be obtained at certain circumstance. Even though DNA analyses seem to be the most reliable contemporary method -indeed it is since it requires professionals, advance laboratories, and high costs, new suitable methods are in need. Bones such as cranium, pelvis, and long bones have amply been used in gender determination since they display the highest dimorphism (2–6). Discriminant analysis has also been used previously for the gender determination (7). As mentioned above, processes of the gender determination have differed profoundly with the use of technology, and lower cost, less laboratory work and fast results have become important. MLA, an artificial intelligence technology, have recently been used most frequently in research on the gender determination particularly those on cranium. This is mostly due to a massive data increase in visualization technology on health sciences. Higher accuracy rate has led the researchers to focus on MLA, resulting in a broad and new era in gender determination. Craniocervical junction, the most moveable component of the body, attaching the cranium to the trunk (8). With its complex anatomy and structural balance, it protects the spinal cord, and it should be considered, both anatomically and radiologically, as a unity which differs from the cranium or cervical vertebrae alone (9). Anomalies or pathologies in this junction affects the flow of the CSF and venous circulation, deteriorating the drainage. Studies have measured several parameters of the craniocervical junction and cervical spinal canal and their variations (8,10–13). Upon taking into consideration of the importance of this region, this research has focused on the

gender determination using the various parameters of the craniocervical junction and cervical spinal canal, via MLA. The MRI technique applied in this study is of valuable in evaluating both the soft and bony peculiarities of the cervical canal, as mentioned in the literature (12). In the study, Linear discriminant analysis (LDA), Quadratic discriminant analysis (QDA), Logistic regression (LR), Decision tree (DT), and Random Forest (RF) algorithms, all being classification algorithms of the controlled learning, have been performed. Linear discriminant analysis makes relatively simple and effective classification even at very complex situations. Quadratic discriminant analysis is effective particularly where covariant and variant levels are not homogenous. Logistic regression is used for the double classification. Tree algorithms can be applied to both classification and regression models.

2. Materials and Methods

2.1. Population Sample and Protocol for the Magnetic Resonance Imaging (MRI)

The study has ethically been approved by the Clinical Research Ethics Committee (Date: 26.04.2022, Decision No: 2022/110). The image set used in the study has randomly been retrospectively selected MRI images of 220 individuals (110 male, 110 female) with the age of 18-65. All procedures were carried out in accordance with the ethical rules and the principles of the Declaration of Helsinki. Exclusion criteria was the presence of any pathology or chirurgic procedure at craniocervical intersection. MRI images have been obtained from the 1.5 T Signa Explorer MRI Scanner (GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA) at the Department of Radiology, Faculty of Medicine, Bolu Abant İzzet Baysal University. MRI images of T2 segmentation were examined while taking measurements.

2.2 Image Processing

The images obtained as DICOM format were transferred to Radiant DICOM Viewer program (Version 2021.2). All measurements were performed at actual 100% magnification. The lengths of the following parameters were measured; dens height (DH), anterior-posterior distance of the dens (APDD), anterior-superior distance of the dens (ASDD), length of the apical ligament of the dens (LALD), sagittal diameter of the foramen magnum (SDFM), the length of the total cervical vertebra (TCVL), length of the retropharyngeal space (LRS), anterior-posterior diameter of the spinal canal (APCSD), anterior-posterior diameter of the spinal cord (APSCD), anterior-posterior distance between of the arches of the atlas (DBAA), and the sagittal diameter of the body of C3 (C3SD) (Figure 1).

The dens angle (DA) was also measured in the study (Figure 2).

In the study, Torg Pavlov ratio (R1), the ratio between the sagittal diameter of the vertebral canal and the anterior-posterior distance of the dens (R2), the ratio between the arch of the atlas and the anterior-posterior distance of the dens (R3) were calculated. The formula for the ratios were displayed in Equation 1.

$$R1 = \frac{APCSD}{C3SD}, R2 = \frac{APCSD}{APDD}, R3 = \frac{DBAA}{APDD}$$

Equation 1. Formalization of the ratios

2.3. Machine Learning Algorithms (MLA)

For the ML modelling, Python program (version 3.7.1) and scikit-learn (version 0.20.0) were used, using a computer (i7, 8 Gb Hp-Folio 1040). Linear Discriminant Analysis (LDA), Quadratic Discriminant Analysis (QDA), Logistic Regression (LR), Decision Tree (DT), and Random Forest (RF) algorithms were chosen for the modelling.

2.4. Performance Criteria

Accuracy (Acc), Specificity (Spe), Sensitivity (Sen), F1 score (F1), and the level of Matthews correlation coefficient (Mcc) were specified as the performance criteria (Equation 2).

$$Acc = \frac{TP}{TP+FN+FP+TN}$$

$$Sen = \frac{TP}{TP+FN}$$

$$Spe = \frac{TN}{TN+FP}$$

$$Mcc = \frac{TP \times TN - FP \times FN}{\sqrt{(TP+FP) \times (TP+FN) \times (TN+FP) \times (TN+FN)}}$$

$$F1 = 2 \frac{Specificity \times Sensitivity}{Specificity + Sensitivity}$$

Equation 2. Formalization of the performance criteria (TP: True positive, FP: False positive, TN: True negative, FN; False negative).

2.5. Statistical Analyses

Median, min. & max. values of the data were acquired, and Anderson Darling test was applied for the suitability of the data to normal distribution. Mann-Whitney U test was used for the comparison of nonparametric data in terms of the gender. Minitab 17 and Python programs were used for the statistical analyses, and $p \leq 0.05$ was accepted as the significance value.

3. Results

The median value of the male and female ages were 40 and 38, respectively. Statically significant results were determined with regard to gender on the parameters of DH, APDD, ASDD, LALD, TCVL, APCSD, C3SD, DBAA, R1, R2, and R3. The values of TCVL, DH, ASDD, LALD were significantly higher in males, and those of APDD, APCSD, C3SD, R1, and R3 in females ($p < 0.05$, Table 1, Table 2).

Acc Spe, Sen, F1 and Mcc performance criteria ratios were found to be 1.00 in LR, LDA, QDA and RF algorithms. While the ratios of Acc, Spe, Sen and F1 criteria were all 0.98 in the DT algorithm, the ratio of Mcc criteria was found to be 0.96. The performance criteria of the algorithms are shown in Table 3.

Confusion matrix tables obtained by algorithms were shown in Figure 3. In the algorithms possessing the highest Acc ratio,

all the genders of the 21 males and 23 females in the test set were determined correctly.

SHAP analyzer model of the RF algorithm was used to evaluate the effect of the parameters to the results, and R3 parameter was found to contribute at highest degree, as displayed in Figure 4.

4. Discussion

There has been ample research in the literature on the gender determination, using very commonly the cranium, pelvis, and long bones with high accuracy ratio (2–5,14). A gender study done on the cranial skeleton, using MLA from CT images, has determined the Acc ratios as 88% by LDA and 83% by QDA models (6). Likewise, another research has used pelvis CT images, finding the Acc ratios as 91-93% by DT model (15). Another gender determination study performed on the femoral bone of the Portugal population has found the Acc ratio as 84-91%, using RF algorithms (16). Indeed, in our study, gender determination ratio of the Acc has been revealed as 100% using same algorithms, which seems to be very convenient result on the gender determination studies. We have also found the Acc ratio 98%, measured by DT model in our study. Recent studies have concentrated particularly on the specified and detail parameters of different anatomical components which have not been in question previously (17–19). This study has accordingly focused on the gender determination using the parameters obtained by MR imaging of the craniocervical intersections and cervical spinal canal, applying MLA. The results of the DH, APDD, ASDD, LALD, TCVL, APSCD, C3SD, DBAA, R1, R2, and R3 have been found to be significantly different as the gender concerned ($p \leq 0.05$), as depicted in the Table 1. After the DT algorithm, the results of Acc 0.98, Spe 0.98, Sen 0.98, F1 0.98, and Mcc 0.96, have been found upon the trial of ML. The other performance criteria after the LR algorithm have been determined as 1.00. Consequently, upon applying confusion matrix, the accuracy of gender determination was 100% in the images of 21 males and 23 females used in this study. Gender determination is a method

defining and analyzing the differences of the various anatomical components between male and female, based on the analysis of sexual dimorphism (21). The important parameters for the description of biological profile of an unidentified person are age, body length, ancestry, and gender. Hence, the parameters of the age and length of the body are particularly considered as the first step to make a biological profile for the gender determination since their determination is relatively easy (3,14,21–23). Gender determination has historically been improved by the use of various procedures such as metric methods, morphological observations and/or molecular analyses (24–27). It has become critically essential for analyses various areas including paleodemography, anthropology, radiology, and basic sciences such as anatomy and forensic medicine. In this study, MLA have been applied through the MRI technique, which is relatively faster, reliable, and costing less. The results have also shown that the accuracy of it is very high as compared to the other techniques, just as displayed in Table 3. As the literature reports on the gender determination are summarized, a study has performed progressive discriminant functional analysis on the BT images of 224 atypic axis bones, with the Acc ratio of 92.6% (28). Likewise, another gender determination study done on the C7, T1, T11, and T12 vertebrates of European whites living in South Africa and black people from North Africa, has found this ratio as 89% and 85%, respectively (18). Another further research on gender determination performed in London has compared two different discriminant analysis method applying to C2, calculating the Acc ratios as 76.99% and 83.3% (17). Similarly, Acc ratios of 86.7% in trial and 89.7% in education tests, have been determined in a gender determination research on Portugal population, using LR model in C2 (30). Finally, a study has conducted on 70 BT (35 women and 35 men) images the C2 and C7 from Iranian population, finding these values as 81.4% and 78.6%, respectively (30). In our study, the Acc ratio has been obtained as 100%, applying LR algorithms for the gender determination. Overall, literature possesses studies that have dealt with the

morphometrical analyses of the craniocervical and spinal canal parameters (10,11). Our study, on the other hand, is the first research, as to our knowledge, that has focused on the gender determination out of these parameters.

5. Conclusions

Consequently, identity determination is particularly essential out of the anatomical remnants acquired from the disasters like fire, flood, war, and deadly accidents. Upon the advanced technological developments, artificial intelligence studies have more frequently been employed on gender determination, resulting in the suggestion that it will be used as a vital assistant tool in medical area. Likewise, results of the studies

on gender determination just as the case in our study, relatively easy and without too much work load, are also very suitable means in confirming normal anatomical and pathological limits by specialist. Introducing these results in gender differentiation to the artificial intelligence formats will surely results in categorizing the gender data, thus yielding to faster and more appropriate diagnoses. After all, our research using MRI technologies for gender determination by MLA, have shown that it can be performed within a very short period of time with very high accuracy. We have obtained 100% Acc ratio by the LDA, QDA, DT, and RF algorithms, and 98% Acc ratio by the DT algorithm, which contributes profoundly to the future MLA studies.

REFERENCES

- Zeyfeoglu Y, Hancı İH. İnsanlarda Kimlik Tespiti. *Sted*. 2001;10(10):375–7.
- Durić M, Rakočević Z, Donić D. The reliability of sex determination of skeletons from forensic context in the Balkans. *Forensic Sci Int*. 2005;147(2-3 SPEC.ISS.):159–64.
- Kranioti EF, Apostol MA. Sexual dimorphism of the tibia in contemporary Greeks, Italians, and Spanish: forensic implications. *Int J Legal Med*. 2015;129(2):357–63.
- Tellioglu AM, Karakas S. Humerus'tan morfometrik yöntemlerle cinsiyet tayini. *FÜSağBilTıp Derg*. 2013;27(2):75–9.
- Tellioglu AM, Durum Y, Gök M, Karakas S, Polat AG, Karaman CZ. Suitability of foramen magnum measurements in sex determination and their clinical significance. *Folia Morphol*. 2018;77(1):99–104.
- Toy S, Secgin Y, Oner Z, Turan MK, Oner S, Senol D. A study on sex estimation by using machine learning algorithms with parameters obtained from computerized tomography images of the cranium. *Sci Rep* [Internet]. 2022;12(1):1–11.
- Güleç E, Sağır M, Özer İ. İnsan İskeletlerinde Foramen Magnum'dan Cinsiyet Tayini. *Ankara Üniversitesi Dil ve Tarih-Coğrafya Fakültesi Derg*. 2003;43(1):1–9.
- Seçme Özkaya Z, Aslan A. Kranioservikal Bileşke Travmalarında Tanı Yöntemleri. *Arşiv Kaynak Tarama Derg*. 2016;25(3):335–50.
- Offiah CE, Day E. The craniocervical junction: embryology, anatomy, biomechanics and imaging in blunt trauma. *Insights Imaging* [Internet]. 2017;8(1):29–47.
- Korkmaz M, Kilincer C. Derleme Türk Nöroşir Servikal Dar Kanalda Doğal Seyir ve İzlem Araçlarının Yeri Natural Course of Cervical Spinal Stenosis and Follow-up *Tools. Derg*. 2018;28(2):159–64.
- Malas MA, Salbacak A, Aler A, Yardımcı C. Lumbal canalis vertebralis orta sagittal çaplarının magnetic resonance görüntüleme ile belirlenmesi. *Sdü Tıp Fakültesi Dergisi*. 1997;4(3):7–11.
- Sunar M, Kapakin S. Morphometric evaluation of craniocervical junction by magnetic resonance imaging method. *Asian J Neurosurg*. 2019;14(3):702–9.
- Ulbrich EJ, Schraner C, Boesch C, Hodler J, Busato A, Anderson SE, et al. Normative MR cervical spinal canal dimensions. *Radiology*. 2014;271(1):172–82.
- Kranioti EF, Vormiotakis N, Galiatsou C, İşcan MY, Michalodimitrakis M. Sex identification and software development using digital femoral head radiographs. *Forensic Sci Int*. 2009;189(1–3):113.e1–113.e7.
- Secgin Y, Oner Z, Turan M, Oner S. Gender prediction with parameters obtained from pelvis computed tomography images and decision tree algorithm. *Med Sci | Int Med J*. 2021;10(2):356.
- Curate F, Umbelino C, Perinha A, Nogueira C, Silva AM, Cunha E. Sex determination from the femur in Portuguese populations with classical and machine-learning classifiers. *J Forensic Leg Med* [Internet]. 2017;52:75–81.
- Marlow EJ, Pastor RF. Sex Determination Using the Second Cervical Vertebra—A Test. *J Forensic Sci*. 2011;56(1):165–9.
- Ünlütürk Ö, İşcan MY. Tanınabilir Vertebralardan Cinsiyet Tayini. *Bull Leg Med*. 2014;18(1):4–13.
- Rohmani A, Shafie MS, Nor FM. Sex estimation using the human vertebra: A

- systematic review. *Egypt J Forensic Sci.* 2021;11(1).
20. Gülhan Ö. Pelvis'ten radyolojik yöntemler ile cinsiyet tayini: Türkiye örnekleme. *Antropoloji.* 2018;36:53–69.
 21. Gill GW. Racial Variation in the Proximal and Distal Femur: Heritability and Forensic Utility. *J Forensic Sci.* 2001;46(4):15049J.
 22. Inskip S, Scheib CL, Wohns AW, Ge X, Kivisild T, Robb J. Evaluating macroscopic sex estimation methods using genetically sexed archaeological material: The medieval skeletal collection from St John's Divinity School, Cambridge. *Am J Phys Anthropol.* 2019;168(2):340–51.
 23. Scheuer L. Application of osteology to forensic medicine. *Clin Anat.* 2002;15(4):297–312.
 24. Ahmed AA. Estimation of sex from the upper limb measurements of Sudanese adults. *J Forensic Leg Med* [Internet]. 2013;20(8):1041–7.
 25. Ali Z, Cox C, Stock MK, Zandee vanRilland EE, Rubio A, Fowler DR. Estimating Sex Using Metric Analysis of the Scapula by Postmortem Computed Tomography. *J Forensic Sci.* 2018;63(5):1346–9.
 26. Colman KL, de Boer HH, Dobbe JGG, Liberton NPTJ, Stull KE, van Eijnatten M, et al. Virtual forensic anthropology: The accuracy of osteometric analysis of 3D bone models derived from clinical computed tomography (CT) scans. *Forensic Sci Int* [Internet]. 2019;304:109963.
 27. Colman KL, van der Merwe AE, Stull KE, Dobbe JGG, Streekstra GJ, van Rijn RR, et al. The accuracy of 3D virtual bone models of the pelvis for morphological sex estimation. *Int J Legal Med.* 2019;133(6):1853–60.
 28. Torimitsu S, Makino Y, Saitoh H, Sakuma A, Ishii N, Yajima D, et al. Sexual determination based on multidetector computed tomographic measurements of the second cervical vertebra in a contemporary Japanese population. *Forensic Sci Int* [Internet]. 2016;266:588.e1-588.e6.
 29. Gama I, Navega D, Cunha E. Sex estimation using the second cervical vertebra: a morphometric analysis in a documented Portuguese skeletal sample. *Int J Legal Med.* 2015;129(2):365–72.
 30. Mostafavi RS, Memarian A, Amiri A, Motamedi O. Estimating Sex from second and seventh cervical vertebrae in Iranian adult population using Computed Tomography scan images. *Nucl Med Med Imaging* [Internet]. 2020;1–13.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Fikir/kavram: GTŞ, İK, AR, GA, YS,ZÖ Tasarım: GTŞ, İK Veri Toplama: AR, GA, YS Veri İşleme: AR, GA, YS Analiz/Yorum: GTŞ, İK, AR, GA, YS,ZÖ Literatür taraması: GTŞ, İK, AR, GA, YS,ZÖ Yazma: GTŞ, İK, AR, GA, YS,ZÖ.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan tarafından onaylanmıştır (Karar no: 14, Tarih: 21.11.2017).

Onam: Bu çalışma için katılımcılardan sözlü onam alınmıştır.

Research Article / Araştırma Makalesi

Hexagonal Boron Nitride Nanoparticles Prevent Neurodegeneration in Septic Rat Brain
Hekzagonal Bor Nitrür Nanopartikülleri Septik Sıçan Beyninde Nörodejenerasyonu Önler

¹Ayşe Çakır Gündoğdu, ²Fatih Kar

¹Kutahya Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Kutahya, Türkiye

²Kutahya Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Kutahya, Türkiye

Abstract: Sepsis, which develops with the triggering of an uncontrolled inflammatory response, causes multiple organ damage and dysfunction. Neuroinflammation occurring in sepsis causes varying degrees of deterioration in the central nervous system. Hexagonal boron nitride (h-BN) nanoparticles composed of boron and nitrogen have potential biomedical applications and are well tolerated by animals. Research has indicated that h-BN nanoparticles exhibit antioxidative characteristics. Although the anti-inflammatory properties of the boron present in them, the effectiveness of h-BN nanoparticles on systemic inflammation or neuroinflammation is unknown. Thus, the aim of this research was to investigate the potential protective benefits of h-BN nanoparticles against inflammation induced by lipopolysaccharide (LPS) in rat brains. An intraperitoneal 5 mg/kg dose of LPS was used to induce sepsis in Sprague Dawley rats. h-BN nanoparticles were given at 50 µg/kg and 100 µg/kg concentrations 24 h before LPS injection. To assess the prophylactic effect of h-BN nanoparticles in sepsis-induced neurodegeneration, besides measuring pro-inflammatory, oxidative stress, and apoptosis markers in brain tissues, the cerebral cortex and hippocampus were also examined histopathologically. Our ELISA results show that h-BN nanoparticles inhibit inflammation in the brain as evidenced by the reduction in LPS-induced increase in tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) and interleukin-1 beta (IL-1β) levels. h-BN nanoparticles diminished the oxidative stress index and lowered cytochrome c and caspase-3 levels, components of the intrinsic apoptotic pathway. Our histopathological analyzes demonstrated that neuronal and neuroglial damage in the cerebral cortex and hippocampus was also prevented by the treatment of h-BN nanoparticles. These results implicated that h-BN nanoparticles could have a neuroprotective effect against sepsis-induced neurodegeneration through their anti-inflammatory, antioxidant, and anti-apoptotic properties.

Keywords: Apoptosis, Hexagonal Boron Nitride Nanoparticles, Lipopolysaccharide, Neuroinflammation, Oxidative Stress, Sepsis

Özet: Kontrolsüz bir inflamatuvar yanıtın tetiklenmesi ile gelişen sepsis, çoklu organ hasarına ve disfonksiyona neden olmaktadır. Sepsiste meydana gelen nöroinflamasyon, merkezi sinir sisteminde değişen derecelerde bozulmalara yol açmaktadır. Bor ve nitrojenden oluşan hekzagonal bor nitrür (h-BN) nanopartikülleri potansiyel biyomedikal uygulamalara sahiptir ve hayvanlar tarafından iyi tolere edilmektedir. Çalışmalar h-BN nanopartiküllerinin antioksidatif özelliklerine sahip olduğunu bildirmiştir. İçerdiği boronun anti-inflamatuvar özellikleri bilinmesine rağmen h-BN nanopartiküllerinin sistemik inflamasyon veya nöroinflamasyon üzerindeki etkinliği bilinmemektedir. Bu nedenle, bu çalışmada h-BN nanopartiküllerinin sıçan beyninde lipopolisakkarid (LPS) kaynaklı inflamasyon üzerindeki koruyucu etkilerini araştırmak amaçlanmıştır. Sprague Dawley sıçanlarında sepsis oluşturmak için 5 mg/kg dozda LPS intraperitoneal olarak uygulanmıştır. h-BN nanopartikülleri, LPS enjeksiyonundan 24 saat önce 50 µg/kg ve 100 µg/kg konsantrasyonlarda verilmiştir. h-BN nanopartiküllerinin sepsis kaynaklı nörodejenerasyondaki profilaktik etkisini belirlemek için beyin dokularında pro-inflamatuvar, oksidatif stres ve apoptoz belirteçlerinin ölçülmesinin yanı sıra serebral korteks ve hipokampus histopatolojik olarak incelenmiştir. ELISA sonuçlarımız, h-BN nanopartiküllerinin, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) ve interleukin-1 beta (IL-1β) seviyelerinde LPS'nin neden olduğu artıştaki azalma ile kanıtlandığı gibi beyindeki inflamasyonu önlediğini göstermektedir. h-BN nanopartikülleri ayrıca oksidatif stres indeksini düşürmüş ve intrinsik apoptotik yolak bileşenleri olan sitokrom c ve kaspaz-3 seviyelerini azaltmıştır. Histopatolojik analizlerimiz, serebral korteks ve hipokampüsteki nöronal ve nöroglial hasarın da h-BN nanopartiküllerinin uygulanması ile önlediğini göstermiştir. Bu sonuçlar, h-BN nanopartiküllerinin anti-inflamatuvar, antioksidan ve anti-apoptotik özellikleri sayesinde sepsis kaynaklı nörodejenerasyona karşı koruyucu bir etkiye sahip olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Apoptoz, Hekzagonal Bor Nitrür Nanopartikülleri, Lipopolisakkarid, Nöroinflamasyon, Oksidatif Stres, Sepsis

ORCID ID of the authors: AÇG. [0000-0002-2466-9417](https://orcid.org/0000-0002-2466-9417), FK. [0000-0001-8356-9806](https://orcid.org/0000-0001-8356-9806)

Received 15.05.2023

Accepted 21.07.2023

Online published 28.07.2023

Correspondence: Ayşe Çakır GÜNDOĞDU- Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Kutahya Health Sciences University, Kutahya, Türkiye e-mail: aysecakirgundogdu@gmail.com

1. Introduction

Sepsis is a condition distinguished by a systemic inflammatory reaction to an infection, which may also result in neuroinflammation. In sepsis, the inflammatory response is triggered by the release of pro-inflammatory cytokines and other immune system molecules that are capable of crossing the blood-brain barrier and activating inflammatory processes in the brain (1). This action might result in the stimulation of microglia, the principal immune cells within the brain. This, in turn, can trigger the discharge of more pro-inflammatory cytokines, reactive oxygen species (ROS), and other molecules that have the potential to harm and disrupt the functioning of neurons (2). Being exposed to lipopolysaccharide (LPS), which is an element of the external layer of gram-negative bacterial membranes, has the potential to prompt the immune system to activate and induce the secretion and release of pro-inflammatory cytokines, including TNF- α , IL-1 β , and IL-6. These cytokines can subsequently cause neuroinflammation and neuronal damage (3). Due to the fact that LPS-induced neuroinflammation can lead to a complex series of pathological changes that can ultimately result in neuronal damage, synaptic dysfunction, and cognitive deficits, it has been connected to various neurological conditions, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and sepsis-associated encephalopathy (4). Therefore, animal models, such as rats and mice, have been used to study the mechanisms of LPS-induced neurotoxicity and to evaluate potential treatments. However, since LPS-induced neurotoxicity is a complex process that involves multiple molecular pathways, more investigations are required to gain a complete comprehension of its mechanisms and to devise effective treatments.

Boron is a trace mineral that is necessary for the metabolism of plants, animals, and humans. A growing body of research suggests that boron can inhibit both acute and chronic inflammatory responses and the resulting oxidative stress associated with inflammation (5). In fact, it has been found that boron can reduce inflammation in mice with rheumatoid

arthritis. The mechanism behind this anti-inflammatory activity of boron is thought to involve its ability to regulate systemic inflammation markers (6). In addition, it has been reported that boron-containing compounds (BCC) other than boron element can regulate inflammatory processes by acting on natural killer (NK) cells, dendritic cells and macrophages. Furthermore, these compounds play a modulating role in innate and adaptive immunity by regulating the production of cytokines (7).

Boron nitride (BN) is a heat-resistant substance composed of boron and nitrogen that can take on various crystal structures based on the level of pressure and temperature it's exposed to. These structures include hexagonal, rhombohedral, diamond-like cubic, and wurzite. However, at ordinary room temperature, the most stable form of BN is the hexagonal structure. The hexagonal form of BN is distinguished by its arrangement of hexagonal layers containing alternating boron and nitrogen atoms, much like the structure of graphene (8). Hexagonal boron nitride (h-BN) nanoparticles have unique properties, such as high thermal conductivity, high mechanical strength, and high chemical stability, which make them useful in a wide range of applications including electronics, optics, and energy storage (9). Moreover, studies of the use of h-BN nanoparticles have also shown that it has potential biomedical applications in drug delivery, bioimaging, tissue engineering, and cancer therapy. Recent studies evaluated the biocompatibility, toxicity, and biodistribution of h-BN nanoparticles and the results suggest that they are generally well-tolerated by animal models, including rats and mice, and have low toxicity at appropriate doses (10). h-BN nanoparticles systemically increase antioxidant capacity in rats (11). It has been shown that this compound significantly inhibits neurotoxic damage induced by amyloid- β in human neuroblastoma cells *in vitro* (12). Similarly, h-BN nanoparticles have been revealed to exhibit neuroprotective activity by reducing oxidative stress in an *in vitro* Parkinson's model (13). Moreover, h-BN nanoparticles were found to reduce oxidative

stress in embryonic mouse hippocampal cells (14). However, although there is ample evidence of the anti-inflammatory impact of boron, the protective or therapeutic effect of h-BN nanoparticles against neuroinflammation is unknown.

The objective of the present study to explore the potential protective benefits of h-BN nanoparticles against LPS-induced brain damage and enhance our understanding of its connection with restraining the inflammatory response, oxidative stress, and apoptosis in the septic rat brain.

2. Materials and Methods

2.1. Animals and Experimental Design

The subjects of this study were male *Sprague Dawley* rats, aged between 3-4 months and weighing between 250-300 grams. These animals were supplied by the Experimental Animal Breeding and Application Center located at Kütahya Health Sciences University (Kütahya, Turkey). The animals were kept in a controlled room with 12-hour periods of light and darkness, and the temperature was maintained at around 24 ± 1 °C. They were provided with free access to food and water without any limitations.

The rats were randomly assigned to 6 groups, each comprising 7 animals. Rats in the neuroinflammation LPS group were injected intraperitoneally (i.p.) 5 mg/kg LPS (*Escherichia coli*, serotype O111:B4, L263, Sigma Aldrich) dissolved in PBS (15). 50 µg/kg and 100 µg/kg h-BN nanoparticles (Bortek Boron Technologies and Mechatronic Inc., Eskişehir, Türkiye) dissolved in sterile saline were injected (i.p) to the animals in the treatment groups (11). 50 µg/kg and 100 µg/kg h-BN nanoparticles were administered 24 h before LPS injection to rats in the 50 + LPS and 100 + LPS groups, respectively. After 24 hours of receiving either h-BN or LPS administration, the animals were sacrificed under high-dose ketamine hydrochloride: xylazine (90:10 mg/kg) anesthesia. The control group's rats received an injection (i.p.) of 4 ml/kg of sterile saline as a vehicle and they were sacrificed 24 hours after the injection. Brain tissues of all rats

were immediately harvested and cerebral hemispheres were separated. One of the hemispheres was stored at -80°C for biochemical analysis, while the other was placed in fixative for histochemical analysis.

2.2. Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)

The brain tissue samples from all the groups were examined for oxidative stress markers, pro-inflammatory proteins, and apoptosis-related proteins using ELISA assay following the guidelines in the commercially purchased kit protocols. Briefly, tissues preserved at -80°C were homogenized in normal saline at 4°C, centrifuged at 3500 rpm for 10 minutes and supernatants were removed. The samples were incubated with biotinylated antibodies and a solution of streptavidin-horseradish peroxidase, which was then left to incubate for one hour. The concentration was measured by recording the absorbance at 450 nm after the addition of the provided chromogen solution and stop solution.

To assess oxidative stress in the brain tissues, the total antioxidant status (TAS) and total oxidant status (TOS) were quantified using the respective kits from Rel Assay® Diagnostics, located in Gaziantep, Turkey. The oxidative stress index was determined by using the formula: $OSI = [TOS (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L}) \text{ divided by TAS } (\mu\text{mol Trolox Eq/L})] \text{ multiplied by } 100$. In addition, to evaluate the contribution of h-BN nanoparticles in inflammatory processes, the levels of TNF- α (E0764Ra) and IL-1 β (E0119Ra) were quantified using the corresponding kits from BTLAB, USA. Finally, the measurement of cytochrome c (E1939Ra) and caspase-3 (E1648Ra) levels were performed to assess the ability of h-BN nanoparticles to prevent apoptosis by the kits purchased from BTLAB, USA.

2.3. Hematoxylin and Eosin (H&E) Staining

The brains of the rats were promptly collected and then immersed in a 10% neutral formalin solution to fix them. After being subjected to standard tissue processing, the tissues were embedded in paraffin wax. 4 µm thick

sections were obtained by a microtome (Thermo-Fisher Scientific, Germany) from paraffin blocks. Sections were deparaffinized in xylene followed by rehydration with a gradient ethanol concentration from 100 to 70% and stained with Hematoxylin and Eosin (H&E). Stained sections dehydrated with ascending gradient of ethanol (70 to 100%), cleared in xylene and mounted with entellan. Subsequently, they were examined using a light microscope (Nikon Eclipse 80i, Nikon, Germany) at a magnification of x200.

2.4. Statistical Analysis

SPSS 21.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) and GraphPad 7 Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA USA) were used for statistical analysis. One-way analysis of variation (ANOVA) was carried out, then Tukey's test was employed as a post-hoc analysis for multiple comparisons. The mean \pm standard error of the mean (SEM) was used to present all values. A p -value lower than 0.05 was regarded as statistically significant.

3. Results

3.1. h-BN nanoparticles inhibit the inflammatory responses in the brain induced by sepsis.

To evaluate the role of h-BN nanoparticles in inflammatory responses, pro-inflammatory marker levels were measured in the brain by ELISA. It was observed that LPS administration led to a considerable elevation in the levels of both TNF- α and IL-1 β , as compared to the control rats ($p < 0.001$ and $p < 0.01$, respectively) (Fig.1a,b). When 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ and 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ h-BN nanoparticles were applied, TNF- α levels were not different versus control ($p > 0.05$), but were lower than those in rats received LPS ($p < 0.001$). Prophylactic h-BN administration led to a significant decrease in TNF- α levels compared to LPS at both doses ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively) (Fig.1a). The IL-1 β levels were significantly lower in the group administered 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ h-BN nanoparticles in comparison with LPS group ($p < 0.05$), nanoparticles at 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ concentration did not cause any significant change ($p > 0.05$). Moreover, both 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ and 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ h-BN nanoparticles significantly attenuated the LPS-induced upregulation of IL-1 β ($p < 0.05$) (Fig.1b).

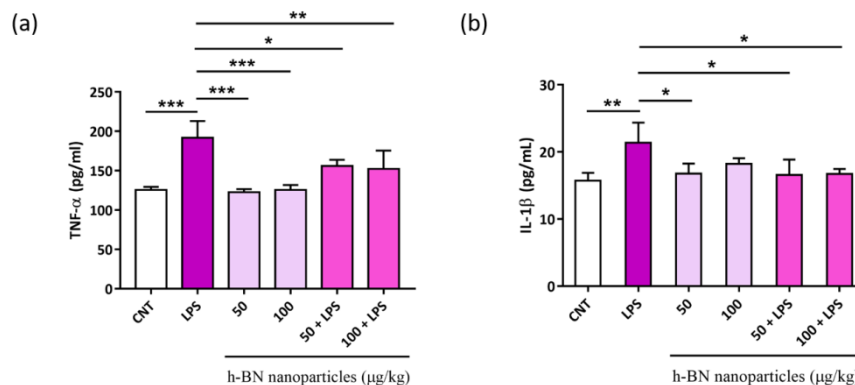


Figure 1. Alterations in pro-inflammatory cytokine levels in the brain tissue of rats treated with h-BN nanoparticles. (a) Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and (b) interleukin-1 beta (IL-1 β) levels. Values were presented as the mean \pm SEM, $n=7$. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ and **** $p < 0.001$.

3.2. h-BN nanoparticles reduce LPS-induced oxidative stress in the brain

The ELISA assay was employed to measure TAS and TOS levels in brain tissue to assess the impact of h-BN nanoparticles on oxidative stress. The results indicated a significant reduction in the TAS level in the LPS group when compared to the control group ($p < 0.001$). The administration of h-BN nanoparticles alone significantly increased the TAS level at both doses used ($p < 0.001$ for 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ and $p < 0.05$ for 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) versus the LPS group. The prophylactic injection of 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ h-BN nanoparticles did not produce a significant change in TAS levels when compared to the group that received LPS ($p > 0.05$). However, the levels of TAS were prominently lower in the 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dose

group than in the LPS group ($p < 0.05$) (Fig.2a). In contrast to the antioxidant status, the administration of LPS caused a substantial rise in brain TOS levels versus the untreated rats ($p < 0.01$). The treatment of h-BN nanoparticles prior to LPS injection, at both 50 and 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dosages, reversed the TOS increase ($p < 0.05$ and $p < 0.0001$), but the prophylactic benefit was more pronounced at the 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dosage (Fig.2b). OSI values calculated based on these data were also statistically significant, reflecting that LPS triggered oxidative stress ($p < 0.0001$) and h-BN nanoparticles showed antioxidative activity ($p < 0.0001$) at both concentrations used (Fig.2c).

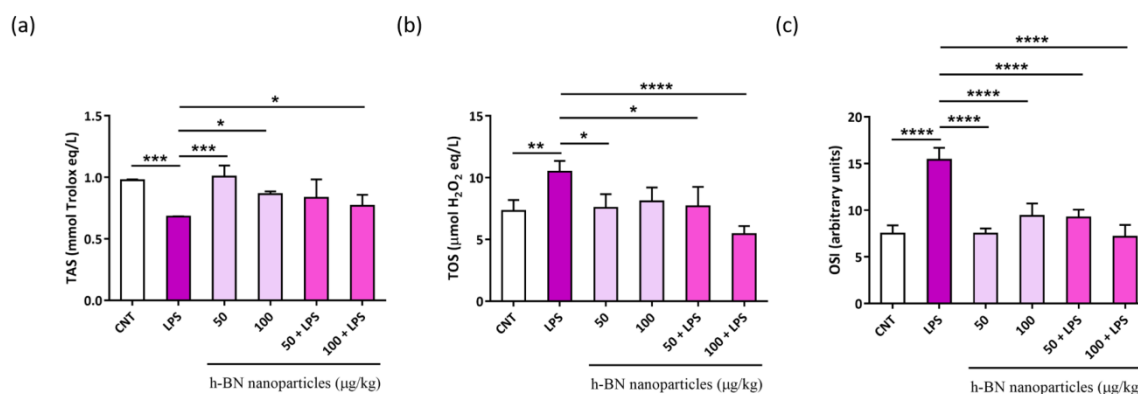


Figure 2. Alterations in indicators of oxidative stress in the brain tissue of rats treated with h-BN nanoparticles. The levels of (a) total antioxidant status (TAS), (b) total oxidant status (TOS) and (c) the calculated oxidative stress index (OSI). Values were presented as the mean \pm SEM, $n=7$. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ and **** $p < 0.0001$.

3.3. h-BN nanoparticles attenuate apoptosis triggered by LPS in the brain

In order to investigate whether h-BN nanoparticles have anti-apoptotic activity on LPS-induced neurodegeneration, caspase-3, and cytochrome-c levels, which are markers of the extrinsic apoptotic pathway, were measured in brain tissues. The application of LPS led to a significant rise in the levels of both cytochrome c and caspase-3 ($p < 0.0001$ and $p < 0.001$ respectively). Prophylactically

administered 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ h-BN nanoparticles decreased the concentration of cytochrome c ($p < 0.0001$) and caspase-3 ($p < 0.001$) compared to the LPS group. Similarly, cytochrome c ($p < 0.0001$) and caspase-3 ($p < 0.05$) concentrations were found to be reduced when 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ h-BN nanoparticles were applied before LPS (Fig.3).

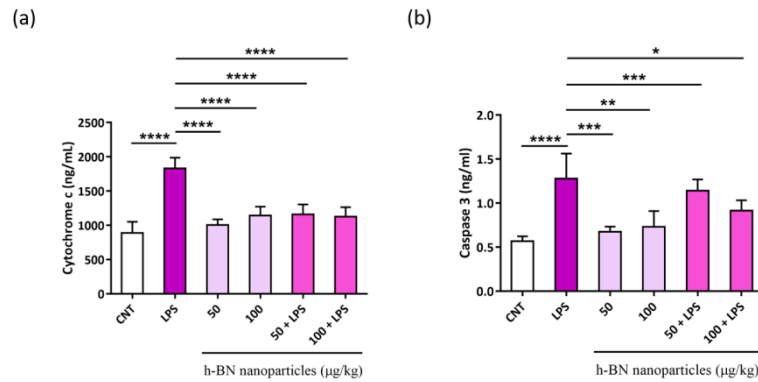


Figure 3. Alterations in apoptotic markers in the brain tissue of rats treated with h-BN nanoparticles. (a) Cytochrome c and (b) caspase-3 levels. Values were presented as the mean \pm SEM, n=7. * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001 and **** p < 0.0001.

3.4. h-BN nanoparticles attenuates LPS-induced neurodegeneration in cerebral cortex and hippocampus

Histopathological assessments revealed that the brain cortex of the control group had a normal structure in terms of neurons, neuroglial cells, and neuropil. Rats treated with 50 and 100 mg/kg h-BN nanoparticles exhibited similar cortical architecture to that of the control group rats. However, rats treated with LPS had neurons with condensed nuclei, and neuronal shrinkage was a common finding. Neuroglial cells were also shrunken and showed deep staining. In addition, hemorrhage and capillary dilation were evident. Prophylactic administration of h-BN nanoparticles at a concentration of 50 μ g/kg prior to LPS significantly prevented LPS-induced cortical degeneration, with only a few neurons and glial cells exhibiting shrinkage. On the other hand, a 100 μ g/kg concentration of h-BN nanoparticles was found to be more efficient in preventing the degenerative effects of LPS compared to the 50 mg/kg concentration (Fig.4).

The normal morphology of neurons in the CA1 and CA3 regions of the hippocampus was observed in both the control group and rats treated with 50 and 100 μ g/kg h-BN nanoparticles. Conversely, LPS treatment resulted in a majority of neurons with darkly stained pycnotic nuclei, and focal inflammatory cell infiltration was also detected in some areas. The administration of h-BN nanoparticles at a concentration of 50 μ g/kg significantly mitigated neuronal damage. Furthermore, the injection of 100 μ g/kg h-BN nanoparticles almost completely prevented neuronal degeneration and maintained the hippocampal structure similar to that of the control group rats. No inflammatory cell infiltration was observed in rats treated with nanoparticles at either dosage (Fig.5).

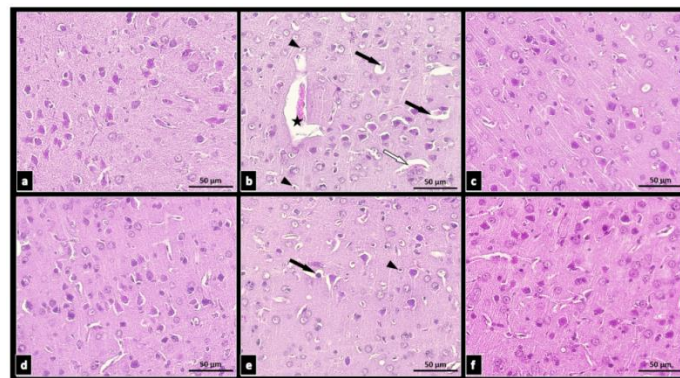


Figure 4. Histopathological appearance of the cerebral cortex. (a) Normal structure of cortical tissue of rats in the control group. (b) Lipopolysaccharide (LPS) administrated rats showed neuronal shrinkage (dark arrows), shrunken neuroglial cells (arrowhead), hemorrhage (star), and dilatation in capillaries (white arrow). (c,d) Rats treated with h-BN nanoparticles at 50 and 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ concentrations respectively revealed normal cortical morphology. (e) 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ h-BN nanoparticles treated rats prior to LPS administration showed attenuated neuronal degeneration with shrinkage in only some neurons (dark arrow) and neuroglial cells (arrowhead). (f) 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ h-BN nanoparticles treated rats prior to LPS administration exhibited normal cortical architecture. Hematoxylin and Eosin (H&E).

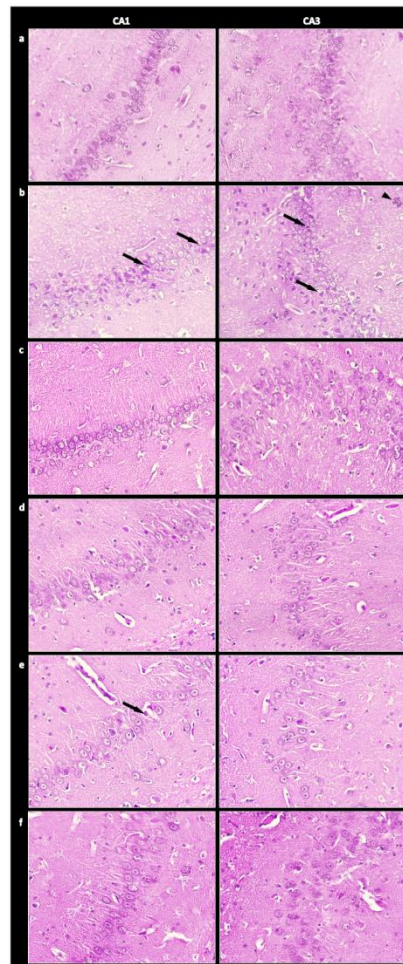


Figure 5. Histopathological appearance of the CA1 (left column) and CA3 (right column) regions in the hippocampus. (a) Normal morphology of hippocampal tissue of rats in the control group. (b) Lipopolysaccharide (LPS) administrated rats showed neurons with darkly stained pycnotic nuclei (arrows), and focal inflammatory cell infiltration (arrowhead). (c,d) Rats treated with h-BN nanoparticles at 50 and 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ concentrations respectively exhibited the normal structure of both CA1 and CA3 regions. (e) 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ h-BN nanoparticles treated rats prior to LPS administration showed attenuated neuronal degeneration with pyknosis in only some neurons (arrow). (f) 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ h-BN nanoparticles treated rats prior to LPS administration revealed normal cortical architecture. Hematoxylin and Eosin (H&E).

4. Discussion

Our current research reveals, for the first time, that h-BN nanoparticles protect against LPS-induced neurodegeneration and alleviate inflammatory responses in the brain in a rat model of acute systemic inflammation. Furthermore, our analyzes revealed that this beneficial action of h-BN nanoparticles was facilitated by inhibiting oxidative stress and suppressing apoptosis.

Neuroinflammation, which is one of the main components of pathology in many neurological and neurodegenerative diseases, is a serious condition that can be triggered by sepsis. Leukocytes and proinflammatory cytokines produced in peripheral inflammation reach the central nervous system (CNS) by passing through the blood-brain barrier (BBB). Here it triggers the

inflammatory cells to generate and discharge additional cytokines. This resulting neuroinflammatory response causes synaptic disruption and death of neuronal and neuroglial cells (3, 16). Experimental sepsis induced by injecting LPS into the bloodstream in animals is a widely used model for investigating pathophysiology of sepsis and to test potential therapeutic interventions. When LPS enters the bloodstream, it activates a systemic inflammatory response, promoting the release of cytokines, such as TNF- α , IL-1 β , and IL-6 (17). Therefore, the use of agents that reduce the generation of pro-inflammatory cytokines is considered a useful approach for the prevention or treatment of sepsis-associated neurological damage.

In this study, we employed h-BN nanoparticles to alleviate neuroinflammation triggered by LPS in the brain. Our findings revealed that the h-BN nanoparticles were effective in reducing inflammation by lowering the concentration of pro-inflammatory cytokines such as TNF- α and IL-1 β . To the best of our knowledge, these data are the initial evidence demonstrating the anti-inflammatory properties of h-BN nanoparticles. However, several studies in the literature have presented results that are in line with our research regarding the anti-inflammatory activity of boron. According to Naghii et al.'s (2011) research involving human subjects, the administration of boron supplements resulted in a notable reduction in the concentrations of TNF- α and IL-6 in the bloodstream within a mere 6-hour timeframe (18). Turkez et al. reported that boric acid and borax, which are BCCs, reduce IL-6, IL-1 α and TNF- α concentrations in human glioblastoma cell lines (19). In a study conducted by İnce and colleagues in rats with gentamicin-induced renal damage, it was observed that boron supplementation led to reduced expressions of TNF- α , NF κ B, IL-1 β , and IFN- γ mRNAs in the kidneys (20). Kucukkurt et al. showed that boron decreased IL-1 β and TNF- α gene expression levels in a dose-dependent manner in high-fat fed rats (21).

Apart from changes in cytokine levels, sepsis also activates neuropathophysiological mechanisms, including the initiation of

oxidative stress (1). As a matter of fact, oxidative stress and inflammation are closely linked cellular mechanisms that can trigger each other. The inflammatory signaling stimulated by ROS can worsen the production of ROS at the site of inflammation, leading to a self-perpetuating cycle (22). Thus, along with the regulation of inflammatory cytokines, controlling oxidative stress is a crucial therapeutic goal in treating sepsis. According to Barichello et al.'s (2007) report, the mitigation of oxidative stress in septic rats led to a decrease in cognitive impairment that persisted over the long term (23). Oxidative stress is strongly linked with cellular damage, necrosis, and apoptosis. The process of apoptosis is complicated and involves a number of features such as cell shrinkage, chromatin condensation, internucleosomal DNA fragmentation, and the creation of apoptotic bodies (24). Many protease families are linked to apoptosis, with caspases being the most significant. The role of the intrinsic apoptotic pathway is crucial in the development of sepsis-induced neuroinflammation. The rise in ROS caused by sepsis enhances the permeability of the outer membrane of mitochondria, leading to the release of multiple proteins including cytochrome c. Cytochrome c consequently triggers the activation of caspase-3 (25).

Our present study demonstrated that h-BN nanoparticles dose dependently mitigate the elevated oxidative stress index resulting from decreased total antioxidant status and increased total oxidant status in the brain induced by LPS administration. We also showed that h-BN nanoparticles suppressed sepsis-induced intrinsic apoptotic pathway activation by reducing cytochrome c and caspase-3 levels. There are very few studies in the literature regarding the antioxidant features of h-BN nanoparticles, and the existing studies are limited to *in vitro* investigations. In parallel with our study, it has been shown that h-BN nanoparticles and boric acid increase the viability of embryonic mouse hippocampal cells by ameliorating oxidative stress caused by the anti-cancer drug doxorubicin. A recent research conducted by Aydin et al., (2022) presented evidence that it was demonstrated that h-BN nanoparticles

reduced oxidative stress by regulating both TAS and TOS levels in an *in vitro* Alzheimer's model created by the amyloid beta application in embryonic mouse hippocampal cells. They also indicated that this antioxidative effect was accompanied by inhibition of apoptotic/necrotic cell death characterized by nuclear fragmentation and chromatin condensation (12). Moreover, Küçükdogru and colleagues revealed that h-BN nanoparticles enhance the antioxidant capacity of pluripotent human embryonal carcinoma cells in the presence of the neurotoxin 1-methyl-4-phenylpyridinium, thereby they reduce oxidative stress and inhibit apoptosis (13).

Histopathologically, we observed indications of neurodegenerative changes in neuronal and neuroglial cells, such as nuclear condensation and shrinkage, as well as hemorrhage and capillary dilation in the cerebral cortex of rats following LPS administration. Similarly, pycnosis was present in neurons in both CA1 and CA3 regions, along with focal inflammatory cell infiltration in the hippocampus. h-BN nanoparticles were effective in alleviating these degenerative effects at 50 µg/kg and 100 µg/kg concentrations, with a greater protective impact seen at the higher dosage. It should also be noted that the nanoparticles in the dose used did not cause any damage to the brain tissue. As there is currently no *in vivo* research on the impacts of h-BN nanoparticles on neural tissues, our findings are particularly noteworthy since they are the first evidence on this matter. We suppose that the neuroprotective effect of the nanoparticles we observed is a result of the presence of boron in their structure, as well as boric acid which may potentially be a degradation product. Several studies have been conducted

regarding the neuroprotection abilities of boron and boric acid in the brain tissue. As an instance, Acaroz et al. (2018) revealed that boron improved the tissue damage induced by acrylamide in multiple organs, such as the kidney, liver, heart, lung, testis, and brain. Additionally, the findings of the researchers emphasize the impact of the antioxidant and anti-inflammatory properties of boron (26). There is another study indicating that boric acid can provide protection against brain damage in rats with traumatic brain injury, through the reduction of oxidative stress by suppressing the increase in malondialdehyde levels and catalase activity (27). Additionally, the treatment of boric acid was found to reduce neuronal degeneration in rats with Parkinson's Disease induced by rotenone (28). Moreover, a recent investigation demonstrated that boron compounds, such as boric acid, borax, colemanite, and ulexite, can prevent the histopathological and ultrastructural alterations in the brain that arise from oxidative damage induced by AlCl₃ (29).

In conclusion, the findings of this study indicate that the administration of h-BN nanoparticles can improve degenerations triggered by LPS-induced sepsis in rat brain. h-BN nanoparticles also diminish the concentrations of the pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-1 β , alleviate oxidative stress by decreasing total oxidant status and increasing total antioxidant status, and hinder apoptosis by mitigating cytochrome c and caspase-3 levels in the septic rat brain. Although additional research is needed to comprehend the impact of h-BN nanoparticles, our findings provide novel insights into the mechanisms through which h-BN nanoparticles function in protection from brain injury related to sepsis induced by LPS.

REFERENCES

1. Meneses G, Cárdenas G, Espinosa A, Rassy D, Pérez-Osorio IN, Bárcena B, et al. Sepsis: developing new alternatives to reduce neuroinflammation and attenuate brain injury. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1437(1):43-56.
2. Danielski LG, Giustina AD, Badawy M, Barichello T, Quevedo J, Dal-Pizzol F, et al. Brain barrier breakdown as a cause and consequence of neuroinflammation in sepsis. *Mol Neurobiol.* 2018;55:1045-1053.
3. Batista CRA, Gomes GF, Candelario-Jalil E, Fiebich BL, De Oliveira ACP. Lipopolysaccharide-induced neuroinflammation as a bridge to understand neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2293.
4. Shabab T, Khanabdali R, Moghadamtousi SZ, Kadir HA, Mohan G. Neuroinflammation

- pathways: a general review. *Int J Neurosci*. 2017;127(7): 624-633.
5. Nielsen FH, Meacham SL. Growing evidence for human health benefits of boron. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2011;16(3):169-180.
 6. Hunt CD, Idso JP. Dietary boron as a physiological regulator of the normal inflammatory response: a review and current research progress. *J Trace Elem Exp Med*. 1999;12(3):221-233.
 7. Romero-Aguilar KS, Arciniega-Martínez IM, Farfán-García ED, Campos-Rodríguez R, Reséndiz-Albor AA, Soriano-Ursúa MA. Effects of boron-containing compounds on immune responses: review and patenting trends. *Expert Opin Ther Pat*. 2019;29(5):339-351.
 8. Weng Q, Wang X, Wang X, Bando Y, Golberg D. Functionalized hexagonal boron nitride nanomaterials: emerging properties and applications. *Chem Soc Rev*. 2016;45(14):3989-4012.
 9. Roy S, Zhang X, Puthirath AB, Meiyazhagan A, Bhattacharyya S, Rahman MM. et al. Structure, properties and applications of two-dimensional hexagonal boron nitride. *Adv Mater*. 2021;33(44):2101589.
 10. Merlo A, Mokkapatil VRSS, Pandit S, Mijakovic I. Boron nitride nanomaterials: biocompatibility and bio-applications. *Biomater Sci*. 2018;6(9):2298-2311.
 11. Kar F, Hacıoğlu C, Göncü Y, Söğüt İ, Şenturk H, Burukoğlu Dönmez D. et al. In vivo assessment of the effect of hexagonal boron nitride nanoparticles on biochemical, histopathological, oxidant and antioxidant status. *J Clust Sci*. 2021;32:517-529.
 12. Aydin N, Turkez H, Tozlu OO, Arslan ME, Yavuz M, Sonmez E. et al. Ameliorative Effects by Hexagonal Boron Nitride Nanoparticles against Beta Amyloid Induced Neurotoxicity. *Nanomaterials*. 2022;12(15):2690.
 13. Küçükdoğru R, Türkez H, Arslan ME, Tozlu ÖÖ, Sönmez E, Mardinoğlu A. et al. Neuroprotective effects of boron nitride nanoparticles in the experimental Parkinson's disease model against MPP+ induced apoptosis. *Metab Brain Dis*. 2020;35:947-957.
 14. Taskin IC, Sen O, Emanet M, Culha M, Yilmaz B. Hexagonal boron nitrides reduce the oxidative stress on cells. *Nanotechnology*. 2020;31(21):215101.
 15. Xu K, Li H, Zhang B, Le M, Huang Q, Fu R. et al. Integrated transcriptomics and metabolomics analysis of the hippocampus reveals altered neuroinflammation, downregulated metabolism and synapse in sepsis-associated encephalopathy. *Front Pharmacol*, 2022;13:1004745.
 16. Piva SA, McCreddie V, Latronico N. Neuroinflammation in sepsis: sepsis associated delirium. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2015;15(1):10-18.
 17. Lopes PC. LPS and neuroinflammation: a matter of timing. *Inflammopharmacology*. 2016;24:291-293.
 18. Naghii MR, Mofid M, Asgari AR, Hedayati M, Daneshpour MS. Comparative effects of daily and weekly boron supplementation on plasma steroid hormones and proinflammatory cytokines. *J Trace Elem Med Biol*. 2011;25(1):54-58.
 19. Turkez H, Arslan ME, Tatar A, Mardinoglu A. Promising potential of boron compounds against Glioblastoma: In Vitro antioxidant, anti-inflammatory and anticancer studies. *Neurochem Int*. 2021;149:105137.
 20. Ince S, Kucukkurt I, Demirel HH, Arslan-Acaroz D, Varol N. Boron, a trace mineral, alleviates gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Biol Trace Elem Res*. 2020;195(2):515-524.
 21. Kucukkurt I, Ince S, Eryavuz A, Demirel HH, Arslan-Acaroz D, Zemheri-Navruz F, Durmus I. The effects of boron-supplemented diets on adipogenesis-related gene expressions, anti-inflammatory, and antioxidative response in high-fat fed rats. *J Biochem Mol Toxicol*. 2023;37(2):e23257.
 22. Biswas SK. Does the interdependence between oxidative stress and inflammation explain the antioxidant paradox?. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016.
 23. Barichello T, Machado RA, Constantino L, Valvassori SS, Réus G, Martins MR. Antioxidant treatment prevented late memory impairment in an animal model of sepsis. *Crit Care Med*. 2007;35(9):2186-2190.
 24. Chandra J, Samali A, Orrenius S. Triggering and modulation of apoptosis by oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2000;29(3-4):323-333.
 25. Harjai M, Bogra J, Kohli M, Pant AB. Is suppression of apoptosis a new therapeutic target in sepsis?. *Anaesth Intensive Care*. 2013;41(2):175-183.
 26. Acaroz U, Ince S, Arslan-Acaroz D, Gurler Z, Kucukkurt I, Demirel HH. et al. The ameliorative effects of boron against acrylamide-induced oxidative stress, inflammatory response, and metabolic changes in rats. *Food Chem Toxicol*. 2018;118:745-752.
 27. Ataizi ZS, Ozkoc M, Kanbak G, Karimkhani H, Donmez DB, Ustunisik N, Ozturk B. Evaluation of the neuroprotective role of boric acid in preventing traumatic brain injury-mediated oxidative stress. *Turk Neurosurg*. 2021;31(4):25692-18.
 28. Ozdemir HS, Yunusoglu O, Sagmanligil V, Yasar S, Colcimen N, Goceroglu R, Catalkaya E. Investigation of the pharmacological, behavioral, and biochemical effects of boron in parkinson-induced rats. *Cell Mol Biol*. 2022;68(8):13-21.
 29. Turkez H, Yildirim S, Sahin E, Arslan ME, Emsen B, Tozlu OO, Mardinoglu A. Boron Compounds Exhibit Protective Effects against Aluminum-Induced Neurotoxicity and Genotoxicity: In Vitro and In Vivo Study. *Toxics*. 2022;10(8):428.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Kütahya University of Health Sciences Animal Experiments Local Ethics Committee (Decision no: 2023.01.03, Date: 05.01.2023)

Informed Consent: This study is animal experiment

Authorship Contributions: Surgical and Medical Practices: AÇG, FK. Concept: AÇG, FK. Design: AÇG, FK. Data

Collection or Processing: AÇG, FK. Analysis or Interpretation: AÇG, FK. Literature Search: AÇG. Writing: AÇG, FK.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

©Copyright 2023 by Osmangazi Tıp Dergisi - Available online at tip.ogu.edu.tr ©Telif Hakkı 2023 ESOGÜ Tıp Fakültesi - Makale metnine dergipark.org.tr/otd web sayfasından ulaşılabilir.

Research Article / Araştırma Makalesi

Evaluation of the Readability of Antidepressant Drug Package Inserts Commonly Used in Psychiatry

Psikiyatride Yaygın Olarak Kullanılan Antidepresan İlaç Prospektüslerinin Okunabilirliğinin Değerlendirilmesi

Merve Akkuş

¹ Kutahya Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Kutahya, Türkiye

Abstract: The understanding of a written text is directly related to the readability level of that text. Readability can be measured objectively using specific formulas. In this study, we aimed to determine the readability level of the drug package inserts of antidepressant drugs. A total of 51 drug package inserts were grouped according to antidepressant types. Title and drug license information was removed from the texts for standardization. These were evaluated using the Ateşman, Bezirci-Yılmaz and Çetinkaya-Uzun readability formulas, applicable to Turkish texts. The average Ateşman readability score was determined as 71.4. Accordingly, it was seen that the drug package inserts require a grade 7-8 of education for readability. The readability level of the Bezirci-Yılmaz formula was, similarly, of grade 7-8 (primary education) level. The Çetinkaya-Uzun readability score was calculated as 45.4 and an 8-9th grade level was determined. It was ascertained that the drug package inserts were readable at the secondary education (7th-9th grade) level on average. Considering the average education level in Turkey, it was established that the readability level was therefore high. We believe that writing the drug package inserts based on the average education level will increase readability and therefore intelligibility.

Keywords: Apoptosis, Antidepressant drugs; Drug package insert; Readability; Education level

Özet: Yazılı bir metnin anlaşılabilirliği o metnin okunabilirlik düzeyi ile doğrudan ilişkilidir. Okunabilirlik ise bazı formüller kullanılarak objektif biçimde ölçülebilmektedir. Bu çalışmada antidepresan ilaçların prospektüslerinin okunabilirlik düzeyini tespit etmeyi amaçladık. Toplam 51 prospektüs antidepresan çeşitlerine göre gruplandırıldı. Standardizasyon için başlık ve ilaç lisans bilgileri metinlerden çıkarıldı. Türkçe metinler için uygulanabilir olan Ateşman, Bezirci-Yılmaz ve Çetinkaya-Uzun okunabilirlik formülleriyle değerlendirildi. Ortalama Ateşman okunabilirlik puanı 71,4 olarak tespit edilmiştir. Buna göre prospektüslerin okunabilirlik için 7-8 sınıf eğitim düzeyi gerektirdiği görülmüştür. Aynı şekilde Bezirci-Yılmaz okunabilirlik düzeyinde de 7-8. sınıf (ilköğretim) seviyesi olduğu tespit edilmiştir. Çetinkaya-Uzun okunabilirlik puanı 45,4 hesaplanmış ve 8-9. sınıf seviyesi tespit edilmiştir. Prospektüslerin ortalama olarak ortaöğretim (7-9. sınıf) seviyesinde okunabilir olduğu tespit edildi. Türkiye'deki ortalama eğitim düzeyi dikkate alındığında okunabilirlik seviyesinin yüksek olduğu görülmektedir. Prospektüslerin ortalama eğitim düzeyi baz alınarak yazılmasının okunabilirliği ve dolayısıyla anlaşılabilirliği artıracağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Antidepresan ilaç; Prospektüs; Okunabilirlik; Eğitim seviyesi

ORCID ID of the authors: MA. [0000-0003-3046-2815](https://orcid.org/0000-0003-3046-2815)

Received 04.03.2023

Accepted 21.07.2023

Online published 01.08.2023

Correspondence: Merve AKKUŞ- Kutahya Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Kutahya, Türkiye
e-mail: merveorhanakkus@gmail.com

1. Introduction

Readability is a concept that measures how easy it is to understand and comprehend a text based on how it is written, and then links this information to how hard it is to read the text. In recent years, several studies in the literature have examined the readability of scientific articles (1). Nowadays the degree of readability of a document can be determined by using formulas that have been developed to this end, and these tools provide precise and impartial appraisals to assess the intelligibility and coherence of a given written document (2).

Antidepressants are a group of drugs that are often used in psychiatry and their indications are progressively expanding. Many psychiatric disorders, including depression, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, generalized anxiety disorder, post-traumatic stress disorder and social phobia, are treated with this type of medication (3). As the utilization of these pharmaceutical agents progressively broadens, it is imperative to guarantee that the dissemination of related information, as well as possible adverse reactions associated with their utilization, is conveniently understandable to ensure patient safety and the promotion of public health. Antidepressant medications are marketed by prescription but are also accessible over the counter in several countries. Users who wish to learn about the use and potential adverse effects of these medications may read the package inserts, however some patients may stop using these medications or not use them in the dose and manner recommended by their physician. For this reason, drug package inserts must be provided and should be easy to read and understand. Upon analyzing the research conducted on the efficacy of drug package inserts, it becomes apparent that they are not fulfilling their intended role as the primary source of information for users, not just within our nation, but also across the globe (4).

In this study, it was aimed to measure the readability level of the package inserts of antidepressant drugs that are frequently prescribed today.

2. Materials and methods

Ethical approval of 2023/01-23 was obtained by the Ethics Committee of Clinical Research at Kütahya University of Health Sciences.

The list of all active antidepressants available in pharmacies was compiled by the author from the current webpage of the Turkish Drug Guide (5). The current medications were classified into three groups, based on their active ingredients: selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), tricyclic antidepressants (TCAs), and others. The drug package inserts texts were transferred to the readability calculation engine at "<https://www.webfx.com/tools/readable/>" by means of copying. The syllable, word and sentence counts, as well as the number of words with four or more syllables in the drug package inserts texts, were duly calculated. The results obtained from these calculations were transferred to the Microsoft Excel program. The readability values were calculated using the formulas derived by Ateşman and Çetinkaya-Uzun (2, 6, 7).

2.1. The Ateşman readability formula:

Readability score: $198.825 - 40.175 \times \text{word length (total syllables / total words)} - 2.610 \times \text{sentence length (total words / total sentences)}$ and a readability score of 0–100 is obtained. As the score increases, the readability of the text increases (2) (Table 1).

2.2. The Bezirci-Yılmaz readability formula:

It is the Turkish version of the readability formulas (6). It determines the readability level of the written text according to the Turkish education system, in a formulation based on the number of words in the sentences and the number of syllables in the words (Table 1). Readability score = $\sqrt{\text{OKS} \times ((\text{H3} \times 0.84) + (\text{H4} \times 1.5) + (\text{H5} \times 3.5) + (\text{H6} \times 26.25))}$

2.3. The Çetinkaya-Uzun readability formula:

The formula was developed in 2010. Readability Score = $118.823 - 25.987 \times \text{the average word length}$ is calculated by $-0.971 \times \text{average sentence length}$. Points were level 0-34 (disabled reading - 10,11 and 12th grade), 35-50

(educational reading - 8th and 9th grade) and >51 (independent reading - 5 and 7th grade) (7) (Table 1).

2.4. Statistical analysis: The SPSS® 20 software was used for data analysis. Frequency and percentage values were used to represent categorical data, whereas the mean and standard deviation were used to represent numerical data. For normality distribution, the Kolmogorov Smirnov and Shapiro Wilk tests and histograms were used, and none of the

results were consistent with the normal distribution. In the Kruskal Wallis categorical data comparisons, the Ki-square and the Fisher Exact tests were employed to compare numerical data between independent groups. The statistical analyses used in the research were conducted with a bidirectional significance limit of 5% and a confidence level of 95%.

Table 1. Ateşman and Bezirci–Yılmaz readability index scores and the corresponding education level.

Ateşman		Bezirci–Yılmaz		Çetinkaya-Uzun			
Score	Education level	Grade	Education level	Score	Readability Level	Education Level	
90–10	Primary school grade and below	4th	1-8	Primary education	51 +	Independent Reading	5th, 6th and 7th grade
80–89	5th - 6th grade						
70–79	7th - 8th grade				35-50	Instructional Reading	8th and 9th grade
60–69	9th - 10th grade		9-12	Secondary and high school			
50–59	11th - 12th grade				0-34	Frustration Level	10th, 11th and 12th grade
40–49	13th - 15th grade		12-16	Licence education			
30–39	Undergraduate level		16+	Academic level education			
≤29	Postgraduate level and above						

3. Results

The research started with 74 medication packets. It was confirmed that 23 of them (31.08%) were not being actively used on the market, therefore the investigation was ultimately completed using 51 medication packets. Of these, 27 (52.9%) medicines were SSRIs, 11 (21.5%) were SNRIs, and the remaining 13 (25.6%) were TCAs and other antidepressants.

Page Count, Sentence Count, Word Count, Syllable Count, Average Sentence Length and Average Word Length data of the drug package inserts according to the groups, are presented in Table 2. The average Ateşman

readability score was determined as 71.4. Accordingly, it was determined that the drug package inserts require a grade 7 or 8 of education for readability. Likewise, the readability level of Bezirci–Yılmaz is also 7-8. It was determined that there is a grade (primary education) level. Çetinkaya-Uzun's readability score was calculated as 45.4 and a 8-9th grade level was determined. No statistically significant difference was found between the groups in terms of readability status (Table 3). According to this data, the findings obtained with the three readability formulas were found to be compatible with each other (Table 4).

Table 2. Grammar statistical data of drug package inserts of antidepressant drugs.

Parameters	Groups	n	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
Page Count	SSRI	27	11.3	2.0	11	8	15
	SNRI	11	11.1	3.8	9	7	19
	TCA and Other	13	8.6	1.7	8	7	11
Sentence Count	SSRI	27	585.1	107.5	576	269	789
	SNRI	11	594.3	297.2	539	296	1210
	TCA and Other	13	472.9	141.3	453	293	730
Word Count	SSRI	27	3167.9	623.2	3208	2197	4446
	SNRI	11	3157.7	1361.8	2943	1724	5741
	TCA and Other	13	2340.6	666.6	2217	1608	3274
Syllable Count	SSRI	27	8790.3	1506.3	8704	6350	12400
	SNRI	11	8902.2	4011.1	8254	4748	16837
	TCA and Other	13	6718.4	1982.2	6478	4561	9663
Average Sentence Length	SSRI	27	5.4	0.7	5.60	4.30	8.20
Average Word Length	SNRI	11	5.4	0.7	5.50	4.30	6.50
	TCA and Other	13	5.0	0.5	5.00	4.10	5.90
Average Word Length	SSRI	27	2.81	0.0535	2.80	2.72	2.97
	SNRI	11	2.83	0.0804	2.80	2.76	3.01
Average Word Length	TCA and Other	13	2.85	0.0855	2.85	2.72	3.09

SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SNRI: Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor, TCA: Tricyclic antidepressant

Table 3. The average readability scores of the drug package inserts of antidepressant drugs

	SSRI (n=27)	SNRI (n=11)	TCA and Others (n=13)	Total (n=51)	p value
Ateşman readability index	71,6±3,3	70,9±2,7	71,3±3,5	71,4±3,2	,790*
Çetinkaya-Uzun Readability Index	45,7±5,6	45,4±1,5	43,9±1,6	45,4±4,2	,078*
Bezirci-Yılmaz readability index	7 – 8 23(85,2%) grade	8(72,7%)	9(69,2%)	40(78,4%)	
Bezirci-Yılmaz readability index	9 – 10 3(11,1%) grade	3(27,3%)	4(30,8%)	10(19,7%)	,439**
	11 – 12 1(3,7%) grade	0(0,0%)	0(0,0%)	1(1,9%)	

Data are given as mean±SD or n (%). *Kruskal Wallis test, ** Chi Square test (Fisher's exact test)

Table 4. Correlation of readability indexes of drug package inserts of antidepressant drugs

	Ateşman readability index	Çetinkaya-Uzun Readability Index	Bezirci-Yılmaz readability index
Ateşman readability index	1		
Çetinkaya-Uzun Readability Index	0,557** ,000	1	
Bezirci-Yılmaz readability index	-0,715** ,000	-0,610** ,000	1

**Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

4. Discussion

A drug package insert is a paper that accompanies a medicine and provides information on how the drug should be administered and what side effects patients may experience (8). Reading the package insert of drugs is one of the important factors affecting knowledge and behavior in drug use

(9). It is known that reading the package insert of drugs and understanding the information given about them are associated with health literacy. Understanding the drug package insert is one of the most important factors affecting adherence to treatment (10). Pharmaceutical drug package inserts are

important tools for accessing health information, yet the number of studies performed with the readability of drug package inserts is limited in the literature. To the best of our knowledge, there exists no study of the readability levels of the drug package inserts of antidepressant drugs with the Turkish readability formula. In our study, the package inserts of antidepressant drugs were found at the primary level (7-8th grade) according to two Turkish readability formulas and at a secondary level (8-9th grade) according to a formula.

Antidepressant medications are used for several purposes, over a wide variety of age groups, and at numerous dosage levels. Fibromyalgia, neuropathic pain, migraine, irritable bowel syndrome, etc., are also recommended as adjuvant treatments in many psychosomatic diseases, even though depressive disorders and anxiety disorders are the primary indicators (11-14). It is known that they are utilized in a large patient population other than the exclusive mental patient group, when their usage with comorbid disorders is also taken into account. In light of this circumstance, it is crucial to assess the reading level of all age groups, beginning with children. Poor socioeconomic status and poor education levels are related to a rise in psychiatric illnesses (15). Drug package inserts with lower reading levels will aid in greater public education in this regard.

In a study conducted in 2011, Haw et al. analysed the level of patient information in the package leaflets of antidepressant drugs in the United Kingdom. The study evaluated the content, design, readability level and the role of drug package inserts in improving patients' knowledge and skills related to drug use. Although the readability scores of the drug package inserts were not dire, it was concluded that the drug package inserts were insufficient to answer patients' questions about the use of the drug or to help them make decisions by emphasising other factors affecting readability (16). In 2015, a systematic review of the literature on the readability of drug package inserts was published, in which 22 studies published between 2008 and 2013 were analysed. This

review, which analysed texts written in English, Portuguese, Italian, French and Spanish, generally emphasised the need for better readability of drug leaflets to improve patient understanding and safety. It also emphasises that better methods and standards should be developed to improve the readability of drug package inserts. It states that the content and design of drug package inserts should be appropriate for the target audience and support problem-solving skills related to drug use (17).

A study conducted in Iran in 2015, utilizing a population-based approach with a sample size of 36,000 individuals, revealed that individuals with lower levels of education exhibited a higher prevalence of mental disorders (18). According to different research, a heightened level of education serves as a safeguard against the onset of anxiety and depression (19). Recent findings regarding the correlation between educational level and psychiatric patients are lacking. However, a systematic review conducted in 2007, based on previous studies conducted in the United States, reported that 50% of hospitalized psychiatric patients were functionally illiterate (20).

In a recent article about the readability of eyedrop drug package inserts, it was stated that the drug package inserts could be understood with an average undergraduate education (21). Another recent study of over-the-counter (OTC) drug package inserts in China, the overall text-reading level of the drug package inserts was found to be equivalent to the median reading level for 12th graders (9.5 to 12) (8). Informed consent forms for intravenous and intramuscular injection were evaluated in terms of readability; according to the Ateşman readability formula of all these forms, it was found to be of moderate difficulty (9th-12th grade) and at the 7th-8th grade, according to the Bezirci-Yılmaz readability formula. It was stated that the readability of these texts was quite low (22).

In a study conducted in Qatar, the readability and comprehensibility of patient information brochures for antidiabetic medications were

examined. The findings indicated that the readability level of the materials was at least at an 11th-grade level and that most patients were unable to comprehend them (23). The other article examining the drug package inserts in Iran, a significant portion of the medications were found to possess low readability levels and were deemed unsuitable for non-expert readers (24).

In recent studies on the readability and intelligibility of various health-related materials, it has been revealed that there are incompatibilities between the readability of these materials and the reading skills of the target audience (25, 26). It is seen that the technical language used mostly in these materials makes many health-related materials difficult (27).

In a 2018 study conducted in our country, the median education level of the whole population was determined to be 4.8 years for women and 7.1 years for men (28). Considering these facts, the drug package insert information of antidepressant drugs, at the 5-6th grade level in our country, may be more likely to increase readability.

Drug package inserts should also be evaluated in terms of layout, writing style, appearance and attraction features (4). In this study, drug package inserts were evaluated only in terms of their readability and not using these features and this is the principal limitation of our study.

5. Conclusion

We conclude that it is crucial to have information about how drugs should be used, their mechanism of action, their side effects, as well as the interaction of other drugs used concurrently. It is critical to improve reading habits of drug package inserts and to provide education on what needs to be considered when reading these documents. During this process of educating and consulting, the level of health literacy of individuals may need to be taken into consideration. It is recommended that drug boxes and drug package inserts should be written using fonts which individuals can easily see and read, using words they can understand.

REFERENCES

1. Goldbort R., Readable writing by scientists and researchers. *Journal of Environmental health*, 2001;63: 40-40.
2. Ateşman E., Türkçede okunabilirliğin ölçülmesi. *Dil Dergisi*, 1997; 58:71-74.
3. Sheffler ZM, Patel P, Abdijadid S (Edited by). *Antidepressants: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL)*, 2022
4. Özkan N.F., Ulutaş BH., Üniversite öğrencilerinin prospektüs kullanma bilinci ve davranışlarının araştırılması. *Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi*, 2018; 44:51-62.
5. Rehberi Tİ. Erişim yeri: <https://www.ilacrehberi.com/ilac-fiyatlari/> 2023. Erişim tarihi 20.02.2023
6. Bezirci B., Yılmaz A.E., Metinlerin okunabilirliğinin ölçülmesi üzerine bir yazılım kütüphanesi ve Türkçe için yeni bir okunabilirlik ölçütü. *Dokuz Eylül Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Fen ve Mühendislik Dergisi*, 2010;12:49-62.
7. Çetinkaya, G., Uzun, L. Türkçe Ders Kitaplarındaki Metinlerin Okunabilirlik Özellikleri. Hakan Ülper (Edited by). *Türkçe Ders Kitabı Çözümlemeleri*. Ankara: PegemA Akademi, 2014:141-154.
8. Zheng, Y., Tang, Y., Tseng, H. C., Chang, T. H., Li, L., Chen, P., Tang Y., Lin X., Chen X., Tang K., Evaluation of quality and readability of over-the-counter medication package inserts. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 2022;18: 3560-3567
9. McDonald, H. P., Garg, A. X., Haynes, R. B., Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *Jama*, 2002;288:2868-2879.
10. MacLaughlin, E. J., Raehl, C. L., Treadway, A. K., Sterling, T. L., Zoller, D. P., Bond, C. A. Assessing medication adherence in the elderly: which tools to use in clinical practice?. *Drugs & aging*, 2005;22, 231-255.
11. Mascarenhas RO, Souza MB, Oliveira MX, Lacerda AC, Mendonça VA, Henschke N, Oliveira VC. Association of Therapies With Reduced Pain and Improved Quality of Life in Patients With Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 202;181:104-112
12. Selvy M, Cuménil M, Kerckhove N, Courteix C, Busserolles J, Balayssac D. The safety of medications used to treat peripheral neuropathic pain, part 1 (antidepressants and antiepileptics): review of double-blind, placebo-controlled,

- randomized clinical trials. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19:707-733.
13. Oh, S. J., Takakura, W., Rezaie, A., Shortcomings of trials assessing antidepressants in the management of irritable bowel syndrome: a critical review. *Journal of Clinical Medicine*, 2020; 9:2933.
 14. Burch, R., Antidepressants for preventive treatment of migraine. *Current treatment options in neurology*, 2019; 21:1-12.
 15. Slominski, L., Sameroff, A., Rosenblum, K., Kasser, T. I. M., Longitudinal predictors of adult socioeconomic attainment: The roles of socioeconomic status, academic competence, and mental health. *Development and Psychopathology*, 2011;23; 315-324.
 16. Haw, C., Stubbs, J., Patient information leaflets for antidepressants: are patients getting the information they need?. *Journal of Affective Disorders*, 2011;128;165-170.
 17. Pires, C., Vigário, M., Cavaco, A., Legibilidade das bulas dos medicamentos: revisão sistemática. *Revista de Saúde Pública*, (2015). 49.
 18. Noorbala, A. A., Faghihzadeh, S., Kamali, K., Yazdi, S. A. B., Hajebi, A., Mousavi, M. T., Nouri, B. Mental health survey of the Iranian adult population in 2015. *Archives of Iranian medicine*, (2017). 20(3), 0-0.
 19. Bjelland, I., Krokstad, S., Mykletun, A., Dahl, A. A., Tell, G. S., Tambs, K., Does a higher educational level protect against anxiety and depression? The HUNT study. *Social science & medicine*, (2008). 66(6), 1334-1345.
 20. Desplenter, F. A., Simoons, S., Laekeman, G. The impact of informing psychiatric patients about their medication: a systematic review. *Pharmacy World and Science*, (2006). 28, 329-341
 21. Ay, İ. E., Duranoğlu, Y., Göz damlası prospektüslerinin okunabilirlik düzeyinin değerlendirilmesi. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences*, (2022). 27(1), 55-59.
 22. Emre, E. B. E. M., Tutar, M. S., YILDIZ, M., CANITEZ, A., Özlem, K. A. R. A., Kozanhan, B. İntravenöz ve intramüsküler enjeksiyon bilgilendirilmiş onam formlarının okunabilirlik açısından değerlendirilmesi. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences*, (2019). 24(2), 132-136.
 23. Munsour, E. E., Awaisu, A., Hassali, M. A. A., Darwish, S., & Abdoun, E., Readability and comprehensibility of patient information leaflets for antidiabetic medications in Qatar. *Journal of Pharmacy Technology*, (2017). 33(4), 128-136.
 24. Zarea Gavgani, V., Mirzadeh-Qasabeh, S., Hanaee, J., & Hamishehkar, H., Calculating reading ease score of patient package inserts in Iran. *Drug, healthcare and patient safety*, (2018). 9-19.
 25. Rudd, R. E., Health literacy skills of US adults. *American journal of health behavior*, 2007;31;8-18.
 26. Piñero-López, M. A., Modamio, P., Lastra, C. F., Mariño, E. L., Readability assessment of package inserts of biological medicinal products from the European medicines agency website. *Drug safety*, 2014;37:543-554.
 27. Schwartzberg, J. G., Cowett, A., VanGeest, J., & Wolf, M. S. Communication techniques for patients with low health literacy: a survey of physicians, nurses, and pharmacists. *American journal of health behavior*, 2007;31;96-104.
 28. Eryurt, M. A., Arslan, H., Güneş, K., Bani, B., 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması İleri Analiz Çalışması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Ankara, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK. 2021.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Kütahya University of Health Sciences Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 2023/01.23, Date: 11.01.2023)

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis

Authorship Contributions: Design: MA. Data Collection or Processing: MA. Analysis or Interpretation: MA. Literature Search: MA. Writing: MA.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Research Article / Araştırma Makalesi

Tip 1 Bipolar Bozuklukta Tedavi Uyumunu Etkileyen Faktörler
Factors Affecting The Treatment Compliance in Bipolar Disorder Type I

¹Neşe Burcu Bal, ²Hüseyin Hamdi Özsan

¹Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara, Türkiye
²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Emekli Öğretim Üyesi, Ankara, Türkiye

Özet: Medikal tedaviye uyumsuzluk, bipolar bozukluk (BB) hastalarında zorlanmanın ve yeti yitiminin yaygın nedenlerinden birisidir. Bu çalışmada, remisyonda olan BB hastalarında tedavi uyum düzeylerinin belirlenmesi, tedaviye uyum üzerine etkili olabilecek faktörlerin çok yönlü olarak tespit edilmesi amaçlanmaktadır. Araştırmaya remisyonda BB tip 1 tanılı 50 hasta dahil edilmiş, sosyodemografik veri formu, Kısa Uluslararası Nöropsikiyatrik Görüşme (MINI Plus 5.0.0), Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (FAST), İlgörünün Üç Bileşenini Değerlendirme Ölçeği, UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği, Algılanan Sosyal Destek Ölçeği (ASDÖ) ve Tıbbi Tedaviye Uyum Oranı Ölçeği (TTUOÖ) uygulanmıştır. Grupların karşılaştırılmasında; TTUOÖ toplam puanları, cinsiyete ($p<0,05$), çalışma durumuna ($p<0,05$), medeni duruma ($p<0,05$), yakınına göre tedavi uyumu ($p<0,05$) ve yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) eşlik edip etmemesine göre ($p<0,05$) göre anlamlı fark saptanmıştır. TTUOÖ toplam puanı ile düzenli ilaç kullanım süresi ($p<0,01$) ve içgörü toplam puanı ($p<0,01$) arasında aynı yönlü, YMDÖ ($p<0,01$) ve UKU yan psikolojik yan etkiler altölçeği (UKU1) ($p<0,01$) ve tüm yan etkiler toplam puanı (UKU toplam) ($p<0,05$) arasında ters yönlü bir ilişki saptanmıştır. Yapılan Regresyon analizinde; çalışma durumu, eşlik eden YAB ve YMDÖ toplam puanlarının TTUOÖ toplam puanı üzerinde etkili faktörler olduğu bulunmuştur ($R=0,64$). Araştırmanın bulgularına göre; erkek, evli, düzenli bir işte çalışıyor olmak ve yüksek içgörü düzeyi tedavi uyumunu olumlu yönde etkilerken, yan etkiler ve eşik altı manik belirtiler tedavi uyumunu olumsuz yönde etkilemektedir. Bu sonuçlar doğrultusunda, BB hastalarının iş yaşamının ve sosyal hayatının desteklenmesi, hastalık ve tedavi konularında ayrıntılı bilgilendirilmesi amacıyla psikoeğitime ağırlık verilmesinin önemli olduğu sonuçlarına ulaşılabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bipolar Bozukluk, Tedavi Uyumunu, İlaç Tedavisine Uyum, Eşik Altı Belirti

Abstract: Non-adherence to medical treatment is one of the common causes of difficulties and disability in bipolar disorder (BD) patients. In this study it is aimed to determine the level of treatment compliance and the factors that may affect the treatment compliance in many aspects. 50 patients followed up with BD type I in remission and they were evaluated with sociodemographic data form, The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI Plus 5.0.0), Hamilton Depression Scale (HAM-D), Young Mania Rating Scale (YMRS), Functioning Assessment Short Test (FAST), Schedule for Assessing the Three Components of Insight, UKU Side Effect Rating Scale, The Multidimensional Scale of Perceived Social Support (MSPSS) and Medication Adherence Rating Scale (MARS). The total score of treatment compliance differed statistically among patients depending on the gender ($p<0,05$), employment status ($p<0,05$), marital status ($p<0,05$), treatment compliance according to a relative ($p<0,05$) and presence of generalized anxiety disorder (GAD) ($p<0,05$). The total score of MARS is statistically related with the duration of regular medication use ($p<0,01$) and total score of insight scale ($p<0,01$). On the other hand, it has statistically significant inverse relationships with YMRS total score, Psychological Side Effects Subscale of UKU (UKU1) ($p<0,01$) and total UKU score (UKU total) ($p<0,05$). In the regression analysis, employment status, accompanying GAD and YMRS total scores were found to be effective factors on the MARS total score ($R=0,64$). In BD, being male and married, working in a regular job, having high insight affect treatment compliance positively, side effects and presence of subthreshold manic symptoms affect treatment compliance adversely. According to these results it can be inferred that supporting the working and social life of patients with BD, focusing on psychoeducation to inform patients about the disorder and treatment issues are important.

Keywords: Bipolar Disorder, Treatment Compliance, Medication Adherence, Subthreshold Symptoms

ORCID ID of the authors: NBB.0000-0002-6445-9393, HHO. 0009-0000-9582-7999.

Received 15.05.2023

Accepted 21.07.2023

Online published 15.08.2023

Correspondence: Neşe Burcu BAL- Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara, Türkiye
e-mail: nerveorhanakkus@gmail.com

1. Giriş

Bipolar Bozukluk (BB); depresif, karma, manik ya da hipomanik belirtiler ile sağlıklı belirtisiz ara dönemlerle dönüşümlü seyreden, atak dönemlerinde hastalarda ciddi sosyal ve mesleki işlevsellik kaybına yol açan süregelen bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (1). Bipolar bozuklukta tedavi, bulguların kontrolü, tekrarların önlenmesi, bilişsel işlevlerin korunması, komorbid durumların gelişimini azaltma ve en önemlisi de işlevsellikte ve yaşam kalitesinin yükselmesinde pek çok hasta için önemli bir araçtır. Tedavinin olası pozitif etkilerinin ortaya çıkması ve bunların sürdürülmesi hastaya sunulan ilaç dahil tedavi programına uyulması ile mümkün olabilmektedir (2). İlaç tedavisi olmaksızın; manik epizodu takip eden 18 ay içinde %90'ın üzerinde, depresif epizodu takip eden 18 ay içinde ise %70'in üzerinde relaps görüldüğü, ilaç tedavisi gören hastalarda bile 5 yıllık relaps oranının %70'i aştığı bildirilmektedir (3). İlaç tedavisi semptomatik duygudurum epizodlarının tedavisinde, relaps ve rekürrensten korumada esas olmasına rağmen medikal tedaviye uyumsuzluk tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi BB hastalarında da zorlanmanın ve yeti yitiminin yaygın nedenlerinden birisidir (4–8). BB'de ilaç tedavisine uyumsuzluk oranları çalışmalara göre %20 ila %66 (ort. %41) arasında değişmektedir (6,9–11). Bu durumun; iyileşmede gecikme, daha sık relaps ve rekürrens (12,13), intihar girişiminde (13) ve intihar sonucu ölümden artış (14), daha fazla hastane yatışı (15,16), daha sık psikiyatrik acil başvurusu (17), hastalığın daha yüksek global maliyeti gibi birçok olumsuz sonucu tespit edilmiştir (13,18).

BB hastalarında ilaç tedavisini etkileyen hem klinik hem sosyodemografik birçok faktör tanımlanmıştır ve bunların belirli bir kısmı BB hastalarında yüksek tedavi uyumsuzluğu oranlarına tutarlı bir şekilde olumsuz katkıda bulunmaktadır (4,19). Bu faktörler; alkol ve madde kullanım bozukluğu (20,21), anksiyete bozuklukları (22) gibi komorbid psikiyatrik bozukluklar (21,23), genç olma, bekar olma ve yalnız yaşama gibi demografik özellikler (8,11), erken hastalık başlangıç yaşı, ilaç yan etkileri gibi faktörlerdir (4,22). Kişinin hastalığa karşı içgörüsünün olmaması veya

yetersiz olması da ilaç uyumunu olumsuz etkilemektedir (24–27). Sosyal destek, aile desteği gibi çevresel faktörler tedavi uyumu üzerine etkili faktörler arasındadır. Sosyal ve çevresel desteğin yetersiz olması, hastanın ve çevresinin ilaç tedavisine ve ruhsal hastalığa karşı tutumu, ilaç kullanımının toplumsal hayatta yarattığı düşünülen güçlükler, kültürel inançlar tedavi konusunda görülen baskı gibi etkenler uyumsuzluk riskini artırır (25,26,28). Özellikle hastalık süresinin uzunluğu ve sık yatışlar, hastalarda hastalıklarının hiç düzelmeyeceği ve tedavi girişimlerinin etkili olamayacağı şeklindeki düşüncelerin gelişmesine neden olarak tedavi uyumlarını bozmaktadır (29). İlaçların istenmeyen yan etkileri de psikiyatrik bozukluklarda tedavi uyumunu olumsuz etkilemektedir (30). Uzun etkili enjekte edilebilir antipsikotik ilaçların (UEA), BB'de tedaviye uyumu artırmada ve nüksleri önlemede etkili oldukları bildirilmektedir (31). Epizodların sıklığı, oral ilaçlara uyumsuzluk, şiddeti yüksek olan epizodlar, rezidüel belirtiler ve hastanın tercihi gibi pek çok nedenle UEA ilaçlar BB hastalarının tedavisinde giderek daha sık tercih edilmeye başlanmıştır (31,32). Ancak tedavi uyumu; hastanın içgörüsünde yetersizlik, zayıf sosyal destek, ilaç yan etkileri gibi birçok etken tarafından bozulabilen kompleks bir durumdur ve hastalarda bu nedenlerle UEA ilaçlara dahi uyumsuzluk görülebilmektedir.

Araştırmamızda bu faktörler, remisyonda BB 1 hastalarında hem klinik hem sosyodemografik açıdan çok yönlü olarak değerlendirilmeye çalışılmıştır. Böylece, BB hastalarının tedavi uyumunu artırabilmek için hastaların hangi özelliklerine odaklanılması gerektiğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

2.1. Örneklem Seçimi

Örneklem, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Erişkin Psikiyatrisi Polikliniği'ne Ekim 2014 – Temmuz 2015 tarihleri arasında başvuran, Amerikan Psikiyatri Birliği Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı,

Dördüncü Baskı (DSM-IV) (33)'e göre BB 1 tanısı alan hastalardan oluşmaktadır (n=50). Dahil olma ölçütleri, 18-65 yaş arasında olmak, remisyonda olmak (HAM-D puanı<7, Y-MRS puanı<7 olması), çalışmaya katılmaya sözlü ve yazılı onam verilmiş olmasıdır. Örneklem için belirlenmiş dışlama ölçütleri; (i) ek nörolojik hastalık olması; (ii) mental retardasyon ek tanısının olmasıdır. Çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mezuniyet Öncesi Öğrenci Araştırmaları Etik Değerlendirme Kurulu tarafından incelenmiş ve 27.10.2014 tarih ve 17-733-14 karar numarası ile etik bakımdan onaylanmıştır.

2.2. Veri Toplama Araçları

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik bilgileri ve bazı klinik özellikleri yarı yapılandırılmış bir anket ile toplanmıştır. Bu anket; hastaların yaşı, eğitimi, mesleği gibi kişisel bilgilerin yanında hastalıkla ilgili; hastalığın başlangıç yaşı, yatış sayısı gibi bilgileri de içermektedir. Hastalara tedavi uyumu ile ilgili; "Ne sıklıkta ayaktan kontrole geliyorsunuz?" sorusu yöneltilmiş, yanıtlar "altı aydan seyrek" ve "altı ay ve daha sık" şeklinde gruplandırılmıştır. Aynı zamanda, hastanın bir yakınına yöneltilen ve hastanın tedavi uyumu ile ilgili düşüncelerini belirlemeye yönelik sorular yer almaktadır. Hasta yakınlarından kendilerine yöneltilen; "Yakınınızın tedaviye uyumunu nasıl değerlendiriyorsunuz?", "İlacını kendiliğinden düzenli alıyor mu?", "Ayaktan kontrollerine düzenli geliyor mu?" sorularına "evet", "kısmen", "hayır" yanıtlarından birini seçmesi istenmiş, "hayır" yanıtı hasta yakınına göre tedaviye uyumsuz olarak değerlendirilmiştir.

2.2.1. Kısa Uluslararası Nöropsikiyatrik Görüşme (MINI Plus 5.0.0 – Mini International Neuropsychiatric Interview)

Sheehan ve Lecrubier (1998) tarafından geliştirilen DSM-IV Eksen I psikiyatrik rahatsızlıklar için düzenlenmiş yapılandırılmış bir görüşme aracıdır (34). Klinisyen tarafından uygulanmaktadır. Yapılandırılmış tarama soruları sorulmakta, "evet" cevabı alınması halinde ayrıntılı değerlendirmeye geçilmektedir. Türkçe'ye uyarlanması Engeler

(2004) tarafından yapılmıştır (35). Bu çalışmada, çalışmaya katılan hastaların BB tanısını doğrulamak ve ek psikiyatrik tanı varlığını araştırmak amacıyla kullanılmıştır.

2.2.2. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), (Hamilton Depression Rating Scale)

Ölçek, Max Hamilton (1960) tarafından depresyon düzeyini derecelendirmek amacıyla geliştirilmiştir (36). Son bir hafta içinde yaşanan depresyon belirtilerini sorgulayan 17 maddeden oluşmaktadır. 0-7 puan hastada depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 puan arası orta ve 29 puan ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir. Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır (37).

2.2.3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), (Young Mania Rating Scale)

Young ve arkadaşları (1978) tarafından geliştirilmiş, beş şiddet derecesi içeren 11 maddeden oluşan, görüşmeci tarafından puanlanan bir ölçektir (38). 12 puan ve üzeri mani lehine değerlendirilmektedir. Bu araştırmada 7 puan altı remisyona lehine değerlendirilmiştir. Türkçe geçerlik güvenilirlik çalışması Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (39).

2.2.4. Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ), (Functioning Assessment Short Test)

Bipolar bozuklukta işlevselliğin seri bir biçimde değerlendirilmesini sağlamak üzere Rosa ve arkadaşları (2007) tarafından geliştirilmiştir (40). KİDÖ 24 maddeli, görüşmecinin uyguladığı dörtlü likert tipi bir ölçektir (0=hiç zorlanma yok, 3=aşırı derecede zorlanma). Altı boyuttan oluşmaktadır; otonomi, mesleki işlevsellik, bilişsel işlevsellik, mali konular, kişilerarası ilişkiler ve boş zaman etkinlikleri. Yüksek puan kötü işlevselliği göstermektedir. Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Aydemir ve Uykur tarafından, 2012 yılında yapılmıştır (41).

2.2.5. İçgörünün Üç Bileşenini Değerlendirme Ölçeği (İÜBDÖ), (Schedule for Assessing the Three Components of Insight)

David ve ark. tarafından 1992 yılında geliştirilen, sekiz sorudan oluşan ve klinisyen tarafından uygulanan yarı yapılandırılmış bir ölçektir (42). İlk 7 sorunun en yüksek toplam puanı 14'tür. Sekizinci soru hipotetik olarak sunulmuştur ve bu sorunun sorulması görüşmeceye bırakılmıştır. Bu soru ile birlikte en yüksek toplam puan 18'dir. Hastanın yüksek puan alması yüksek içgörü düzeyini gösterir. Bu ölçeğin ülkemizde geçerlik ve güvenilirlik çalışması, Arslan ve arkadaşları tarafından 2001 yılında yapılmıştır (43).

2.2.6. UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği (Udvalg for Kliniske Undersegelser)

Terapötik dozlarda kullanılan psikotrop ilaçlara bağlı ortaya çıkan klinik yan etkilerin değerlendirilmesi amacıyla Lingjaerde ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (44). Psikolojik (UKU1), nörolojik (UKU2), otonomik (UKU3) ve diğer (UKU4) yan etkiler olmak üzere toplam 48 maddelik dört alt ölçekten oluşmaktadır. Her bir madde dört seçeneğe sahip olup '0' yan etki olmadığını '3' ise yan etkinin şiddetli olduğunu göstermektedir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması şizofreni hastalarında yapılmıştır (45).

2.2.7. Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği (ÇBASDÖ)

Zimet ve arkadaşları tarafından 1988'de geliştirilen ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması 2001'de Eker ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. ÇBASDÖ toplam 12 maddeden oluşan bir ölçektir (46,47). Her biri 4 maddeden oluşan desteğin kaynağına ilişkin 3 grubu içerir. Bunlar; aile, arkadaş ve özel bir insandır (diğer). Her alt ölçeğin puanı 0-28 arasında; toplam puansa 0-84 arasında değişmektedir. Elde edilen puanın yüksek olması algılanan sosyal desteğin yüksek olduğunu ifade etmektedir.

2.2.8. Tıbbi Tedaviye Uyum Ooranı Ölçeği (TTUOÖ), (MARS-Medication Adherence Rating Scale)

Thompson tarafından 2000 yılında geliştirilen ve ülkemizde geçerlik ve güvenilirliği 2006'da Koç tarafından yapılan tıbbi tedaviye uyum oranı ölçeği psikiyatrik hastalarda tedaviye katılımı ölçmek amacıyla kullanılmaktadır (48,49). Ölçekte evet-hayır şeklinde cevap verilecek olan 10 soru yer almaktadır. Ölçekten alınan puanların yüksek olması uyum düzeyinin yüksek, düşük puanlar ise uyum düzeyinin düşük olduğu şeklinde yorumlanmaktadır.

2.3. Verilerin analizi

Çalışmada sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama \pm standart sapma şeklinde, kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri hasta sayısı (N) ve yüzde (%) şeklinde gösterilmiştir. Tedavi uyum toplam puanının gruplar arasında karşılaştırılmasında Bağımsız Gruplar İçin t Testi kullanılmıştır. Ayrıca tedavi uyum toplam puanının diğer ölçek puanları ile ilişkisinin araştırılmasında Pearson Korelasyon Katsayısı'ndan yararlanılmıştır. Düşük düzeyde ilişki için $R=0,2-0,4$; orta düzeyde ilişki için $R=0,4-0,7$; güçlü ilişki için $R>0,7$ kabul edilmiştir. Multivariate analiz için tedavi uyum toplam puanına etki eden faktörlerin araştırılmasında Stepwise Linear Regresyon Analizi kullanılmıştır. Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS Statistics 21.0 istatistiksel paket programı kullanılarak yapılmıştır. Test sonuçlarında elde edilen p değerleri %95 güven düzeyinde ve $\alpha=0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

3. Bulgular

Çalışmaya toplam 50 hasta alınmıştır. Örneklemin sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların tedavi uyumuna yönelik yarı yapılandırılmış bir anket uygulanmıştır. Bu ankete verilen cevaplara göre hastaların 35'i (%70) 6 ay ve daha sık aralıklarla ayaktan kontrole geldiğini, 15'i (%30) ise 6 aydan seyrek ayaktan kontrole geldiğini belirtmiştir. Katılımcıların yakınlarına da hastaların tedavi uyumu hakkındaki düşüncelerine yönelik sorular yöneltilmiştir. Hasta yakınlarının 31'i (%62) hastanın tedaviye uyumlu olduğunu

ifade ederken, 19'u (%38) hastanın tedaviye uyumlu olmadığını ifade etmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Örneklemenin sosyodemografik ve klinik özellikleri

		Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Erkek	18	36
	Kadın	32	64
Eğitim Durumu	8 Yıl ve Altı	15	30
	8 Yıl Üstü	35	70
Çalışma Durumu	Çalışmıyor	22	44
	Çalışıyor	28	56
Medeni Durum	Evli Olmayan	22	44
	Evli	28	56
Sigara Kullanımı	Hayır	22	44
	Evet	28	56
Kontrol Sıklığı	6 Aydan Seyrek	15	30
	6 Ay ve Daha Sık	35	70
Yakınına Göre Tedaviye Uyumu	Tedaviye uyumsuz	19	38
	Tedaviye uyumlu	31	62
		Ort ± SS (Min-Max)	
Yaş (yıl)		40,5 ± 11,6 (21-64)	
Hastalık Başlangıç Yaşı (yıl)		26,1 ± 10,2 (13-53)	
Hastaneye yatış sayısı (n)		1,9 ± 2,3 (0-12)	

Hastalar, uygulanan TTUOÖ'ye göre; en az 2, en fazla 10 puan almışlardır. Ortalama TTUOÖ puanı $7,02 \pm 2,20$ olarak hesaplanmıştır.

Grupların karşılaştırılmasında; erkeklerin kadınlara göre ($p<0,05$), çalışanların çalışmayanlara göre ($p<0,05$), evli olanların

evli olmayanlara göre ($p<0,05$), yakınının ifadesine göre tedaviye uyumlu olanların uyumlu olmayanlara göre ($p<0,05$) ve yaygın anksiyete bozukluğu tanı ölçütünü karşılamayanların ölçütü karşılayanlara göre ($p<0,05$) TTUOÖ toplam puanları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların TTUOÖ toplam puanlarının sosyodemografik verilere göre karşılaştırılması

Sosyodemografik veriler		Hasta Sayısı (n)	Ortalama ± Standart Sapma	p değeri
Cinsiyet	Erkek	18	7,9 ± 1,8	0,025*
	Kadın	32	6,5 ± 2,3	
Eğitim Durumu	8 Yıl ve Altı	15	7,1 ± 2,3	0,923
	8 Yıl Üstü	35	7,0 ± 2,2	
Çalışma Durumu	Çalışmıyor	22	6,1 ± 2,3	0,011*
	Çalışıyor	28	7,7 ± 1,9	
Medeni Durum	Evli Olmayan	22	6,2 ± 2,3	0,016*
	Evli	28	7,7 ± 2,0	
Sigara Kullanımı	Hayır	22	7,0 ± 2,3	0,943
	Evet	28	7,0 ± 2,2	
Kontrol Sıklığı	6 Aydan Seyrek	12	5,9 ± 2,5	0,077
	6 Ay ve Daha Sık	31	7,2 ± 1,9	
Yakınına Göre Tedaviye Uyumu	Tedaviye Uyumsuz	19	4,8 ± 1,8	<0,001*
	Tedaviye Uyumlu	31	8,4 ± 1,1	
Eşlik eden YAB (şimdi-geçen 6 ay)	Ölçütü Karşılamıyor	36	7,9 ± 1,6	<0,001*
	Ölçütü Karşılıyor	14	4,6 ± 1,7	

Sosyodemografik veriler	Hasta Sayısı (n)	Ortalama Standart Sapma	± p değeri
Psikotik Özellikli BB Ölçütü Karşılıyor	10	7,9 ± 1,4	0,065
(yaşamında) Ölçütü Karşılıyor	40	6,8 ± 2,3	

Açıklamalar: TTUOÖ; Tıbbi Tedaviye Uyum Oranı Ölçeği, YAB; Yaygın Anksiyete Bozukluğu, BB; Bipolar Bozukluk

Yapılan Pearson Korelasyon analizlerinde; TTUOÖ toplam puanı ile düzenli ilaç kullanım süresi ($p<0,01$; $r= 0,417$) ve içgörünün üç bileşenini değerlendirme ölçeği toplam puanı ($p<0,01$; $r=0,422$) arasında istatistiksel olarak aynı yönlü ve orta düzeyli anlamlı bir ilişki saptanmıştır. TTUOÖ toplam puanı ile YMDÖ toplam puanı ($p<0,01$; $r=-0,37$) arasında ters yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Hastaların YMRS toplam puanı düştükçe tedavi uyumu puanı artmaktadır.

Ayrıca tedavi uyum toplam puanı ile UKU yan etki değerlendirme ölçeği psikolojik yan etkiler alt ölçeği toplam puanı (UKU1) ($p<0,01$; $r=-0,374$) ve tüm yan etkiler toplam puanı (UKU toplam) ($p<0,05$; $r=-0,297$) ölçek puanları arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Tedavi uyum toplam puanı ile UKU1 ve UKU toplam ölçek puanları arasında ters yönlü ve düşük düzeyli bir ilişki vardır (Tablo 3).

Tablo 3. TTUOÖ toplam puanı ile örneklemin klinik özelliklerinin ve diğer ölçek puanlarının ilişkisi

	r	p
Yaş	0,180	0,210
Toplam Eğitim süresi	0,093	0,523
Hastalık Başlangıç Yaşı	-0,097	0,503
Düzenli İlaç Kullanım Süresi	0,417	0,003*
ÇBASDÖ toplam puanı	0,133	0,357
KİDÖ toplam puanı	-0,216	0,132
İÇGÖRÜ toplam puanı	0,422	0,002*
UKU1 toplam puanı	-0,374	0,007*
UKU2 toplam puanı	-0,100	0,492
UKU3 toplam puanı	-0,151	0,295
UKU4 toplam puanı	-0,129	0,371
UKU toplam puanı	-0,297	0,036*
YMDÖ toplam puanı	-0,37	0,009*

Açıklamalar: ÇBASDÖ; Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği, KİDÖ; Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği, UKU; UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği, YMDÖ; Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Yapılan Çoklu Doğrusal Regresyon analizi ile modelde; yaygın anksiyete bozukluğunun eşlik edip etmiyor olmasının ($\beta=-3.12$, $SE:0.44$, $t=-7.17$, $p<0.001$), hastaların çalışma durumunun ($\beta=1.44$, $SE:0.39$, $T=3.67$, $p=0.001$) ve YMDÖ toplam puanlarının ($\beta = -0.30$, $SE:0.12$, $T=-2.57$, $p=0.013$) TTUOÖ toplam puanı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkili faktörler olduğu bulunmuştur ($R^2=0,64$). Modelin ilk aşamasında; YAB komorbiditesinin etkisi değerlendirilmiş, $-0,678$ standartlaştırılmış katsayısı ile eşlik eden YAB değişkeninin negatif yönde önemli etkisi olduğu, eşlik eden YAB tanısı arttıkça TTUOÖ toplam puanının azaldığı gösterilmiştir. İkinci aşamada; eşlik eden YAB ve çalışma durumu değişkenlerinin

etkisi değerlendirilmiş, eşlik eden YAB ile birlikte çalışma durumunun da modelde pozitif yönde etkili olduğu gösterilmiştir. Çalışma düzeyi arttıkça TTUOÖ toplam puanları artmaktadır. Son aşamada ise eşlik eden YAB, çalışma durumu ve YMDÖ toplam puanının modeldeki etkisi değerlendirilmiş ve YMDÖ toplam puanının da pozitif yönde etkili olduğu gösterilmiştir. YMDÖ toplam puanı arttıkça TTUOÖ toplam puanı artmaktadır. Modelin R^2 değeri $0,64$ olarak belirlenmiştir. Buna göre; çalışma durumu, YAB komorbiditesi ve YMDÖ toplam puanının, tedavi uyumu dağılımının % 64 'ünü açıkladığı saptanmıştır.

Tablo 4. TTUOÖ toplam puanı için çoklu doğrusal regresyon analizi

Model		Standardize edilmemiş katsayılar		Standardize katsayılar	t	Sig.
		B	Std. Hata	Beta		
1	(Constant)	7,944	,273		29,065	,000
	Eşlik eden YAB	-3,302	,517	-,678	-6,392	,000
2	(Constant)	7,044	,330		21,360	,000
	Eşlik eden YAB	-3,327	,452	-,683	-7,363	,000
	Çalışma durumu	1,621	,409	,368	3,966	,000
3	(Constant)	7,411	,343		21,620	,000
	Eşlik eden YAB	-3,119	,435	-,641	-7,176	,000
	Çalışma durumu	1,442	,393	,327	3,673	,001
	YMDÖ toplam puan	-,301	,117	-,233	-2,571	,013

Bağımlı Değişken: TTUOÖ toplam puan, $R^2=0,64$

Açıklamalar: YAB; Yaygın Anksiyete Bozukluğu, YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

2. Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda; sosyodemografik açıdan kadın cinsiyet, çalışmıyor olmak ve bekar olmak, ilaç tedavisine uyumsuzluk ile ilişkili faktörler olarak tespit edilmiştir. Klinik özellikler açısından ise; eşlik eden YAB olması, içgörü düzeyinin düşük olması, UKU psikolojik yan etkiler alt ölçek puanının yüksek olması, YMDÖ toplam puanının yüksek olması kötü ilaç uyumu ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca; hem hastanın kendisine göre düzenli ilaç kullanım süresi kısa olan hem de yakınına göre ilaç tedavisine uyumsuz olduğu tespit edilen hastaların kendisinin ve yakınının ifadesi ile tutarlı olarak TTUOÖ toplam puanları daha düşük tespit edilmiştir.

Daha önce yapılmış çalışmalara bakıldığında hastaların ilaç tedavisine uyumunun farklı şekillerde değerlendirildiği görülmektedir. Kimi çalışmalarda BB tanısı olan hastaların ilaç uyumları ilaçların kandaki konsantrasyonlarına bakılarak (5), kimisinde hastaların ilaç uyumlarını hastalardan ve hastaların bakım sağlayıcılarından aldıkları bilgi ile (11,50), kimisinde ise tedaviye uyum ölçekleri ile değerlendirilmiştir (8,18,20,22,51). Bu araştırmalara göre; BB hastalarında %20-%66 gibi geniş bir aralıkta tespit edilen ilaç tedavisine uyumsuzluk oranları, bizim hastalarımızda, kendi ifadesine göre %30, yakınına göre %38 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda uyguladığımız TTUOÖ puanlarına göre hastaların ortalama ölçek puanı on üzerinden yedi bulunmuştur. Daha önce TTUOÖ ile yapılan ve sekiz ve üstü puan alanların tıbbi

tedaviye uyumlu olarak değerlendirildiği araştırmalar göz önüne alındığında bizim örneklemimizin tedavi uyumunun literatüre göre yüksek olduğu söylenebilir (48,51,52). Literatürdeki bu farklı sonuçların nedeni; uyumu değerlendirme yöntemlerinin farklı olması, psikiyatrik komorbiditenin varlığı, örneklem büyüklüğü, hastaların uyum açısından takip süresi ve şekli, etnik olarak farklı grupların olması ve çalışılan ülkelerdeki sağlık politikalarındaki farklılıklara bağlı olabilir (53).

Literatürde; sosyodemografik özelliklerin tedavi uyumu üzerindeki etkisine dair çelişkili veriler yer almaktadır. Bazı çalışmalarda; genç yaş ve bekar olmanın (50,54–56), bazılarında kadın olmanın (57,58), bazılarında ise erkek olmanın (54,59) ilaç uyumunu olumsuz etkilediği belirtilmektedir. Bu çalışmada ise erkek olmanın ve evli olmanın tedavi uyumunu olumlu yönde etkilediği ancak yaşın tedavi uyumu üzerinde etkili olmadığı gösterilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda ise yaş veya cinsiyetin ilaç uyumuna etkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (50,60,61). Gonzalez-Pinto ve arkadaşlarının (2010) çalışmasında, bizim çalışmamıza benzer şekilde düzenli bir işi olmayanların ilaç uyumlarının düzenli bir işte çalışanlara göre daha kötü olduğu bulunmuştur (54). Çalışmalarda çelişkili sonuçların bulunmasının nedeni; araştırma yapılan grubun özellikleri, kültürel faktörler ve kullanılan ölçüm araçları veya yöntemleri ile ilişkili olabilir. Ayrıca, çalışmamızda

erkeklerin tedavi uyumunun kadınlardan yüksek çıkması, erkeklerin çalışma oranlarının kadınlardan daha yüksek olması ile açıklanabilir. Zira, yapılan regresyon analizinde, çalışma durumunun tedavi uyumu üzerinde etkili bir faktör olduğuna dair bulgular tespit edilmiştir.

Eğitim düzeyinin hastaların tedavi uyumuna olumlu etkileri olduğu daha önce gösterilmişse de (3,52,62) bizim çalışmamızda eğitim düzeyinin tedavi uyumuna etkisi olduğuna yönelik anlamlı bir bulguya rastlanmamıştır. Ayrıca; ilaç kullanım süresinin beklendiği (29) gibi tedavi uyumu ile aynı yönde ilişkili olduğu saptanmıştır. Ancak; uzun süre ilaç kullanan hastaların hem ilaç yan etkisi hem de hastalığın nörodejeneratif etkileri nedeniyle ortaya çıkan bilişsel kayıpların ilaç uyumunu azaltabileceği ifade edilmektedir (63).

Yan etkiler nedeniyle ilaç kullanmama yaygın bir sorun gibi görünmektedir ve birçok araştırmada ilaçlara uyumsuzluğun en yaygın nedeninin yan etkiler olduğu bildirilmiştir (50,55,64–66). Johnson ve arkadaşları (2007) BB tedavisine uyumu hastalarda muhtemelen en çok kilo artışı ve ilaçların bilişsel yan etkilerinin etkilediğini belirtmişlerdir (67). Yan etkiler nedeniyle uyumsuz olan hastalara tedavi başlamadan önce yan etkiler, olası çözümler ve başa çıkma stratejileri hakkında bilgi verilmediği ve bu nedenle de uyumsuzluğun arttığı öne sürülmüştür (64). Bu çalışmada yapılan değerlendirmede tedavinin psikolojik, nörolojik, otonomik, diğer yan etkiler ve bütün yan etkilerin tedavi uyumu üzerine etkisi ayrı ayrı incelenmiştir. Sonuç olarak; tedavinin psikolojik yan etkilerinin ve toplam yan etki puanındaki yüksekliğin tedavi uyumunu olumsuz yönde etkilediği sonucuna varılmıştır. Bu yan etkilerin dikkat/konsantrasyon bozukluğu, unutkanlık, sedasyon, gerginlik, huzursuzluk, halsizlik gibi özellikle günlük işlevselliği olumsuz etkileyecek ve kişilerde subjektif rahatsızlığa sebep olacak belirtiler olması, psikolojik yan etkileri ilaç uyumunda daha ön plana çıkarmış olabilir (45). Olası yan etkiler konusunda hastaların bilgilendirilip baş etme becerilerinin geliştirilmesi, gerektiğinde ek tedavi desteğinin sağlanması, günlük yaşam

aktivitelerine yönlendirilip, işlevselliği artırmaya yönelik müdahalelerde bulunulması özellikle psikolojik yan etkilerin olumsuz etkilerinin ortadan kaldırılarak tedavi uyumuna olumlu katkı sağlanabileceği söylenebilir.

İçgörü, kabaca kişinin sorunlarını anlama kapasitesi olarak tanımlanabilir. Jaspers 1913 yılında, içgörüyü klinik olarak tanımlayan ilk araştırmacılardan biridir ve günümüzde yerleşmiş anlamı ile bir bütün olarak hastalığının ve hastalık belirtilerinin farkında olma olarak tanımlamıştır (42). İçgörünün, BB'de tedavi uyumu üzerine olumlu etkisi olduğuna dair yaygın bir görüş hakimdir (68–71) ve zayıf içgörü sonucunda tedaviyi reddetmenin tedavi uyumunu olumsuz etkilediği bildirilmektedir (72,73). Bu çalışmada da literatürle uyumlu şekilde hastaların içgörü düzeyi arttıkça tedavi uyumlarının arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu açıdan bakıldığında; hastaların içgörüyü artırmaya yönelik psikoeğitimi, desteklenmeleri, hastalığın ve tedavinin olası etkileri ve yan etkileri konusunda bilgilendirilmeleri tedavi uyumu açısından önem kazanmaktadır.

Bipolar bozuklukta tedavi uyumunu etkileyebilecek bir faktör de sosyal destek olarak değerlendirilmekte ve bu konuda yapılmış birçok çalışmada özellikle hastanın birlikte yaşadığı yakınlarının ya da ailesinin ilaç tedavisine karşı olan tutumunun önemine vurgu yapılmaktadır (24,27,74). Benzer şekilde; düşük sosyal desteğin hastalığın oluşma riskini artırdığını ve iyileşme şansını azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (75). Bir çalışmada; BB tanısı olan hastalarda, tedaviye uyum sağlayan hastaların sosyal çevrelerinde, uyum sağlayamayan hastalara göre anlamlı derecede fazla sayıda bireyin yer aldığı gösterilmiştir (76). Ancak bizim çalışmamızda sosyal desteğin ilaç uyumuna etkisi istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Bulgular arasındaki bu farklılık bu çalışmanın örneklem sayısının düşük olması, uygulanan sosyal destek ölçeklerinin farklı olması veya kültürel yapılar arasındaki farklılıklar ile açıklanabilir. Rabinovitch ve arkadaşlarının (2013) psikotik hastalarda yaptıkları bir izlem çalışmasında tedaviye

uyum yüzdesi ile aile desteği düzeyi ortalaması arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (77). Bipolar bozuklukta olduğu gibi tüm psikiyatrik bozukluklarda tedavi uyumunun sosyal destek ile aynı yönde bir ilişkisi olduğu belirtilmektedir (78,79).

Bipolar bozuklukta tip 1 hastalarında, yaşam boyu psikiyatrik komorbidite oranı %50-70 arasında değişmektedir (80). BB olan hasta grubunda genel popülasyona oranla anksiyete bozukluğu oranları daha yüksek bulunmuştur ve hastaların %55.8'inde eşlik eden en az bir anksiyete bozukluğu, %31.8'inde yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) ile komorbidite oranları gözlenmiştir (81). Benzer şekilde Boylan ve arkadaşları (2004) YAB'nin %31.2 oranı ile BB olan hastalarda yaşam boyu en sık görülen anksiyete bozukluğu olduğunu belirlemişlerdir (82). Bipolar bozukluğa eşlik eden YAB olan hastalarda tedavi uyumunun da düşük olduğu belirtilmektedir (19). Bu çalışmada da bipolar bozukluğa eşlik eden YAB olan hastaların tedavi uyumu, YAB eşlik etmeyen hastalara göre daha düşük bulunmuştur. Yapılan regresyon analizinde ise eşlik eden YAB, tedavi uyumunu etkileyen faktörler arasında çalışma durumu ve eşik altı manik belirtilerle birlikte anlamlılığını korumaya devam etmiştir. BB hastalarında komorbidite oranının yüksekliği ve ilaç tedavisi üzerine olan etkileri göz önüne alındığında özellikle YAB olmak üzere tüm anksiyete bozukluklarının tespit edilip müdahale edilmesi, klinisyenlerin bu açıdan dikkatli olması gerektiği vurgulanabilir. Özellikle yaş ilerledikçe artan tedavi uyumunun, yaşla birlikte anksiyete belirtilerinin azalması ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (7). BB hastaları değerlendirilirken ve ilaç tedavisi seçilirken, hastanın subjektif yakınması olmasa dahi anksiyete belirtilerinin detaylı değerlendirilip gerekirse anksiyolitik etkinliği yüksek ilaç rejimlerinin tercih edilmesi hastaların ilaç tedavisine olan uyumuna olumlu katkı sağlayabilir. Ek olarak; çalışmamızda hastalar remisyonunda olmasına rağmen (YMDÖ<7), eşik altı manik belirtilerin ilaç tedavisine uyum üzerinde olumsuz etkisi olduğu regresyon analizinde de tespit edilmiştir. Daha önce yapılmış bir çalışmada özellikle eşik altı depresif belirtilerin BB'de tedavi uyumunu

bozduğu gösterilmiştir (22). Eşik altı manik belirtiler BB hastalarında sık görülmektedir (83) ve bu belirtiler ile ilaç tedavisine uyum arasında çift yönlü bir etkileşim olabilir. Eşik altı manik belirtiler arttıkça hasta kendini daha iyi hissediyor ve ilaçlarını aksatıyor olabilir, diğer taraftan ilaçlarını aksattıkça eşik altı manik belirtilerde de artış olabilir. Bu iki durumun birbirini yordadığını tespit edebilmek için daha geniş örneklemli izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır. Ancak remisyonunda dahi olsa hastaların değerlendirilmesinde eşik altı belirtilerin dikkatle araştırılıp takip edilmesi ve gerekli müdahalelerin yapılması ilaç tedavisine uyum açısından önemli gibi görünmektedir.

Yukarıda anlatıldığı gibi, BB'de tedavi uyumu birçok faktörden etkilenmektedir. Bu faktörlerin birçoğunun bir arada değerlendirilmesi ve çalışmada BB hastalarına ait birçok değişkenin ele alınmış olması bu çalışmanın esas güçlü yönünü oluşturmaktadır. Ayrıca hastalara uygulanan ölçekler tek değerlendirmeci tarafından uygulanmış, böylece değerlendirici arasında oluşabilecek yorum farklılıklarının önüne geçilebilmiştir. Bu çalışmanın başlıca kısıtlılığı örneklem sayısının az olması sayılabilir. Örneklem cinsiyet açısından homojen dağılımda olmaması, cinsiyetin tedavi uyumu ile ilişkisine dair yanıltıcı bulgular elde etmemize neden olmuş olabilir. Hastaların ve hasta yakınlarının sözel bildirimlerine dayanan verilerin kullanılmış olması da kısıtlılıklar arasında kabul edilebilir. Çalışmanın kesitsel olması nedeniyle, geçmişe yönelik anamnez alınmasına rağmen, bazı bilgilerin hastalar tarafından eksik ya da yanlış hatırlanıyor olması muhtemeldir. Ancak çalışma kapsam olarak incelendiğinde genel olarak literatürle uyumlu olduğu izlenmektedir.

Sonuç olarak; BB olan hastaların düzenli bir işte çalışmalarının teşvik edilmesi, bu konuda hastaların ve yakınlarının yönlendirilmesi önem teşkil etmektedir. Hastaların evlilik hayatını düzenli bir şekilde sürdürebilmeleri açısından hem hastalara hem de eşlerine hastalık, tedavisi ve prognozu hakkında bilgilendirici eğitim programları düzenlenmesi fayda sağlayabilir. BB seyrinde

ve ilaç tedavisine uyumda, hastaların hekimler ile kurduğu terapötik alyansın güçlendirilmesinin, uygulanan tedaviler ve yan etkiler gibi tedavinin zorlukları hakkında ayrıntılı bilgiler verilmesinin hastaların tedavi uyumuna olumlu katkılar sağlayacağı düşünülmektedir. Tedavide, hastaya uygun yöntemlerin seçilmesi, medikal tedavinin mümkün olduğunca en düşük etkin dozlarda uygulanması yine yan etkiler açısından hastaların tedavi uyumunu artıracak gibi

görünmektedir. Uzun etkili enjekte edilebilir antipsikotiklerin kullanımı, tedaviye uyumun zayıf olduğu hastalarda alternatif bir farmakolojik tedavi olabilir (84). Ayrıca hastalar değerlendirilirken; komorbid başta YAB olmak üzere anksiyete bozukluklarının ve eşik altı manik belirtilerin gözden kaçırılmaması, hastaların bu açılardan detaylı değerlendirilmesi ve gerekli müdahalelerin yapılması, ilaç tedavisine uyumu artırmada önemli noktalar gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. APA. Amerikan Psikiatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan Çev. Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara. 2013. 91–112 p.
2. Soykan A. İki uçlu bozuklukta tedavi uyumunu artırma stratejileri. *J Mood Disord.* 2013;3(5).
3. Savas HA, Unal A, Virit O. Treatment adherence in bipolar disorder. *Psychiatry Behav Sci.* 2011;1(3):95.
4. Levin JB, Krivenko A, Howland M, Schlachet R, Sajatovic M. Medication adherence in patients with bipolar disorder: a comprehensive review. *CNS Drugs.* 2016;30:819–35.
5. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Benabarre A, Gasto C. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(8):549–55.
6. Busby KK, Sajatovic M. Patient, treatment, and systems-level factors in bipolar disorder nonadherence: a summary of the literature. *CNS Neurosci Ther.* 2010;16(5):308–15.
7. Smilowitz S, Aftab A, Aebi M, Levin J, Tatsuoka C, Sajatovic M. Age-related differences in medication adherence, symptoms, and stigma in poorly adherent adults with bipolar disorder. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2020;33(5):250–5.
8. Uygun E, Kucukgoncu S. Treatment Adherence in Patients with Bipolar Disorder and Beliefs Related to Non-Adherence. *Psychiatry Behav Sci.* 2020;10(4):192.
9. Scott J. Predicting medication non-adherence in severe affective disorders. *Acta Neuropsychiatr.* 2000;12(3):128–30.
10. Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;105(3):164–72.
11. Manhas RS, Manhas GS, Manhas A, Sharma R, Thappa JR, Akhter R. Prevalence of non-adherence to treatment among patients of bipolar affective disorder. *J Med Sci Clin Res.* 2019;7(6):623–8.
12. Gutiérrez-Rojas L, Jurado D, Martínez-Ortega JM, Gurpegui M. Poor adherence to treatment associated with a high recurrence in a bipolar disorder outpatient sample. *J Affect Disord.* 2010;127(1–3):77–83.
13. Hong J, Reed C, Novick D, Haro JM, Aguado J. Clinical and economic consequences of medication non-adherence in the treatment of patients with a manic/mixed episode of bipolar disorder: results from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM) study. *Psychiatry Res.* 2011;190(1):110–4.
14. Müller-Oerlinghausen B. Arguments for the specificity of the antisuicidal effect of lithium. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001;251:72–5.
15. Tang C, Hsieh MH, Hung S, Lee IH, Lin Y, Yang YK. One-year post-hospital medical costs and relapse rates of bipolar disorder patients in Taiwan: a population-based study. *Bipolar Disord.* 2010;12(8):859–65.
16. Scott J, Pope M. Self-reported adherence to treatment with mood stabilizers, plasma levels, and psychiatric hospitalization. *Am J Psychiatry.* 2002;159(11):1927–9.
17. Johnson RE, McFarland BH. Lithium use and discontinuation in a health maintenance organization. *Am J Psychiatry.* 1996;
18. Belzeaux R, Correard N, Boyer L, Etain B, Loftus J, Bellivier F, et al. Depressive residual symptoms are associated with lower adherence to medication in bipolar patients without substance use disorder: results from the FACE-BD cohort. *J Affect Disord.* 2013;151(3):1009–15.
19. Sylvia LG, Reilly-Harrington NA, Leon AC, Kansky CI, Calabrese JR, Bowden CL, et al. Medication adherence in a comparative effectiveness trial for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;129(5):359–65.
20. Sajatovic M, Ignacio R V, West JA, Cassidy KA, Safavi R, Kilbourne AM, et al. Predictors of nonadherence among individuals with

- bipolar disorder receiving treatment in a community mental health clinic. *Compr Psychiatry*. 2009;50(2):100–7.
21. Perlis RH, Ostacher MJ, Miklowitz DJ, Hay A, Nierenberg AA, Thase ME, et al. Clinical features associated with poor pharmacologic adherence in bipolar disorder: results from the STEP-BD study. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(3):2763.
 22. Karadağ H, Kokurcan A, Güriz SO, Atmar M, Örsel S. Assessing the treatment adherence and clinical correlates of low adherence among bipolar disorder outpatients: A cross-sectional study. *Psychiatry Clin Psychopharmacol*. 2019;29(4):558–64.
 23. Jones SH, Sellwood W, McGovern J. Psychological therapies for bipolar disorder: the role of model-driven approaches to therapy integration. *Bipolar Disord*. 2005;7(1):22–32.
 24. Sofuoğlu S, Turan T. Antipsikotik ilaç tedavisinde uyum problemleri: Bunların ekstrapiramidal yan etkilerle ilişkisi/Problems of compliance with antipsychotic drugs: In relation to their extrapyramidal side effects. *Anadolu Psikiyatr Derg*. 2000;1(2):100.
 25. Çobanoğlu ZSÜ, Aker T, Çobanoğlu N. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluğu olan hastalarda tedaviye uyum sorunları. *Düşünen Adam*. 2003;16:211–8.
 26. Çakır F, İlnem C, Yener F. Compliance in follow-up and treatment after discharge among chronic psychotic patients. *Dusunen Adam J Psychiatry Neurol Sci*. 2010;23(1):50.
 27. Ünal S, Çakıl G, Elyas Z. Taburculuk sonrası tedaviye gelmeyen psikotik hastaların özellikleri. 2006;
 28. Sajatovic M, Valenstein M, Blow F, Ganoczy D, Ignacio R. Treatment adherence with lithium and anticonvulsant medications among patients with bipolar disorder. *Psychiatr Serv*. 2007;58(6):855–63.
 29. Aksoy A. Bipolar bozukluğu olan hastalarda ilaç uyumu ve etkileyen bazı faktörlerin incelenmesi. *Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilim Enstitüsü*. 2013;
 30. Ata EE, Bahadır-Yılmaz E, Bayrak NG. The impact of side effects on schizophrenia and bipolar disorder patients' adherence to prescribed medical therapy. *Perspect Psychiatr Care*. 2020;56(3):691–6.
 31. Yıldızhan E, Uzun E, Tomruk NB. Effect of long acting injectable antipsychotics on course and hospitalizations in bipolar disorder—a naturalistic mirror image study. *Nord J Psychiatry*. 2022;76(1):37–43.
 32. Chou YH, Chu P-C, Wu S-W, Lee J-C, Lee Y-H, Sun I-W, et al. A systemic review and experts' consensus for long-acting injectable antipsychotics in bipolar disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015;13(2):121.
 33. American Psychiatric Association AP, Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*. Vol. 4. American psychiatric association Washington, DC; 1994.
 34. Sheehan D V, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(20):22–33.
 35. Engeler A. MİNİ Uluslararası Nöropsikiyatrik Görüşme Türkçe Uyarlama 5.0. 0 Yazarlar: Sheehan DV, Lecrubier Y. 2004;
 36. Hamilton M. A rating scale for depression *J Neurol Neurosurg Psychiatry View Artic*. 1960; 23: 56–62.
 37. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Validity, reliability and clinical use of the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). *J Psychiatry Psychol Psychopharmacol*. 1996;4(4):251–9.
 38. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J psychiatry*. 1978;133(5):429–35.
 39. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E. Reliability and Validity of Turkish Translation of Young Mania Rating Scale. *Turkish J Psychiatry*. 2001;13(2):107–14.
 40. Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Heal*. 2007;3(1):1–8.
 41. Aydemir Ö, Uykur B. Reliability and Validity Study of The Turkish Version of Functioning Assessment Short Test in Bipolar Disorder. *Turk Psikiyatr Derg*. 2012;23(3).
 42. David A, Buchanan A, Reed A, Almeida O. The assessment of insight in psychosis. *Br J Psychiatry*. 1992;161(5):599–602.
 43. Arslan S, Gunay Kilic B, Karakilic H, Cosar B, Isikli S, Isik E. İcgorunun uc bileşenini değerlendirme ölçeği: güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türkiye'de Psikiyatr*. 2001;3:17–24.
 44. Lingjaerde O. The UKU side effects rating scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1987;76:S81–92.
 45. Usta H, Ünal GG, Gıca Ş. Udvalg Kliniske Undersøgelser Yan Etki Değerlendirme Ölçeği'nin (UKUSERS) Kronik Şizofreni Tanılı Hastalarda Türkçe Güvenilirlik ve Faktör Analizi. In: *Yeni Symposium*. 2020.
 46. Zimet GD, Dahlem NW, Zimet SG, Farley GK. The multidimensional scale of perceived social support. *J Pers Assess*. 1988;52(1):30–41.
 47. Eker D. Çok boyutlu algılanan sosyal destek ölçeğinin gözden geçirilmiş formunun faktör yapısı, geçerlik ve güvenilirliği. *Turk Psikiyatr Derg*. 2001;12:17–25.
 48. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res*. 2000;42(3):241–7.
 49. Koç A. Kronik psikoz hastalarında tedavi uyumunun ve tedavi uyumu ile ilişkili

- etkenlerin değerlendirilmesi. Uzm Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatr Anabilim Dalı, Ankara. 2006;
50. Baldessarini RJ, Perry R, Pike J. Factors associated with treatment nonadherence among US bipolar disorder patients. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2008;23(2):95–105.
 51. Corréard N, Consoloni J-L, Raust A, Etain B, Guillot R, Job S, et al. Neuropsychological functioning, age, and medication adherence in bipolar disorder. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184313.
 52. Rosa AR, Marco M, Fachel JMG, Kapczinski F, Stein AT, Barros HMT. Correlation between drug treatment adherence and lithium treatment attitudes and knowledge by bipolar patients. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2007;31(1):217–24.
 53. Sajatovic M, Velligan DI, Weiden PJ, Valenstein MA, Ogedegbe G. Measurement of psychiatric treatment adherence. *J Psychosom Res.* 2010;69(6):591–9.
 54. Gonzalez-Pinto A, Reed C, Novick D, Bertsch J, Haro JM. Assessment of medication adherence in a cohort of patients with bipolar disorder. *Pharmacopsychiatry.* 2010;43(07):263–70.
 55. Sajatovic M, Levin J, Fuentes-Casiano E, Cassidy KA, Tatsuoka C, Jenkins JH. Illness experience and reasons for nonadherence among individuals with bipolar disorder who are poorly adherent with medication. *Compr Psychiatry.* 2011;52(3):280–7.
 56. Barraco A, Rossi A, Nicolò G, Group ES. Description of study population and analysis of factors influencing adherence in the observational Italian study “Evaluation of Pharmacotherapy Adherence in Bipolar Disorder”(EPHAR). *CNS Neurosci Ther.* 2012;18(2):110–8.
 57. Bourne BA, West SA. Compliance with maintenance treatment in bipolar disorder. *Psychopharmacol Bull.* 1997;33(1):87–91.
 58. Copeland LA, Zeber JE, Salloum IM, Pincus HA, Fine MJ, Kilbourne AM. Treatment adherence and illness insight in veterans with bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis.* 2008;196(1):16–21.
 59. Proudfoot J, Parker G, Manicavasagar V, Hadzi-Pavlovic D, Whitton A, Nicholas J, et al. Effects of adjunctive peer support on perceptions of illness control and understanding in an online psychoeducation program for bipolar disorder: a randomised controlled trial. *J Affect Disord.* 2012;142(1–3):98–105.
 60. Danion JM, Neunreuther C, Krieger-Finance F, Imbs JL, Singer L. Compliance with long-term lithium treatment in major affective disorders. *Pharmacopsychiatry.* 1987;20(05):230–1.
 61. Friedman ES, Calabrese JR, Ketter TA, Leon AC, Thase ME, Bowden CL, et al. Using comparative effectiveness design to improve the generalizability of bipolar treatment trials data: Contrasting LiTMUS baseline data with pre-existing placebo controlled trials. *J Affect Disord.* 2014;152:97–104.
 62. Leclerc E, Mansur RB, Brietzke E. Determinants of adherence to treatment in bipolar disorder: a comprehensive review. *J Affect Disord.* 2013;149(1–3):247–52.
 63. Miaso AI, Monteschi M, Giacchero KG. Bipolar affective disorder: medication adherence and satisfaction with treatment and guidance by the health team in a mental health service. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2009;17:548–56.
 64. Sharif SA, Ogunbanjo GA, Maleté NH. Reasons for non-compliance to treatment among patients with psychiatric illness: A qualitative study. *South African Fam Pract.* 2003;45(4):10–3.
 65. Roy R, Jahan M, Kumari S, Chakraborty PK. Reasons for drug non-compliance of psychiatric patients: A centre based study. *J Indian Acad Appl Psychol.* 2005;31(1–2):24–8.
 66. Clatworthy J, Bowskill R, Rank T, Parham R, Horne R. Adherence to medication in bipolar disorder: a qualitative study exploring the role of patients’ beliefs about the condition and its treatment. *Bipolar Disord.* 2007;9(6):656–64.
 67. Johnson FR, Özdemir S, Manjunath R, Hauber AB, Burch SP, Thompson TR. Factors that affect adherence to bipolar disorder treatments: a stated-preference approach. *Med Care.* 2007;45:545–52.
 68. Işık E. Duygu durumu bozuklukları: Depresyon ve bipolar bozukluklar. *Yayl. y;* 2003.
 69. Christensen MV, Kessing LV. Clinical use of coping in affective disorder, a critical review of the literature. *Clin Pract Epidemiol Ment Heal.* 2005;1(1):1–9.
 70. Greenhouse WJ, Meyer B, Johnson SL. Coping and medication adherence in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2000;59(3):237–41.
 71. Ryu V, Song D-H, Ha R, Ha K, Cho H-S. Prodromes and coping types in bipolar patients with nonpsychotic or psychotic mania. *Compr Psychiatry.* 2012;53(6):732–9.
 72. Látalová K. Insight in bipolar disorder. *Psychiatr Q.* 2012;83:293–310.
 73. Trauer T, Sacks T. The relationship between insight and medication adherence in severely mentally ill clients treated in the community. *Acta Psychiatr Scand.* 2000;102(3):211–6.
 74. Sajatovic M, Chen P, Dines P, Shirley ER. Psychoeducational approaches to medication adherence in patients with bipolar disorder. *Dis Manag Heal Outcomes.* 2007;15:181–92.
 75. Pevalin DJ, Goldberg DP. Social precursors to onset and recovery from episodes of common mental illness. *Psychol Med.* 2003;33(2):299–306.
 76. Oral T. İki uçlu bozukluk. *WPA Serisi İstanbul CSA Med Yayın Ajansı s.* 2002;441–503.

77. Rabinovitch M, Cassidy C, Schmitz N, Joober R, Malla A. The influence of perceived social support on medication adherence in first-episode psychosis. *Can J Psychiatry*. 2013;58(1):59–65.
78. Kelleci M, EE A. Psikiyatri kliniğinde yatan hastaların ilaç uyumları ve sosyal destekle ilişkisi. *Psikiyatr Hemşireliği Derg*. 2011;2(3):105–10.
79. Scheurer D, Choudhry N, Swanton KA, Matlin O, Shrank W. Association between different types of social support and medication adherence. *Am J Manag Care*. 2012;18(12):e461-7.
80. Krishnan KRR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med*. 2005;67(1):1–8.
81. Keller MB. Prevalence and impact of comorbid anxiety and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:5.
82. Boylan KR, Bieling PJ, Marriott M, Begin H, Young LT, MacQueen GM. Impact of comorbid anxiety disorders on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(8):1106–13.
83. Ram D, Ram D. Subsyndromal states in bipolar disorder. *Indian J Psychiatry*. 2010;52(4):367.
84. García S, Martínez-Cengotitabengoa M, Lopez-Zurbano S, Zorrilla I, Lopez P, Vieta E, et al. Adherence to antipsychotic medication in bipolar disorder and schizophrenic patients: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(4):355.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mezuniyet Öncesi Öğrenci Araştırmaları Etik Değerlendirme Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: 17-733-14, Tarih: 27.10.2014).

Onam: Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Konsept: NBB, HHÖ. Tasarım: NBB, HHÖ. Veri Toplama veya İşleme: NBB. Analiz veya Yorum: NBB, HHÖ. Literatür Taraması: NBB Yazma: NBB, HHÖ.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Research Article / Araştırma Makalesi

Effectiveness of Primary Care-Based Interventions Promoting Physical Activity: A Meta-Analysis Study

Fiziksel Aktiviteyi Teşvik Eden Birinci Basamak Temelli Müdahalelerin Etkililiği: Bir Meta-Analiz Çalışması

¹Alican Sarısaltık, ²Nimet Emel Lüleci, ²Seyhan Hıdıroğlu

¹T.C. Sağlık Bakanlığı, Çayırova İlçe Sağlık Müdürlüğü, Kocaeli, Türkiye
²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Abstract: The benefits of physical activity in promoting health and preventing chronic diseases have been proven; however, inactivity remains a major problem in many countries worldwide. This meta-analysis aimed to evaluate the effectiveness of primary care-based interventions for physical activity promotion. The literature search was carried out on Medline, Cochrane Library, Web of Science, and Scopus databases. Randomized controlled studies performed on adults, included interventions for promoting physical activity, had a follow-up period of at least 12 months, and performed intention-to-treat analysis were reviewed. A total of 16 randomized controlled trials from 7 different countries were included in the meta-analysis (n=8,762). The most common interventions were providing informative materials about physical activity (10 studies), phone calls for support and follow-up (10 studies), and providing an exercise prescription/program for the participants (9 studies). In five studies, participants were given self-monitoring tools to follow up on their own activity levels. Interventions provided low or low-medium increases in the physical activity duration (standardized mean difference [SMD]=0.21, 95.0% CI: 0.15 – 0.27), energy spent on physical activities (SMD=0.14, 95.0% CI: 0.05 – 0.23), and the number of steps (SMD=0.32, 95.0% CI: 0.19 – 0.44). Although interventions aimed to increase the physical activity level showed limited effectiveness, given the strong health benefits of physical activity, promotion programs in this regard need to be integrated into primary health care.

Keywords: Primary health care, Exercise, Physical activity, Meta-analysis

Özet: Fiziksel aktivitenin sağlığı geliştirme ve kronik hastalıkları önleme konusundaki faydaları kanıtlanmış olmasına karşın hareketsizlik dünyanın birçok ülkesinde önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu meta-analizde, fiziksel aktiviteyi teşvik etmek için yapılan birinci basamak temelli müdahalelerin etkililiğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Literatür taraması Medline, Cochrane Library, Web of Science ve Scopus veri tabanlarında yapılmıştır. Yetişkinler üzerinde gerçekleştirilen, fiziksel aktiviteyi teşvik etmeye yönelik müdahaleleri içeren, takip süresi en az 12 ay olan ve intention-to-treat analizi yapılan randomize kontrollü çalışmalar gözden geçirilmiştir. Yedi farklı ülkeden toplam 16 randomize kontrollü çalışma meta-analize dahil edilmiştir (n=8,762). En yaygın müdahaleler, fiziksel aktivite hakkında bilgilendirici materyallerin sağlanması (10 çalışma), destek ve takip için telefon görüşmeleri yapılması (10 çalışma) ve katılımcılar için egzersiz reçetesi/programı hazırlanmasıdır (9 çalışma). Beş çalışmada, katılımcılara kendi etkinlik düzeylerini görebilmeleri için aktivite takip araçları verilmiştir. Müdahaleler; fiziksel aktivite süresi (standartlaştırılmış ortalama fark [SMD]=0,21, %95,0 GA: 0,15 – 0,27), fiziksel aktiviteler için harcanan enerji (SMD=0,14, %95,0 GA: 0,05 – 0,23) ve adım sayısı (SMD=0,32, %95,0 GA: 0,19 – 0,44) düzeyleri üzerinde küçük veya küçük-orta düzeyde artış sağlamıştır. Fiziksel aktivite düzeyini artırmaya yönelik müdahalelerin sınırlı etkililik göstermiş olmalarına karşın, fiziksel aktivitenin güçlü sağlık yararları göz önüne alındığında, bu konudaki teşvik programlarının birinci basamak sağlık hizmetlerine entegre edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Birinci basamak sağlık hizmeti, Egzersiz, Fiziksel aktivite, Meta-analiz

ORCID ID of the authors: AS. [0000-0002-7317-404X](https://orcid.org/0000-0002-7317-404X), NEL. [0000-0002-3435-7214](https://orcid.org/0000-0002-3435-7214), SH. [0000-0001-8656-4613](https://orcid.org/0000-0001-8656-4613)

Received 16.06.2023

Accepted 10.08.2023

Online published 15.08.2023

Correspondence: Alican SARISALTIK- T.C. Sağlık Bakanlığı, Çayırova İlçe Sağlık Müdürlüğü, Kocaeli, Türkiye
e-mail: dr.alicansarisaltik@gmail.com

1. Introduction

Lifestyle-related risk factors (such as physical inactivity, tobacco use, unhealthy diet, and excessive alcohol intake) are among the leading causes of Disability-Adjusted Life Years (DALY). The most common chronic health problems, including cancer, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, and lung diseases, are strongly linked to lifestyle (1). A healthy lifestyle, including regular exercise, is associated with a healthier and longer life expectancy (2). Physical inactivity was attributed to 34.6 million DALYs in 2015 (equivalent to approximately 3% of all causes) (1). Although health promotion interventions have increased in recent years, more than one-third of the adult population does not meet the physical activity recommendations, especially in developed countries (3, 4).

Insufficient physical activity creates a significant economic burden on countries and health systems (5). According to national estimates, total per capita health expenditures for inactive adults in the United States (USA) were 30% higher than for active adults in 2014 (6). Worldwide, physical inactivity was estimated to cost healthcare systems \$53.8 billion in 2013, corresponding to 0.67% of all health expenditures in the world in that year (7).

According to the OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) data, approximately 78% of the population aged 15 and over visited primary care physicians at least once a year in developed countries (8). Patient visits are important opportunities for lifestyle counseling in preventive medicine (9). American College of Sports Medicine (ACSM) and the American Medical Association (AMA) emphasized that physical inactivity should be considered a 'vital sign' in primary care, and physical activity should be evaluated together with other clinical measurements such as blood pressure and weight status (10-12). Similarly, WHO European Region stated that practices such as assessment of physical activity level, providing counseling, and referral when necessary should be integrated into standard primary health care services (13).

Studies on the effectiveness of interventions applied in primary health care to increase the level of physical activity began in the 1980s (14). Over the next 15-20 years, systematic reviews and meta-analyses have been published evaluating intervention studies, mostly with short follow-up periods (14-19). Over the years, the number of randomized controlled studies with extended follow-up periods on this subject has increased. This meta-analysis aimed to evaluate the effectiveness of randomized controlled intervention studies with at least 12-month follow-up period for physical activity promotion in primary health care.

2. Materials and Method

2.1. Meta-analysis eligibility criteria

The criteria for eligibility were as follows:

1. Studies having adult participants (≥ 16 years),
2. Articles whose full-text language is English,
3. Studies in which participants were selected from a primary health care facility,
4. Studies conducted all interventions to increase physical activity including individual or group-level counseling, providing materials/tools, face-to-face or telephone interviews (studies in which different behavior change interventions such as nutrition and smoking cessation or pharmacological interventions were applied together in addition to physical activity were excluded),
5. Randomized controlled trials,
6. Studies with a minimum follow-up period of 12 months after randomization,
7. Studies that give the change in physical activity level (in minutes or energy consumption level) or steps count as the dependent variable or that can be calculated with the data presented in the article,

8. Studies presented their results by performing the intention-to-treat analysis.

2. 2. Search strategy, screening, and data extraction

Studies were searched in four databases. Medline, one of the most frequently used databases for systematic reviews and meta-analysis, Cochrane Library, which contains reports of trials from many sources, and Web of Science and Scopus, which have broad coverage, were used for article search. These databases were considered adequate to reach trials that met the inclusion criteria of the meta-analysis. Search terms were: “physical activity” OR “exercis*” AND “primary care” OR “primary healthcare” OR “primary health care” OR “general practi*” OR “family physician” OR “family practice”. Searches were limited to the title, abstract, and keyword sections of the articles. In addition, the reference lists of the relevant articles and the previously published systematic reviews were also hand-searched, and the articles that could be related to this meta-analysis were evaluated. All articles from the date of the

search (May 2021) were reviewed retrospectively.

The articles obtained from the databases were imported into EndNote X8.1 (EndNote X8.1 by Thomson Reuters). Most of the trials reached on the article search were published in journals indexed in more than one database. Therefore, the duplication rate has increased. After removing the duplicated articles, the titles and abstracts of the remaining articles were evaluated by two researchers regarding eligibility criteria. Abstracts that did not meet the eligibility criteria were excluded. Full texts of the remaining articles were assessed by two authors to determine eligibility. The conflicts between the two authors in determining eligibility were resolved by discussion with the third author. The article selection flowchart is presented in Figure 1. One author extracted data from selected articles using a piloted form, including author and year, study location, study design and characteristics of the participants, inclusion and exclusion criteria, intervention characteristics, and outcome measures.

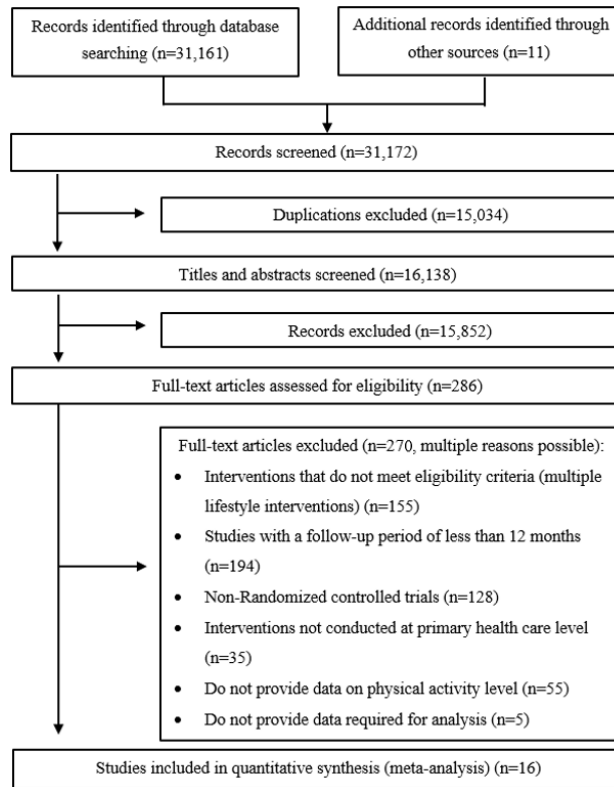


Figure 1. Study selection flow diagram

2. 3. Methodological quality appraisal

The modified Jadad scale was used for the quality assessment of the included studies (20). It is an eight-item scale designed to evaluate randomization, blindness, withdrawal and drop-out, inclusion and exclusion criteria, adverse effects, and statistical analysis (Table

1). Total scores of 4-8 represent good to excellent quality and 0-3 to poor quality (20). The methodological quality of the studies was appraised by two authors. The conflicts between the two authors were resolved by discussion with the third author.

Table 1. Modified Jadad scale

Items	Response	Score
1. Was the study described as randomized?	Yes	+1
	No	0
2. Was the method of randomization appropriate?	Yes	+1
	No	-1
	Not described	0
3. Was the study described as blinded?*	Yes	+1
	No	0
4. Was the method of blinding appropriate?	Yes	+1
	No	-1
	Not described	0
5. Was there a description of withdrawals and dropouts?	Yes	+1
	No	0
6. Was there a clear description of the inclusion/exclusion criteria?	Yes	+1
	No	0
7. Was the method used to assess adverse effects described?	Yes	+1
	No	0
8. Was the method of statistical analysis described?	Yes	+1
	No	0
*Double-blinding=1, single-blinding=0.5		

2. 4. Statistical analysis

The effect sizes of the studies were analyzed by considering the change levels of the participants between the baseline and the 12th-month data. For one study that did not have a 12th-month measurement, 15th-month data was considered (21). There was more than one intervention group in 4 studies (22-25). In 3 of these, the data of the intervention groups were combined by the authors of the relevant articles (23-25). In the effect size calculation strategy for the other study (22), effect size calculations were carried out by selecting the group with more intensive intervention among the intervention groups in accordance with Cochrane's recommendations (26). Data given as medians and interquartile ranges were converted into means and standard deviation values using the formulas in the literature (27, 28). Effect sizes were presented as Cohen's d (standardized mean difference [SMD]). The statistical analysis

was carried out by using RevMan (Review Manager [RevMan] Version 5.4, The Cochrane Collaboration, 2020).

Heterogeneity was evaluated by interpreting the p-value of Cochran's Q test and I^2 . The I^2 between 0-40% and p-value<0.1 were interpreted as low heterogeneity, and the fixed-effect model was chosen to calculate the effect sizes (29). Otherwise, the effect sizes were calculated by the random-effects model. Publication bias was examined with funnel plots. In accordance with the recommendations in the literature, the funnel plot was conducted if the number of studies in the analysis was ten or more (30).

2. 5. Ethical statement

Ethical approval for the study was granted from the Ethics Committee of Marmara

University School of Medicine (Protocol code: 09.2021.625, Date: 07.05.2021).

3. Results

3. 1. Descriptive characteristics of studies and participants

A total of 8,762 participants were randomized in the 16 studies included in the meta-analysis. Excluding lost to follow-ups, the number of participants included in the final analyses was 6,426 (73.3%). The ages of the

participants ranged from 18 to 85, and the majority of them were women (61.2%). Four studies were conducted in the population aged 60 years or over (31-34). Studies were conducted in 7 different countries, mostly in the United Kingdom (6 studies) and New Zealand (4 studies). In 5 of the studies, participant selection criteria included the presence of at least one chronic disease or chronic disease-related risk factors (Table 2) (21, 35-38).

Table 2. Characteristics of studies included in the meta-analysis

Author, year	Country	Participants (Undergoing randomization / Analyzed at the end of the follow-up period)	Female participants (%) ^a	Age range (mean ± sd), years ^a	Other features of participants
Elley, 2003 ^b	New Zealand	878/750	66.2	40-79 (Intervention [I]:57.2±10.8; Control [C]:58.6±11.5)	-
Harris, 2015 ^b	United Kingdom	298/273	53.7	60-75 (Not reported)	-
Harris, 2017 ^b	United Kingdom	1023/956	64.1	45-75 (Not reported)	-
Hillsdon, 2002	United Kingdom	1658/674	51.0	45-64 (I:54.6±5.5; I2:55.0±5.9; C:55.0±5.7)	-
James, 2017	Australia	203/118	70.4	≥18 (57±13)	-
Kinmonth, 2008	United Kingdom	365/321	62.0	30-50 (40.6±6.0)	Individuals having a parent with type 2 diabetes mellitus
Kolt, 2007	New Zealand	186/165	66.1	≥65 (I:74.1±6.2; C:74.3±5.9)	-
Kolt, 2012	New Zealand	330/270	53.9	≥65 (I:74.3±6.2; C:73.9±5.9)	-
Lawton, 2008	New Zealand	1089/1008	100.0	40-74 (I:59.1±6.8; C:58.7±6.9)	-
Martín-Borràs, 2018	Spain	422/339	60.9	18-85 (I:69.5±8.4; C:68.2±8.9)	Individuals having at least one chronic disease
Morey, 2009	USA	398/355	0.0	≥70 (I:77.7±5.0; C:77.4±4.9)	-
Peacock, 2020	United Kingdom	204/184	36.0	40-70 (64.0±6.0)	Individuals at moderate or high risk of developing type 2 diabetes mellitus and/or cardiovascular disease
Petrella, 2010 ^b	Canada	360/329	57.2	55-85 (I:64.2±7.4; C:65.8±6.7)	-
Riera-Sampol, 2021	Spain	370/263	49.4	35-75 (62.2±8.8)	Individuals having at least two of the specified

					cardiovascular disease risk factors: Male over 55 years old or female over 65 years old, diabetes mellitus, hypertension, BMI>30 kg/m ² , smoking, dyslipidemia, family history of cardiovascular disease
Rome, 2014	Sweden	528/178	68.6	18-84 (52.2±13.0)	Individuals having at least one of the specified medical conditions: Cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus, obesity, musculoskeletal problems, moderate mental illness, respiratory problems
Taylor, 2021	United Kingdom	450/243	64.0	18-75 (50.0±12.0)	Individuals having at least one of the specified chronic diseases: Obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, lower extremity osteoarthritis, depression
<p>^a Characteristics of the participants at the randomization stage are presented. ^b Cluster Randomized Controlled Trial I: Intervention group, C: Control group</p>					

3. 2. Interventions in the studies

Informative materials about physical activity were provided to participants in 10 studies (22, 24, 25, 31-35, 37, 39). Phone calls for support and follow-up were made in 10 studies (22, 23, 25, 31-34, 39-41), and supportive text messages were also sent to the participants in 1 study (34). While most of the studies included interventions at the individual level, group training, and group exercise sessions were applied in 2 studies (21, 37). In five studies, participants were given tools to monitor their own activity levels, such as pedometers/accelerometers/activity monitors, physical activity diaries, or notebooks (22, 31, 32, 35, 38). Exercise prescriptions/programs were provided for the participants in more than half of the studies (9 studies) (22, 31, 32, 34, 36, 38-41). Other interventions were providing information about local community activity organizations (such as walking) and

encouraging participation in them (21), supportive home visits (25), and granting access to an internet-based physical activity support system (Table 3) (38).

Various healthcare professionals, particularly primary care physicians (25, 32, 34, 35, 38, 39, 41), and nurses (22, 25, 31, 34-36, 39, 40) took part in the studies to perform practices such as counseling and preparing individual exercise programs. In 13 studies, theoretical approaches were applied to create behavior change. Of these, transtheoretical model was used in 5 studies (33, 34, 36, 37, 41), motivational interview in 4 studies (21, 23, 39, 40), self-determination theory in 2 studies (35, 38), social cognitive theory in 2 studies (24, 34), theory of planned behavior 1 study (25), and health belief model in 1 study (there are studies applying more than one strategy) (Table 3) (23).

Table 3. Interventions conducted in the studies

Author, year	Study group	Interventions	People delivered the intervention
Elley, 2003	Control	-	GP, nurse ^a
	Intervention	1 interview with primary care clinician using motivational interview techniques, written exercise prescription, supportive phone calls (≥ 3 times; 10-20 minutes), quarterly newsletters, and other mailed materials (containing specific exercise programs)	
Harris, 2015	Control	-	Nurse
	Intervention	Interviews based on behavioral change techniques (4 sessions including goal setting, increasing self-efficacy and social support, overcoming barriers, and building lasting habits), information handbook, self-monitoring tools and individual physical activity program	
Harris, 2017	Control	-	Nurse
	Intervention 1	Self-monitoring tools, a physical activity diary (including a 12-week walking plan), and an individualized handbook (including encouraging social support, goals and planning and self-monitoring)	
	Intervention 2	Intervention 1 and individualized physical activity counseling (10–20-minute sessions, 3 times in total)	
Hillsdon, 2002	Control	-	Health promotion Specialist ^{a, b}
	Intervention 1	Initial health check, 6 supportive phone calls using motivational interview techniques	
	Intervention 2	Initial health check, 6 supportive phone calls (advice about the importance of physically active lifestyle) based on health belief model	
James, 2017	Control	Providing a physical activity promotion brochure containing the National Physical Activity Guidelines	Exercise physiologist ^c
	Intervention 1	An initial 60-minute interview (goal setting) and four 30-minute follow-up interviews (assessment of progress and challenges towards goals), all face-to-face	
	Intervention 2	Similar as Intervention 1, but with follow-up calls with phone calls	
Kinmonth, 2008	Control	An advice leaflet with brief information on the benefits of increasing physical activity	Trained facilitator from a range of health professions ^d
	Intervention 1	Control intervention, supportive phone calls (6 times) to promote the program and teach behavior change strategies, monthly support by mail (7 times)	
	Intervention 2	Control intervention, supportive home visits (1 hour; 4 times) and phone calls (9 times) similar in content to Intervention 1	
Kolt, 2007	Control	-	Exercise counselor ^e
	Intervention	8 telephone counseling sessions (containing general information about physical activity and improving problem-solving skills, social support, and physical activity self-efficacy) and mailed supportive material (including a walking log and pamphlets)	
Kolt, 2012	Control	Exercise prescription based on increasing the time spent with physical activity and supportive phone calls (3 times; lasting 10-30 minutes) in the following 4 months	GP, physical activity counselor
	Intervention	Exercise prescription based on the goal of increasing the number of daily steps, self-monitoring tools, and phone calls in the same way as with the control group	
Lawton, 2008	Control	-	Nurse ^a
	Intervention	Exercise prescription, supportive telephone calls (average of 5 interviews per participant, each lasting 15 minutes), and a 30-minute face-to-face assessment interview at 6 months	
Martín-Borràs, 2018	Control	-	Physical activity specialist ^a
	Intervention	60-minute group exercise sessions (twice a week for 12	

		weeks) and discussion at the end of sessions on mechanisms for promoting the continuation of routine daily activities and increasing social support, organizing group walking programs	
Morey, 2009	Control	-	Health counselor, GP, Nurse ^{c, e}
	Intervention	1 initial counseling session, an exercise booklet, phone calls (12 times), encouraging phone messages (12 times), self-monitoring tools and feedback to the participant about their progress (4 times in total, quarterly)	
Peacock, 2020	Control	Short interview (20 minutes) about the benefits of physical activity and giving written materials	Health trainers from a range of health professions ^f
	Intervention	In addition to the control group, wearable activity monitors and 20–30-minute counseling sessions (4 times in total, quarterly)	
Petrella, 2010	Control	Exercise prescription	GP ^e
	Intervention	Exercise prescription, counseling, and supportive telephone interviews according to the stage of change (4 times in total, quarterly)	
Riera-Sampol, 2021	Control	Exercise prescription (non-individualized, with standard recommendations)	Nurse ^e
	Intervention	Individualized exercise prescription suitable for the participant's stage of change, and motivational interviews and follow-up interviews (three times at 2nd, 6th, and 9th months)	
Rome, 2014	Control	Information about local fitness centers and exercise groups	Physiotherapist, Health educator ^e
	Intervention	Two group exercise sessions (45-60 minutes) at moderate intensity and two training sessions (2 hours) explaining the benefits of exercise, explaining exercise recommendations (standard), and conducting motivational interviews according to the stage of change	
Taylor, 2021	Control	Exercise prescription	GP ^f
	Intervention	Exercise prescription, self-monitoring tools, and access to an internet-based physical activity support system	
^a Motivational interviewing, ^b Health belief model, ^c Social cognitive theory, ^d Theory of planned behavior, ^e Transtheoretical model, ^f Self-determination theory GP: General practitioner			

3. 3. Methodological quality assessment of studies

In the assessment made according to the modified Jadad scoring, the total scores of 16 studies ranged from 5 to 7.5. No studies were excluded as a result of the assessment. Unmet criteria were mostly blinding (Item 3 and Item 4) and reporting of adverse events (Item 7)

(Table 4). Due to the nature of the interventions, a double-blind design could not be conducted in any of the trials. Adverse effects related to interventions were reported in more than half of the studies (n=9) (21, 22, 31-33, 35, 38, 40, 41).

Table 4. Methodological quality assessment of the included studies according to the modified Jadad scale

	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Total
Elley, 2003	1	1	0,5	1	1	1	0	1	6,5
Harris, 2015	1	1	0,5	1	1	1	1	1	7,5
Harris, 2017	1	1	0	0	1	1	1	1	6
Hillsdon, 2002	1	1	0	0	1	1	0	1	5
James, 2017	1	1	0,5	1	1	1	0	1	6,5
Kinmonth, 2008	1	1	0	0	1	1	0	1	5
Kolt, 2007	1	1	0,5	1	1	1	1	1	7,5
Kolt, 2012	1	1	0,5	1	1	1	1	1	7,5
Lawton, 2008	1	1	0	0	1	1	1	1	6
Martín-Borràs, 2018	1	1	0,5	1	1	1	1	1	7,5
Morey, 2009	1	1	0	0	1	1	0	1	5

Peacock, 2020	1	1	0,5	1	1	1	1	1	7,5
Petrella, 2010	1	1	0	0	1	1	1	1	6
Riera-Sampol, 2021	1	1	0,5	1	1	1	0	1	6,5
Rome, 2014	1	1	0	0	1	1	0	1	5
Taylor, 2021	1	1	0,5	1	1	1	1	1	7,5

3. 4. Change in physical activity duration

Figure 2 shows the effect sizes of 10 studies examining the change in physical activity duration. The fixed-effect model was used for the analyses since the Cochran's Q test and the I^2 values indicated low heterogeneity ($Q=13.74$, $sd=9$, $p=0.13$, $I^2=34$). In the fixed-effect model, the mean effect size of the

studies was calculated as 0.21 (SMD, 95.0% CI: 0.15 – 0.27, $p<0.001$). The interventions resulted in a statistically significant low increase in physical activity minutes. The distribution of the studies in the funnel plot does not show asymmetry (Figure 3).

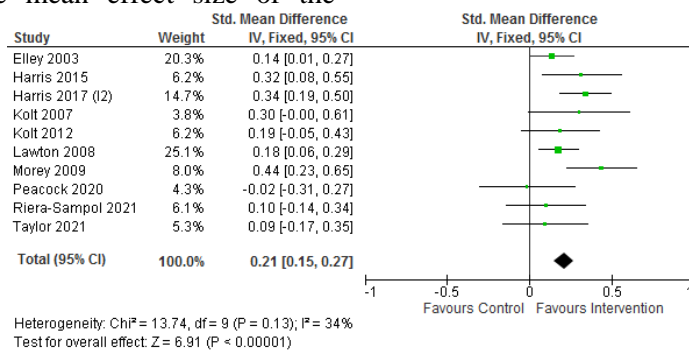


Figure 2. Forest plot of studies measuring the change in physical activity duration

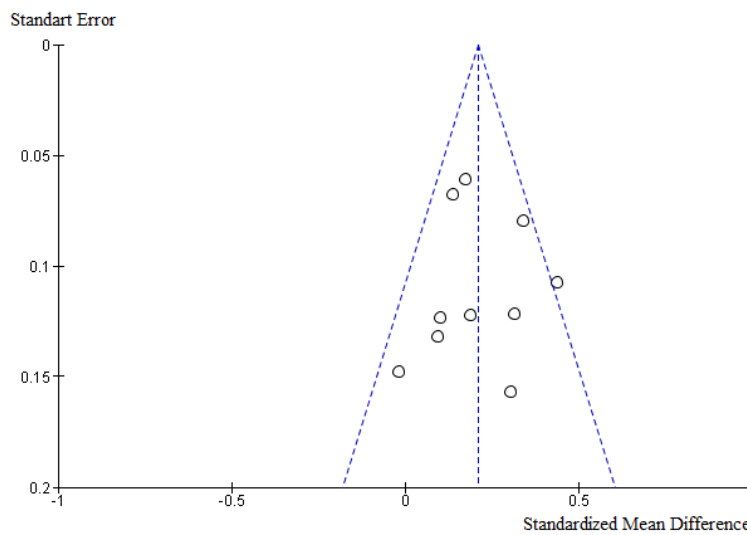
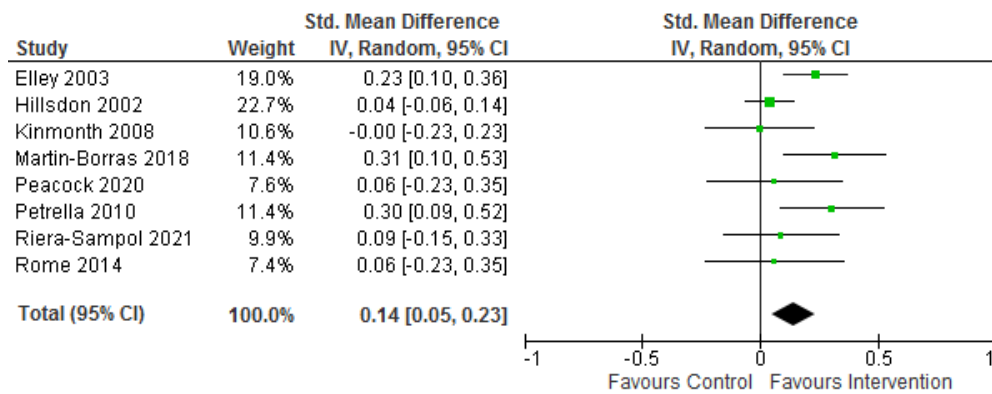


Figure 3. Funnel plot of studies measuring the change in physical activity duration

3. 5. Change in the level of energy spent on physical activities

A total of 8 studies evaluated the change in total energy expenditure during activities in measuring the effect of interventions (Figure 4). The random-effects model was used for the analyses since the Cochran's Q test and the I^2 values showed significant heterogeneity between the studies ($Q=12.34$, $sd=7$, $p=0.09$,

$I^2=43$). In the random-effects model, the mean effect size of the studies was calculated as 0.14 (SMD, 95.0% CI: 0.05 – 0.23, $p=0.003$). Accordingly, the interventions provided a low-level increase in the energy spent on physical activities, and this increase is statistically significant.



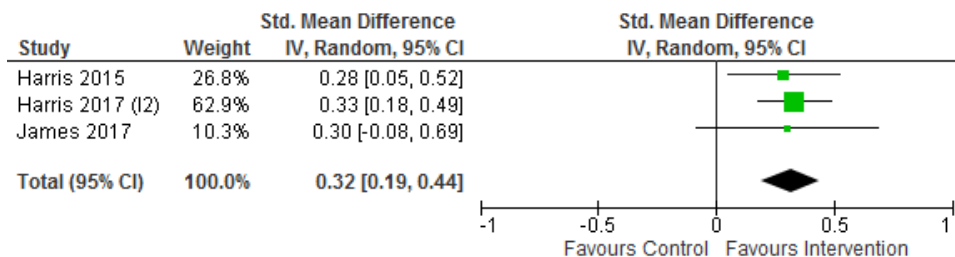
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.01$; $Chi^2 = 12.34$, $df = 7$ ($P = 0.09$); $I^2 = 43\%$
 Test for overall effect: $Z = 3.01$ ($P = 0.003$)

Figure 4. Forest plot of studies measuring the change in energy level spent on physical activities

3. 6. Change in number of steps

In 3 studies using a pedometer/accelerometer as a measurement method, the changes in the number of steps of the participants were presented. Cochran's Q test and I^2 values favored low heterogeneity; therefore, the fixed-effect model was used for the analysis

($Q=0.11$, $sd=2$, $p=0.95$, $I^2=0$). The mean effect size of the studies showed that interventions provided a low-moderate increase in the number of steps (SMD=0.32, 95.0% CI: 0.19 – 0.44, $p<0.001$) (Figure 5).



Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 0.11$, $df = 2$ ($P = 0.95$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 5.02$ ($P < 0.00001$)

Figure 5. Forest plot of studies measuring change in number of steps

3. 7. Adverse events

The most frequently reported adverse events were falls, injuries, muscle soreness, and deterioration in health problems already present. Fractures have been reported rarely and ranged from 1-5% in 3 studies (22, 31, 38). No life-threatening serious adverse events associated with the intervention were identified in any of the studies. Total adverse events did not differ between control and intervention groups in most of the studies. However, in Lawton's study, falls and injuries were more common in the intervention group (40). Also, self-reported falls and cardiovascular events recorded in primary care were lower in the intervention groups in the study by Harris et al. (22).

4. Discussion

In this meta-analysis evaluating interventions for physical activity promotion in primary health care, 16 randomized controlled trials were reviewed. In the results of the analyses, the mean effect size values showed an increase in activity at low or low-medium levels. The results of our study are similar to previous studies in the literature. In one of the first systematic reviews on this topic, Eaton et al. examined eight intervention studies published between 1984 and 1996 with different follow-up periods (14). The effect size values of the included randomized controlled studies were distributed between 1.04-1.81 (OR) (14). In the meta-analysis published by Williams in 2007, the mean effect size value of 6 randomized controlled studies with a follow-up period of 4 months to 2 years was found to be 1.20 (relative risk [RR], 95%, CI: 1.06-1.35) (19). Similarly, in a meta-analysis published in 2011, 8 randomized studies with a follow-up period of 6 to 12 months had a low effect on the change in physical activity level (RR=1.16, 95% CI: 1.03-1.30) (17). In Orrow's study (2012), 12-month measurements in 14 included randomized controlled trials were examined, and the mean effect size of interventions was found to be 1.42 (OR, 95% CI: 1.17-1.73) for studies with categorical data as dependent variables and 0.25 (SMD, 95% CI: 0.11-0.38) for studies with continuous data (16).

The most prominent initiatives in the studies included in this meta-analysis were providing informative written materials, making phone calls for support and follow-up, and providing an exercise prescription/program. Factors affecting human behavior can be grouped as individual (such as people's level of knowledge or belief in their ability to change their behavior and habits), social (related to how people relate to one another and their impact on other people's behavior), and environmental (a person's area of residence, local facilities, economic situation, or technological possibilities) factors (42). An 'ecological' approach, which addresses the factors affecting behavior in all three groups, is considered the most effective approach in creating behavior change (42). However, studies included in the meta-analysis mostly focus on individual factors. Only two studies included interventions for social factors (group exercise/educational sessions, interviews about the ability to create social support, and providing information about group walking programs), and there were no studies involving interventions on environmental factors (21, 37). Studies in the meta-analysis often included a combination of different disciplines for interventions such as counseling/training. Physicians, nurses, and physiotherapists are the most common professions. A similar approach was recommended in a review that evaluated 3502 articles examining behavior change interventions in primary care. It was stated that collaborative team-based studies involving physicians and nurses were more effective in behavior change than a single profession (43).

In the five studies included in the meta-analysis, the participants were given tools to monitor their own activity levels, such as a pedometer/accelerometer/activity monitor or physical activity diary (22, 31, 32, 35, 38). It was stated that giving individuals tools to monitor their own activity levels can create a behavioral change to reduce the time spent sedentary (44, 45). In our study, the mean effect size of studies using activity tracking tools was found to be 0.24 (SMR, 95.0% CI: 0.14-0.33). In a recently published meta-

analysis, the mean effect size value of 5 studies using activity level monitoring tools was found to be 0.44 (95.0% CI: 0.26 - 0.62) higher than our study (46).

4. 1. Strengths and limitations

The strengths of this study include the inclusion of intervention studies with a high number of participants from 7 different countries. Although approximately half of the studies are from the UK, the representation of different countries increases the generalizability of the results to primary health care. In addition, the inclusion of studies with a minimum follow-up period of 12 months in the analysis revealed results that give an idea about the sustainability of the impact of the interventions. All the studies included in the analysis were randomized controlled trials with high levels of evidence and low risk of bias. Also, the effect sizes of interventions were calculated over the change in physical activity levels of the participants between baseline and at the end of the follow-up period in all studies.

There are some limitations in this study. In most of the trials, the measurement of physical activity levels based on the statements of participants. The effect size values calculated from these studies could be differ from the true level due to non-objective measurement of the physical activity levels. Another limitation is the reduction in the number of studies included due to the selection of studies with a follow-up period of at least 12 months in the meta-analysis. Therefore, subgroup analyses could not be performed. Also, only English-language publications were included in the article screening to reach trials with better study design standards and higher report completeness rates (47, 48). Although there are conflicting publications on the impact of this strategy on meta-analyses, the possibility that it might minimally increase the mean

effect size should be considered (47). In addition, the methodological quality assessment of the studies included in the meta-analysis was performed by the Modified Jadad scoring. However, biases not reported in the studies could have affected the results of the meta-analysis. Finally, although the possibility of publication bias in the funnel plot evaluation seems low, studies that found interventions ineffective may have been missed due to not including articles from local databases or unpublished studies.

5. Conclusion

In this meta-analysis, which included a total of 16 randomized controlled trials, it was found that the effects of the interventions on the change in physical activity level at the end of the 12-month follow-up period were low to moderate. The highest effect size value was found in studies measuring the number of steps. Although the frequency of use of behavior change models in studies was high, the focus was mostly on individual determinants among the factors affecting behavior.

The interventions were found effective, albeit to a limited extent. Hence interventions to promote and improve physical activity should be incorporated into primary care, considering the strong health benefits of activity demonstrated in the literature. Initiatives should also address the social and environmental determinants that influence behavior. In addition, the chance of success of physical activity counseling may increase with the widespread use of physical activity measurement tools such as pedometers. The increase in randomized controlled trials with long follow-up periods will enable future meta-analyses to include more studies and to reveal the differences between the effectiveness levels of interventions with subgroup analyses.

REFERENCES

1. Global Burden of Disease 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1659-724.
2. May AM, Struijk EA, Fransen HP, Onland-Moret NC, de Wit GA, Boer

3. JMA, et al. The impact of a healthy lifestyle on Disability-Adjusted Life Years: a prospective cohort study. *BMC medicine*. 2015;13:39.
3. Watson KB, Carlson SA, Gunn JP, et al. Physical Inactivity Among Adults Aged 50 Years and Older. United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:954-58.
4. World Health Organization. Physical Activity Factsheets for the 28 European Union Member States of the Who European Region. Copenhagen, Denmark; WHO Regional Office for Europe. 2018.
5. Lobelo F, Rohm Young D, Sallis R, Garber MD, Billinger SA, Duperly J, et al. Routine Assessment and Promotion of Physical Activity in Healthcare Settings: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e495-e522.
6. Carlson SA, Fulton JE, Pratt M, Yang Z, Adams EK. Inadequate physical activity and health care expenditures in the United States. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;57:315-23.
7. Ding D, Lawson KD, Kolbe-Alexander TL, Finkelstein EA, Katzmarzyk PT, van Mechelen W, et al. The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases. *Lancet*. 2016;388:1311-24.
8. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) iLibrary. Use of primary care services, 2014. <https://www.oecd-ilibrary.org/sites/b9908b12-en/index.html?itemId=/content/component/b9908b12-en>. Access: 01.08.2021.
9. Shuval K, Leonard T, Drope J, Katz DL, Patel AV, Maitin-Shepard M, et al. Physical activity counseling in primary care: Insights from public health and behavioral economics. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:233-44.
10. The American College of Sports Medicine (ACoSM). Health Care Providers' Action Guide. Exercise is Medicine. 2021. <https://www.exerciseismedicine.org/eim-in-action/health-care/health-care-providers/>. Access: 15.01.2022.
11. Coleman KJ, Ngor E, Reynolds K, Quinn VP, Koebnick C, Young DR, et al. Initial validation of an exercise "vital sign" in electronic medical records. *Med Sci Sports Exec*. 2012;44:2071-6.
12. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Després JP, Franklin BA, et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:e653-e99.
13. World Health Organization. Physical activity strategy for the WHO European Region 2016–2025. <https://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/physical-activity-strategy-for-the-who-european-region-20162025>. Access: 05.08.2021.
14. Eaton CB, Menard LM. A systematic review of physical activity promotion in primary care office settings. *Br J Sports Med*. 1998;32:11-6.
15. Lawlor DA, Hanratty B. The effect of physical activity advice given in routine primary care consultations: a systematic review. *J Public Health Med*. 2001;23:219-26.
16. Orrow G, Kinmonth A-L, Sanderson S, Sutton S. Effectiveness of physical activity promotion based in primary care: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344:e1389.
17. Pavey TG, Taylor AH, Fox KR, Hillsdon M, Anokye N, Campbell JL, et al. Effect of exercise referral schemes in primary care on physical activity and improving health outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;343:d6462.
18. Sanchez A, Bully P, Martinez C, Grandes G. Effectiveness of physical activity promotion interventions in primary care: A review of reviews. *Prev Med*. 2015;76 Suppl:S56-67.
19. Williams NH, Hendry M, France B, Lewis R, Wilkinson C. Effectiveness of exercise-referral schemes to promote physical activity in adults: systematic review. *Br J Gen Pract*. 2007;57:979-86.
20. Oremus M, Wolfson C, Perrault A, Demers L, Momoli F, Moride Y. Interrater reliability of the modified Jadad quality scale for systematic reviews of Alzheimer's disease drug trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001;12:232-6.
21. Martín-Borràs C, Giné-Garriga M, Puig-Ribera A, Martín C, Solà M, Cuesta-Vargas AI. A new model of exercise referral scheme in primary care: is the effect on adherence to physical activity sustainable in the long term? A 15-month randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2018;8:e017211.
22. Harris T, Kerry SM, Limb ES, Victor CR, Iliffe S, Ussher M, et al. Effect of a Primary Care Walking Intervention with and without Nurse Support on Physical Activity Levels in 45- to 75-Year-Olds: The Pedometer And Consultation Evaluation (PACE-UP) Cluster Randomised Clinical Trial. *PLoS Med*. 2017;14:e1002210.
23. Hillsdon M, Thorogood M, White IR, Foster C. Advising people to take more

- exercise is ineffective: a randomised controlled trial of physical activity promotion in primary care. *Int J Epidemiol.* 2002;31:808-15.
24. James EL, Ewald BD, Johnson NA, Stacey FG, Brown WJ, Holliday EG, et al. Referral for Expert Physical Activity Counseling: A Pragmatic RCT. *Am J Prev Med.* 2017;53:490-9.
 25. Kinmonth AL, Wareham NJ, Hardeman W, Sutton S, Prevost AT, Fanshawe T, et al. Efficacy of a theory-based behavioural intervention to increase physical activity in an at-risk group in primary care (ProActive UK): a randomised trial. *Lancet.* 2008;371:41-8.
 26. Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 5.1.0 (updated March 2011). Chapter 16.5.4. The Cochrane Collaboration; 2011.
 27. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol.* 2014;14:135.
 28. Luo D, Wan X, Liu J, Tong T. Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. *Stat Methods Med Res.* 2018;27:1785-805.
 29. Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 5.1.0 (updated March 2011). Chapter 9.5.2. The Cochrane Collaboration; 2011.
 30. Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 5.1.0 (updated March 2011). Chapter 10.4.3.1. The Cochrane Collaboration; 2011.
 31. Harris T, Kerry SM, Victor CR, Ekelund U, Woodcock A, Iliffe S, et al. A primary care nurse-delivered walking intervention in older adults: PACE (pedometer accelerometer consultation evaluation)-Lift cluster randomised controlled trial. *PLoS Med.* 2015;12:e1001783.
 32. Kolt GS, Schofield GM, Kerse N, Garrett N, Ashton T, Patel A. Healthy Steps trial: pedometer-based advice and physical activity for low-active older adults. *Ann Fam Med.* 2012;10:206-12.
 33. Kolt GS, Schofield GM, Kerse N, Garrett N, Oliver M. Effect of telephone counseling on physical activity for low-active older people in primary care: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:986-92.
 34. Morey MC, Peterson MJ, Pieper CF, Sloane R, Crowley GM, Cowper PA, et al. The Veterans Learning to Improve Fitness and Function in Elders Study: a randomized trial of primary care-based physical activity counseling for older men. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:1166-74.
 35. Peacock OJ, Western MJ, Batterham AM, Chowdhury EA, Stathi A, Standage M, et al. Effect of novel technology-enabled multidimensional physical activity feedback in primary care patients at risk of chronic disease - the MIPACT study: a randomised controlled trial. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2020;17:99.
 36. Riera-Sampol A, Bennisar-Veny M, Tauler P, Aguilo A. Effectiveness of physical activity prescription by primary care nurses using health assets: A randomized controlled trial. *J Adv Nurs.* 2021;77:1518-32.
 37. Rome A, Persson U, Ekdahl C, Gard G. Costs and outcomes of an exercise referral programme-A 1-year follow-up study. *Eur J Physiother.* 2014;16:82-92.
 38. Taylor A, Taylor RS, Ingram W, Dean SG, Jolly K, Mutrie N, et al. Randomised controlled trial of an augmented exercise referral scheme using web-based behavioural support for inactive adults with chronic health conditions: The e-coachER trial. *Br J Sports Med.* 2021;55:444-50.
 39. Elley CR, Kerse N, Arroll B, Robinson E. Effectiveness of counselling patients on physical activity in general practice: cluster randomised controlled trial. *BMJ.* 2003;326:793.
 40. Lawton BA, Rose SB, Raina Elley C, Dowell AC, Fenton A, Moyes SA. Exercise on prescription for women aged 40-74 recruited through primary care: two year randomised controlled trial. *Br J Sports Med.* 2009;43:120-3.
 41. Petrella RJ, Lattanzio CN, Shapiro S, Overend T. Improving aerobic fitness in older adults: effects of a physician-based exercise counseling and prescription program. *Can Fam Physician.* 2010;56:e191-200.
 42. Central Office of Information (COI). *Communications and behaviour change.* London: COI. 2009.
 43. Chauhan BF, Jeyaraman M, Mann AS, Lys J, Skidmore B, Sibley KM, et al. Behavior change interventions and policies influencing primary healthcare professionals' practice—an overview of reviews. *Implement Sci.* 2017;12:3.
 44. Compernelle S, DeSmet A, Poppe L, Crombez G, De Bourdeaudhuij I, Cardon G, et al. Effectiveness of interventions using self-monitoring to reduce sedentary behavior in adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2019;16:63.
 45. Gardner B, Smith L, Lorencatto F, Hamer M, Biddle SJ. How to reduce sitting time? A review of behaviour change strategies used in sedentary behaviour reduction interventions among adults. *Health Psychol Rev.* 2016;10:89-112.

46. Berry R, Kassavou A, Sutton S. Does self-monitoring diet and physical activity behaviors using digital technology support adults with obesity or overweight to lose weight? A systematic literature review with meta-analysis. *Obes Rev.* 2021;22:e13306.
47. Peter J, Hoenstein F, Sterne J, Bartlett C, Egger M. Direction and impact of language bias in meta-analyses of controlled trials: empirical study. *Int J Epidemiol.* 2002;31:115-23.
48. Zhang D, Freemantle N, Cheng KK. Are randomized trials conducted in China or India biased? A comparative empirical analysis. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:90-5.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Ethical Committee Marmara University of Health Sciences Clinical Research (Decision no:09.2021.625, Date: 07.05.2021)

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis

Authorship Contributions: Concept: AS, NEL, SH. Design: AS, NEL, SH. Supervision: NEL, SH. Literature search: AS, NEL, SH. Analysis and interpretation: AS, NEL, SH. Writing: AS, SH. Critical review: NEL, SH."

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Research Article / Araştırma Makalesi

Türkiye'de Pediatrik Tüberküloz: Üçüncü Basamak Bir Hastanede 5 Yıllık Sürecin Değerlendirilmesi

Pediatric Tuberculosis In Turkey: A Review of 5-years Period In A Tertiary Care Hospital

¹Merve İşeri Nepesov, ¹Yalçın Kara, ¹Mahmut Can Kızıl, ²Yusuf Aydemir, ²Zeren Barış, ¹Ömer Kılıç, ³Koray Harmancı, ⁴Ener Çağrı Dinleyici

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

⁴Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet: Tüberküloz gelişmiş ve gelişmekte olan tüm ülkelerde halen önemini koruyan bir halk sağlığı sorunudur. Çocukluk çağı tüberkülozunda erişkinden farklı olarak klasik bulguların daha az görülmesi ve mikrobiyolojik yöntemlerle etkenin gösterilme oranının düşük olması tanıdaki zorlukları oluşturur. Bu çalışma ile kliniğimizde tüberküloz hastalığı tanısı ile takip edilen hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya kliniğimizde Ocak 2014-Aralık 2019 tarihleri arasında tüberküloz hastalığı tanısı ile izlenen 34 hasta dahil edilmiş olup hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların %50'si (n:17) erkek olup tanı yaşı ortanca 153.5 aydır (aralık 17-218 ay). On üç hasta pulmoner, 8 hasta dissemine, 6 hasta gastrointestinal tüberküloz tanısı alırken; 6 hasta lenf nodu, 1 hasta eklem tüberkülozu tanısı almıştır. Tüberküloz temas öyküsü 8 (%23.5) hastada bulunmakta iken en sık başvuru şikayeti öksürük, karın ağrısı, kilo kaybı ve ateşti. Sekiz (%23.5) hastada başvuru sırasında patolojik muayene bulgusu saptanmamıştır. On yedi (%50) hastada tüberkülin deri testi pozitifliği mevcut iken yedi hastada tüberküloz basili mikrobiyolojik yöntemlerle gösterilmiştir. Bir hastada tedaviye verdiği olumlu yanıt ve diğer hastaların dışlanması ile tüberküloz hastalığı tanısı konulmuştur. Dört (%11.8) hastada yan etki nedeniyle tedaviye kısa süreli ara verilirken hiçbir hastada ciddi yan etki gözlenmemiştir. Tanı klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların bir araya getirilmesi ile konulmakta olup, kimi zaman hastanın tedaviye verdiği olumlu cevap ile hastalar tanı alabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: : Çocuk, Halk sağlığı, Mycobacterium tuberculosis

Abstract: Tuberculosis is a public health problem that still maintains importance in all developed and developing countries. In childhood tuberculosis, unlike adults, presenting less classical findings and the low rate of detection of the agent by microbiological methods create difficulties in diagnosis. The aim of this study was to evaluate the clinical, laboratory and radiological findings of patients followed up with the diagnosis of tuberculosis disease in our clinic. Thirty-four patients who were followed up with the diagnosis of tuberculosis disease in our clinic on January 2014-December 2019 were included in the study and the files of the patients were reviewed retrospectively. Fifty percent (n:17) of the patients were male, with a median age of diagnosis was 153.5 mos (17-218 months). Thirteen patients were diagnosed with pulmonary, 8 patients with disseminated, 6 patients with gastrointestinal, 6 patients with lymph node and 1 patient with joint tuberculosis. While there were 8 (23.5%) patients with a history of tuberculosis contact, the most common complaints were cough, abdominal pain, weight loss and fever. Eight (23.5%) patients had no pathological findings at the time of admission. While tuberculin skin test was positive in 17 (50%) patients, tubercle bacillus was demonstrated by microbiological methods in seven patients. One patient diagnosed tuberculosis disease by, with a positive response to treatment and exclusion of other diseases. While the treatment was interrupted for a short time due to side effects in four (11.8%) patients, no serious side effects were observed in any of the patients. The diagnosis is made by combining clinical, laboratory and radiological findings, and sometimes patients can be diagnosed with the positive response of the patient to the treatment.

Keywords: Child, Public Health, Mycobacterium tuberculosis

ORCID ID of the authors: MİN. [0000-0003-4584-1818](https://orcid.org/0000-0003-4584-1818), YK. [0000-0003-0569-1106](https://orcid.org/0000-0003-0569-1106), MCK. [0000-0002-6231-4238](https://orcid.org/0000-0002-6231-4238), YA [0000-0003-0603-9742](https://orcid.org/0000-0003-0603-9742), ZB. [0000-0002-4976-9924](https://orcid.org/0000-0002-4976-9924), ÖK. [0000-0003-0168-4080](https://orcid.org/0000-0003-0168-4080), KH. [0000-0002-8494-648X](https://orcid.org/0000-0002-8494-648X), ECD. [0000-0002-0339-0134](https://orcid.org/0000-0002-0339-0134)

Received 15.02.2023

Accepted 18.08.2023

Online published 06.09.2023

Correspondence: Merve İŞERİ NEPEOV- Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

e-mail: iserimerve@yahoo.com

1. Giriş

Tüberküloz (TB) tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmekte olup Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2021 yılında yeni tanı alan 6.4 milyon kişi bulunmaktadır. Ülkemizde TB hastalığı insidansının 10-49/100.000 arasında olduğu düşünülmektedir. Tüberküloz tek bir enfeksiyöz ajana bağlı ölümlerin en sık nedeni olup 2021 yılında 1.4 milyon kişi TB hastalığı nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Bu hastaların %14'ünü ise 15 yaş altı çocuklar oluşturmaktadır (1). Ülkemize ait tüberküloz verilerinin sunulduğu 2020 raporuna göre toplam tüberküloz olgu hızı 14.4/100000 olup, bu vakaların %1,8'i 0-4 yaş, %3,3'ü 5-14 yaş, %15,4'ü 15-24 yaş, %15,3'ü 25-34 yaş, %14,4'ü 35-44 yaş, %15,5'i 45-54 yaş, %15,6'sı 55-64 yaş arasında olup %18,7'si 65 yaş üzerinde görülmektedir (2). Çocukluk çağı tüberkülozu, toplumdaki enfeksiyon yükünü göstermede bir belirteç olup, hastalığı önlemede en önemli basamak etkenin kişiler arası dolaşımının sınırlandırılmasıdır (3). Tanı alan her çocuk hastada temas sorgulaması yapılıp, aile taraması istenmesi hafif semptomu olup henüz tanı almamış erişkin hastaların tanı almasına olanak sağlar.

Tüberküloz teması, çocuğun bulaştırıcı TB hastası ile temasını ifade etmekte olup, bu aşamada kişide belirti ve bulgu yoktur, tüberkülin deri testi (TDT) negatif olup, akciğer grafisi normaldir. Tüberküloz enfeksiyonu (latent TB), temas sonrası hastalığa ait belirti ve bulgular olmazken TDT veya interferon gama salınım testinin (İGST) pozitif olmasıdır. Tüberküloz hastalığında ise hastanın çoğunlukla klinik bulgusu olup TDT ve İGST pozitifdir, ayrıca radyolojik görüntülemelerde TB ile uyumlu tutulum vardır. (4) Tüberküloz hastalığında kesin tanı için etkenin mikrobiyolojik yöntemlerle gösterilmesi gerekli olsa da çocuk yaş grubunda bu oran genellikle düşüktür. Tanı; temas öyküsü varlığının, klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının ve hastanın tedaviye verdiği klinik yanıtın bir arada değerlendirilmesiyle konur (5,6). Bu çalışma ile kliniğimizde tüberküloz hastalığı tanısı ile takip edilen hastaların klinik, laboratuvar, mikrobiyolojik ve tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı tarafından Ocak 2014-Aralık 2019 tarihleri arasında TB hastalığı tanısı ile izlenen çocuk hastalar dahil edildi.

Hastaların verileri elektronik kayıt sistemleri ve arşiv dosyaları incelenerek geriye dönük olarak araştırıldı. Demografik bilgiler, temas öyküsü, başvuru yakınmaları, laboratuvar incelemeleri, TDT ve İGST sonuçları, Bacille Calmette-Guerin (BCG) aşısı ile aşılama durumu, mikrobiyolojik incelemeler, radyolojik bulgular, histopatolojik incelemeler, uygulanan tedavi rejimi, süresi ve klinik takip sırasında gelişen komplikasyonlar kaydedildi.

Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi'ne uygun olarak TDT sonucu; BCG ile aşılammamış olan kişide 10 mm ve üzeri ise, aşılanmış olan kişide 15 mm ve üzeri ise, immünsüprese hastalarda 5 mm ve üzeri ise pozitif kabul edildi (4). Mikrobiyolojik test olarak aside rezistan basil (ARB) varlığı, mikobakteri kültür incelemesi ve nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) yapılmıştır. Tanı alan tüm hastalarda arka-ön akciğer grafisi veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile akciğer görüntülemesi yapılmış olup, bulgular konsolidasyon, hiler/mediastinal lenfadenopati, atelektazi, plevral efüzyon, bronşektazi, pnömotoraks, kavitasyon, miliyer tutulum olarak sınıflandırıldı.

Tüberküloz hastalığı tanısı temas öyküsü, klinik bulgular, görüntüleme bulguları, TDT ve/veya İGST sonuçları, mikrobiyolojik ve histopatolojik inceleme sonuçları ile hastaların tedaviye verdikleri yanıtların bir arada değerlendirilmesiyle konulmuştur (7,8). Sadece intratorasik tutulum olan hastalar 'pulmoner tüberküloz'; ekstratorasik organ tutulumu olan hastalar 'ektrapulmoner tüberküloz' olarak sınıflandırılırken, kan akımı, kemik iliği, karaciğer veya iki veya daha fazla organ tutulumu olan veya miliyer tutulumu olan hastalar dissemine tüberküloz hastalığı olarak sınıflandırılmıştır (9).

İstatistiksel analiz Statistical Package for Social Sciences programı (20.0 sürümü, IBM Company, SPSS Inc.) ile yapıldı. Kategorik veriler sıklık (n) ve yüzde (%) ile belirtildi. Normal dağılımı olmayan sürekli değişkenler için ortanca (minimum-maksimum), normal dağılımı olan sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma kullanılmıştır. Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik kurulundan onay alındı (Karar no: 2020-166).

3. Bulgular

Çalışmaya alınan 34 hastanın %50'si (n:17) erkek, %50'si (n:17) kız idi. Tanı yaşı ortanca 153,5 ay (17-218 ay) olarak belirlendi. On üç hasta pulmoner TB, 6 hasta gastrointestinal TB, 6 hasta lenf nodu tüberkülozu, 8 hasta dissemine TB (2 hastanın akciğer görüntülemesinde miliyer patern saptandı), 1 hasta eklem tüberkülozu tanısı aldı. Bir hastada tedaviye verdiği olumlu yanıt ve diğer hastalıkların dışlanması ile tüberküloz hastalığı tanısı konulmuştur. İki (%5.9) hastada altta yatan kronik hastalık tanısı bulunmakta olup bir hasta kronik böbrek yetmezliği, diğer hasta büyüme hormonu eksikliği ve immün yetmezlik tanısı ile takipliydi. Bir hastada geçirilmiş tüberküloz hastalığı öyküsü mevcuttu. Tüberküloz temas öyküsü 8 (%23.5) hastada bulunmakta olup tümünde kaynağı ev içi kişiler oluşturmaktaydı. Hastaların 31'inin (%91.2) aşılama öyküsü varken dosya kayıtlarında 3 hastaya dair aşılama bilgisi bulunamadı ve bu üç hastanın BCG skarı yoktu.

Başvuru anındaki şikayetlerin ortalama süresi 98.4 + 161,7 gün idi. On üç (%38.2) hastada öksürük, 12 (%35.3) hastada karın ağrısı, 11 (%32.4) hastada kilo kaybı, 9 (%26.5) hastada ateş, 6 (%17.6) hastada lenf bezinde şişlik, 5 (%14.7) hastada gece terlemesi, 4 (%11.8) hastada göğüs ağrısı şikayeti mevcut iken ishal, baş ağrısı, döküntü, sırt ağrısı, nefes darlığı, halsizlik, dizde şişlik, bulantı-kusma nadir görülen şikayetlerdendi. Sekiz (%23.5) hastada başvuru anında patolojik muayene bulgusu saptanmadı. Vücut kitle endeksi ortanca 16.6 (11.7-27.7) kg/m² olarak belirlendi.

Lökosit sayısı ortanca 7115/mm³ (aralık 3560-27.090/mm³), mutlak lenfosit sayısı ortanca

1850/mm³ (aralık 320-1850/mm³), mutlak nötrofil sayısı ortanca 4450/mm³ (aralık 2100-22.210/mm³), trombosit sayısı ortanca 369.000/mm³ (aralık 158.000-596.000/mm³) bulundu. Hastaların demografik bilgileri, klinik özellikleri ve laboratuvar verileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Otuz bir hastanın TDT kaydına ulaşılmış olup 17 (%50) hastanın sonucu pozitif. Altı hastaya İGST yapılmış olup 3 hastada pozitif. İGST testinin yapılma oranının düşük olması hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında çalışılan tetkikler arasında bulunmayıp ailelerin farklı laboratuvarlarda yaptırmasından kaynaklanmaktadır.

Hastaların akciğer görüntülemesinde 14 (%41.2) hastada konsolidasyon, 12 hastada (%35.3) hiler/mediastinal lenfadenopati, 10 (%29.4) hastada plevral efüzyon, 7 (%20.6) hastada atelektazi, 2 (%5.9) hastada bronşektazi, 2 (%5.9) hastada kavitezyon, 1 (%2.9) hastada pnömotoraks, 2 (%5.9) hastada miliyer tutulum gözlemlendi. Pulmoner tüberküloz tanısı ile izlenen hastanın radyolojik incelemesinde Resim 1'de her iki akciğerde dağınık yerleşimli öncelikle konsolidasyon ile uyumlu multiple opasiteler, Resim 2'de her iki akciğer parankiminde kaviter alanların eşlik ettiği konsolide alan ve sentroasiner nodüler yoğunluk artışı izlendi.

Mikrobiyolojik inceleme hastaların tümünde yapılmış olup, klinik örneklerde hastaların 5'inde (%14.7) ARB saptanırken, 2 (%5.9) hastada kültürde M.tuberculosis gösterilebilmiştir. On hastada NAAT yapılmış olup bir hastada pozitif saptanmıştır. Mikrobiyolojik yöntemlerle etkenin gösterilebildiği hasta sayısı 7 (%20.6) olup bunların 3'ü gastrointestinal TB, 2'si pulmoner TB, biri eklem tüberkülozu, biri lenf bezi tüberkülozu idi.

Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi'ne uygun şekilde 12 hastaya iki ay boyunca 3'lü ilaç kombinasyonu (izoniazid, rifampisin, pirazinamid); 22 hastaya iki ay boyunca 4'lü ilaç kombinasyonu (izoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol) verilmiş olup sonrasında izoniazid ve rifampisin kombinasyonu kullanılmıştır. Dört (%11.8) hastada yan etki nedeniyle tedaviye kısa süreli ara verilmiştir. Üç hastada tedavinin birinci

haftasında karaciğer fonksiyon testlerinde ve amilaz değerinde yükseklik tespit edilmiş olup bir hafta ara verilip tedavi tekrar başlandığında herhangi bir komplikasyon gözlenmemiştir. Bir hastada tedavinin 3. ayında karaciğer enzim yüksekliği tespit edilmiş olup tedaviye bir hafta ara verildikten

sonra tekrar tedavi başlanmıştır. Takipleri sırasında hiçbir hastada işitme veya görme ile ilgili komplikasyon gözlenmemiştir.

Hastaların izlem süresi ortanca 6 (1-15) ay olup izlemde TB hastalığı nedeniyle kaybedilen hasta olmamıştır, tüm hastalarda sağaltım sağlanmıştır.

Tablo 1. Hastaların demografik bilgileri, klinik özellikleri ve laboratuvar verileri

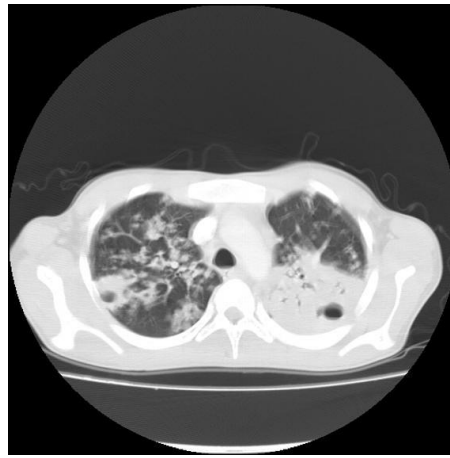
Hasta sayısı	34
Yaş (ay)*	153,5 (17-218)
Cinsiyet n (%)	
Kız	17 (50)
Erkek	17 (50)
Başvuru şikayeti n (%)	
Öksürük	13 (38.2)
Karın ağrısı	12 (35.3)
Kilo kaybı	11 (32.4)
Ateş	9 (26.5)
Lenf bezinde şişlik	6 (17.6)
Gece terlemesi	5 (14.7)
Göğüs ağrısı	4 (11.8)
Tüberküloz formu n (%)	
Pulmoner TB	13 (38.2)
Dissemine TB	8 (23.5)
Gastrointestinal TB	6 (17.6)
Lenf nodu tüberkülozu	6 (17.6)
Eklem tüberkülozu	1 (2.9)
Lökosit sayısı (/mm³)*	7115 (3560-27.090)
Mutlak lenfosit sayısı (/mm³)*	1850 (320-1850)
Mutlak nötrofil sayısı (/mm³)*	4450 (2100-22.210)
Trombosit sayısı (/mm³)*	369.000 (158.000-596.000)
Radyolojik bulgular n (%)	
Konsolidasyon	14 (41.2)
Hiler/mediastinal lenfadenopati	12 (35.3)
Plevral efüzyon	10 (29.4)
Atelektazi	7 (20.6)
Bronşektazi	2 (5.9)
Kavitasyon	2 (5.9)
Miliyer tutulum	2 (5.9)
Pnömotoraks	1 (2.9)
Temas öyküsü n (%)	8 (23.5)
TDT pozitifliği n (%)	17 (50)
Tedavi rejimi n (%)	
I, R, P, E	22 (64.7)
I, R, P	12 (35.3)

* Ortanca (min-max)

E:Etambutol, I: Isoniazid, P:Pirazinamid, R:Rifampisin, TB:Tüberküloz, TDT: Tüberkülin deri testi



Resim 1. Bilateral konsolidasyon ile uyumlu multiple opasiteler



Resim 2. Bilateral kaviter alanların eşlik ettiği konsolide alanlar

Tartışma

Çocuk yaş grubunda yeni tanı TB hastalığı çoğunlukla erişkin bir hasta kaynağını işaret etmekte olup sekiz hastamızda (%23.5) TB teması vardı; literatürde bu oran %29-46 arasında değişmektedir (10-13). Temas öyküsü olguların hepsinde aile içi idi. Çocukluk çağı tüberküloz hastalığında erişkin taramasının yapılması, toplumsal hastalık yükünü belirlemede ve hastalığın kontrol altına alınmasında toplum sağlığı açısından önem arz etmektedir. Erişkin TB vakası ile temaslıların hızlıca taranmasına olanak sağlayan sürveyans sistemi ve tanı testlerine ulaşılabilir olması ile aktif TB vakalarının tanı şansı artacak, ayrıca asemptomatik TB vakaları yakalanarak uzun dönem komplikasyonlar önlenecektir.

Pulmoner tüberkülozda en sık ateş ve öksürük görülürken, ekstrapulmoner tüberkülozda

tutulan organa özgül bulgular vardır. Öksürük, ateş, kilo kaybı, gece terlemesi gibi klasik TB bulguları erişkin dönemde daha sık görülmekte olup çocukluk yaş grubunda şikayetler daha az belirgin olabilmektedir. Ayrıca çocukluk çağında aktif tüberküloz vakaları asemptomatik olup temas sonrası tarama aşamasında tanı alabilmektedir. Galli ve ark.'larının çalışmasında TB tanısı alan hastaların %28.5'inde tanı anında klinik bulgu tespit edilmemiştir (14). Hastalarımızın %38'inde öksürük, %32'sinde karın ağrısı ve kilo kaybı, %26'sında ateş şikayeti olup semptomların hiçbirinin tüberküloza özgü olmaması tanıyı zorlaştıran bir diğer faktördür. Literatürde benzer şekilde hastaların en sık başvuru şikayetleri ateş, öksürük, lenfadenopati ve kilo kaybı gibi şikayetlerdir (14).

Tüberkülin deri testi TB tanısında kullanılan en eski immünolojik yöntemdir. Non-tüberküloz mikobakteri ve BCG aşısının TDT ile çapraz reaksiyon vermesi testin özgüllüğünü azaltır (15). Ülkemizde yapılan bir çalışmada kesin TB tanısı almış hastalarda testin duyarlılığı %66.6 olarak belirlenmiş olup İGST ile beraber kullanıldığında bu oranın arttığı sonucuna varılmıştır (15). İGST'nin yüksek maliyetli olması ve bu konuda gelişmiş laboratuvar ortamı gerektirmesi dezavantajını oluşturmaktadır. İki test de aktif/latent enfeksiyon ayırımı yaptırmamakta ayrıca negatiflikleri hastalığı dışlamamaktadır (16,17). Hastalarımızın %50'sinde TDT pozitifliği saptanmış olup literatürde bu oran %59-85 arasında değişmektedir (11,12,14). Literatürde pulmoner tüberküloz vakalarında TDT pozitifliği daha yüksek orandadır (12). İGST hastanemiz laboratuvarında yapılmadığından farklı laboratuvarlarda 6 hastada çalışılmış olup yarısında pozitif saptanmıştır. Farklı çalışmalarda aktif tüberküloz vakalarında İGST testinde pozitiflik oranı %89.8 dur (14). Tanı şansını artırmak için mevcut güncel immünolojik, mikrobiyolojik testlerin tümü uygulanmalıdır.

TB tanısında altın standart, etken mikroorganizmanın mikrobiyolojik yöntemlerle gösterilmesi olmakla birlikte çocuk yaş grubunda bu oran düşüktür. Çalışmamızda sadece 7 hastada (%20.6) mikrobiyolojik yöntemlerle etken gösterilmiş olup 5 hastada (%14.7) ARB pozitifliği vardır. PCR yöntemi hastaların sadece 10 tanesinde kullanılabilmiş olup bir hastada pozitif saptanmıştır. Literatürde ARB pozitifliği oranı % 6-23 arasında bildirilmiş olup mikrobiyolojik olarak etkenin gösterilme oranı % 14-40'dır (10-12,14).

BCG aşısı 1951 yılından bu yana ülkemizde uygulanmakta olup tüberkülozu önlemeye yönelik kullanımdaki tek aşıdır (18). Aşı özellikle tüberküloz menenjit ve dissemine tüberküloza karşı koruyucu olup tüberküloza bağlı ölümleri azaltmaktadır. Gelişmekte olan

birçok ülkenin ulusal aşı şemasında vardır (19). Hastalarımızın %91.2'sine aşı yapılmış olup diğer hastaların aşı kaydına dair veriye ulaşılamadı. Aşılama oranı yüksek olmasına rağmen tüberküloz kliniği gelişmekle beraber; başka bir alternatif olmaması aşığı, korumada en önemli basamaklardan biri yapmaya devam etmektedir. Ayrıca aşının ağır tüberküloz kliniğinden koruması olası tüberküloz enfeksiyonun daha hafif klinik seyir göstermesini sağlamaktadır. Hastalarımızda TB görülmesine rağmen tümünde sağaltım sağlanmış ve ciddi bir sekel gözlenmemiştir (12,20,21).

Anti tüberküloz ilaçlara bağlı yan etki çocukluk çağında erişkin döneme göre genellikle daha az görülmekte olup hayatı tehdit eden ciddi yan etkiler çok nadiren bildirilmiştir. Yan etkiler herhangi bir yaş ve herhangi bir dozda görülebilmekle birlikte dissemine TB formlarında yan etki olasılığı daha fazladır (22). Hastalarımızın %11.8'inde ilaca bağlı geçici karaciğer enzim yüksekliği gözlenmiş olup literatürde bu oran benzer şekilde % 8-18 arasındadır (11,22). Hasta ve hasta yakınları bu açıdan bilgilendirildikten sonra tedavi başlanıp, kontrollerde yan etkiler açısından değerlendirme yapılmaktadır. Anti tüberküloz ilaç kombinasyonlarının çocukluk çağında kullanımının güvenli ve başarı şansının yüksek olduğu; hastalarda genellikle hayati tehdit edici önemli bir yan etki görülmediği söylenebilir.

Çocukluk çağı tüberküloz hastalığı farklı bir nedenle açıklanamayan ve herhangi bir organ, sistem tutulumu ile karşımıza çıkan durumlarda özellikle kişinin temas öyküsü varsa mutlaka akılda tutulmalıdır. Hastaların geliş şikayetlerinin çoğunlukla özgül olmayışı ve fizik muayene bulgularının hastaların bir kısmında normal olabileceği akıldan çıkartılmamalıdır. Tanı, bir çok verinin bir araya getirilmesi ile konulabilir hatta kimi zaman tedaviden tanıya gitme uygulaması ile hastanın tedaviye verdiği klinik yanıt ile tanı konulabilir.

KAYNAKLAR

1. Global tuberculosis report. World Health Organization; 2022
<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
2. Türkiye’de Verem Savaşı 2020 Raporu, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 1205, Ankara, 2021
3. Marais BJ, Amanullah F, Gupta A, Becerra MC, Snow K, Ngadaya E, et al. Tuberculosis in children, adolescents, and women. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):335-337.
4. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi; 2019
https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz_db/haberler/Tuberkuloz_Tani_Ve_Tedavi_Rehberi_Rehberi_Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf
5. Swaminathan S, Rekha B. Pediatric Tuberculosis: Global Overview and Challenges. *Clin Infect Dis.* 2010;50:184-94.
6. Carvalho ACC, Cardoso CAA, Martire TM, Migliori GB, Sant’Anna CC. Epidemiological aspects, clinical manifestations, and prevention of pediatric tuberculosis from the perspective of the End TB Strategy. *J Bras Pneumol.* 2018;44(2):134-44.
7. Graham SM, Ahmed T, Amanullah F, Browning R, Cardenas V, Casenghi M, et al. Evaluation of tuberculosis diagnostics in children: 1. Proposed clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis disease. Consensus from an expert panel. *J Infect Dis.* 2012;205:199-208
8. World Health Organization. Diagnosis of TB in Children. In *Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children.*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2018
<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf> (accessed on 6 November 2018).
9. Starke JR. Tuberculosis. In: Samuel L, Gershon AA, Hotez PJ, and Katz SL, eds. *Krugman’s Infectious Diseases of Children.* 11th ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2004:731-767
10. Mete Yesil A, Yalcin E, Ademhan Turhal D, Emiralioglu N, Dogru D, Ozcelik U, et al. From Diagnosis to Treatment of Pediatric Tuberculosis: Ten Years Experience in a Single Institution. *Clin Pediatr (Phila).* 2020;59:476-482.
11. Aygun D, Akcakaya N, Cokugras H, Camcioglu Y. Evaluation of Clinical and Laboratory Characteristics of Children with Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(8):428
12. Wu XR, Yin QQ, Jiao AX, Xu BP, Sun L, Jiao WW, et al. Pediatric tuberculosis at Beijing Children’s Hospital: 2002-2010. *Pediatrics.* 2012;130(6):e1433-40.
13. Holmberg PJ, Temesgen Z, Banerjee R. Tuberculosis in Children. *Pediatr Rev.* 2019;40(4):168-178.
14. Galli L, Lancellata L, Tersigni C, Venturini E, Chiappini E, Bergamini BM, et al. Pediatric Tuberculosis in Italian Children: Epidemiological and Clinical Data from the Italian Register of Pediatric Tuberculosis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6):960.
15. Zubarioglu T, Bayraktar B, Dalgic N, Sancar M, Cakir E, Togay A, et al. Evaluation of QuantiFERON tuberculosis Gold In-Tube assay for diagnosis of active tuberculosis in children. *J Paediatr Child Health.* 2020;56(4):581-585.
16. Kitai I, Morris SK, Kordy F, Lam R. Diagnosis and management of pediatric tuberculosis in Canada. *CMAJ.* 2017;189(1):E11-E16.
17. World Health Organization. Use of Tuberculosis Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs) in Low and Middle-Income Countries; WHO Press: Geneva, Switzerland, 2011.
18. Kılıç B, Dalgıç N, Bayraktar B, Gencer H. Aşı Komplikasyonu: BCG-itis. *J Pediatr Inf.* 2011; 5:148-52.
19. BCG Vaccination, WHO.
<https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccines-quality/bcg>
20. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and military tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet.* 2006;367:1173-1180.
21. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, Beynon R, Pimpin L, Fine PE, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014;58(4):470-80.
22. Donald PR. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children. *Pediatr Rep.* 2011;3(2):e16.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan tarafından onaylanmıştır (Karar no: 2020/166, Tarih: 13.08.2020)

Onam: Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Fikir/kavram: Tıbbi Uygulamalar: MİN, YK, MCK, YA, ZB, ÖK, KH, EÇD. Konsept: MİN, YK, ÖK, EÇD. Tasarım: MİN, YK, MCK, ÖK. Veri Toplama veya İşleme: MİN, YK, ÖK. Analiz veya Yorum: YA, ZB, ÖK, KH, EÇD. Literatür Taraması: MİN, ÖK, EÇD. Yazma: MİN, ÖK.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

©Copyright 2023 by Osmangazi Tıp Dergisi - Available online at tip.ogu.edu.tr ©Telif Hakkı 2023 ESOGÜ Tıp Fakültesi - Makale metnine dergipark.org.tr/otd web sayfasından ulaşılabilir.

Research Article / Araştırma Makalesi

Okul Çocuklarında Uyku Bozukluğu Semptomları ile Sağlıklı Yaşam Davranışları Arasındaki İlişki

The Relationship Between Sleep Disorder Symptoms and Health-Promoting Lifestyle Habits in School-Aged Children

¹Yaşar Bildirici, ²Sevda Sungur, ²Feyza Nehir Öznur Muz, ²Mediha Bal, ³Zehra Akkoca, ²Selma Metintaş

¹Eskişehir Şehir Hastanesi, Pediatri Kliniği, Eskişehir, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³Eskişehir Şehir Hastanesi, Yenidoğan Anne Yanı Servisi, Eskişehir, Türkiye

Özet: Uyku bozukluğunun çocukluk çağının giderek artan önemli bir sorunu olduğu bildirilmektedir. Çalışmada, okul çağı çocuklarında uyku semptom bozuklukları ile sağlıklı yaşam davranışları arasında ilişkilerin belirlenmesi amaçlandı. Çalışmanın örneklem büyüklüğü 384 kişi olarak hesaplandı. Çalışma, veri toplama süresince bir Şehir Hastanesi'nin Pediatri Polikliniği'ne herhangi bir nedenle başvuran 5-17 yaş arasında okul çocukları ve ebeveynlerinde yapıldı. Çalışma anketi, sosyodemografik özellikler, Çocuklar için Uyku Bozukluğu Ölçeği (ÇUBÖ), Beslenme Davranış Ölçeği ve Aile Beslenme ve Fizik Aktivite Ölçeği'nden oluşmaktaydı. Çalışma verilerinin değerlendirilmesinde tek değişkenli analizler ve çocukların uyku bozukluğu ile ilişkili faktörlerin belirlenmesinde de hiyerarşik lineer regresyon analizi yapıldı. Çalışma grubu 211 (%52,0)'i kız, 195 (%48,0)'i erkek olmak üzere toplam 406 kişiden oluştu. Çocukların ÇUBÖ'den aldıkları puanlar 26-124 arasında değişmekte olup ortancası 39,0 (33,0-46,0) puan idi. Çalışmada uyku bozukluğu semptom sıklığının %14 ile yaygın bir sorun olduğu en sık görülen uyku bozukluğu semptomunun ise uyanıklık reaksiyon bozukluğu (%17,2) olduğu saptandı. Uyku bozukluğu semptomları en sık 15-17 yaş grubunda saptandı. Uyku bozukluğunun yordalayıcıları, çocuğun günlük ekran süresinin iki saatin üzerinde olması, yaşa göre uyku süresi kısalığı ve çocuğun uyku rutininin olmadığı durumlar olarak saptandı. Çocukluk döneminde benimsenen davranışlar yetişkinliğe kadar devam edip olumsuz sağlık sonuçlarına neden olabileceğinden, bu davranışları daha sağlıklı bir yaşam için artırmak önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, Uyku bozukluğu, Sağlıklı beslenme, Ekran süresi, Fiziksel aktivite

Abstract: Sleep disorders have been reported to be an increasingly important problem in childhood. The aim of this study was to determine the relationship between symptoms of sleep disorders and health-promoting lifestyle habits in school-aged children. The sample size of the study was calculated as 384 subjects. The study was conducted on school children aged 5 to 17 years and their parents who presented to the pediatric outpatient clinic of a city hospital for any reason during the survey period. The study questionnaire included sociodemographic characteristics, the Childhood Sleep Disorders Scale (CSDS), the Dietary Behavior Scale, and the Family Nutrition and Physical Activity Scale. Univariate analysis was used to analyze the study data, and hierarchical linear regression analysis was used to determine the factors associated with sleep disorders in children. The study group consisted of 406 subjects, 211 (52.0%) girls and 195 (48.0%) boys. Children's scores on the CSDS ranged from 26 to 124, with a median of 39.0 (33.0-46.0). The study found that the frequency of sleep disorder symptoms was a common problem at 14%. Sleep disorder symptoms occurred most frequently in the 15- to 17-year-old age group. Predictors of sleep disorder were daily screen time of more than two hours, sleep duration too short for the child's age, and situations in which the child had no sleep routine. Since behaviors adopted in childhood can persist into adulthood and have negative health consequences, it is important to improve these behaviors in order to live a healthier life.

Keywords: Children, Sleep Disorders, Healthy Nutrition, Screen time, Physical Activity

ORCID ID of the authors: YB. [0000-0002-4784-7810](https://orcid.org/0000-0002-4784-7810), SS. [0000-0002-0186-0331](https://orcid.org/0000-0002-0186-0331), FNÖZ. [0000-0001-8747-9867](https://orcid.org/0000-0001-8747-9867), MB. [0009-0007-6667-0655](https://orcid.org/0009-0007-6667-0655), ZA. [0000-0002-3950-2011](https://orcid.org/0000-0002-3950-2011), SM. [0000-0002-5002-5041](https://orcid.org/0000-0002-5002-5041)

Received 17.08.2023

Accepted 04.09.2023

Online published 05.09.2023

Correspondence: Yaşar BİLDİRİCİ- Eskişehir Şehir Hastanesi, Pediatri Kliniği, Eskişehir, Türkiye

e-mail: drybildirici@gmail.com

1. Giriş

Uyku, çocuk gelişiminin temel unsurudur. Erken çocukluk döneminde beynin primer aktivitesi uykudur (1, 2). Uyku süresi ve uykunun niteliği bebeklik döneminden itibaren farklılıklar göstermektedir. İlerleyen yaşla beraber uyku süresi ve aktif uyku miktarı da azalmaktadır (3). Çocukların fiziksel büyümesi, nörolojik ve davranışsal gelişimi, doku yenilenmesi ve bağışıklık fonksiyonunun güçlenmesi için sağlıklı uyku kritik öneme sahiptir (4).

Okul dönemi olumlu sağlık davranışları ve sağlıklı uyku alışkanlıklarının geliştiği bir dönemdir. Bu dönemdeki çocukların çoğu 10-11 saat uyumalıdır. İlkokul çocuklarında gün içinde uykulu görülme durumu uyku sorunlarının varlığını gösteren önemli bir belirtidir (5). ABD'den yapılan toplum tabanlı araştırmalar, okul öncesi çocukların yaklaşık %30'unun, okul çağındaki çocukların ise %50 ile %90'ının ihtiyaçları kadar uyku alamadıklarını bildirmiştir (6). Bir başka çalışmada ise çocukların en az %25'inde uyku sorunu olduğu bildirilmiştir (7).

Uyku, çeşitli iç ve dış faktörlerden etkilenen karmaşık bir süreçtir. Sağlıklı bir gece uykusunun gündüz başlayacağı savıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır (8, 9). Çocuklarda uyku-uyanıklık örüntüsünü oluşturan kompleks biyolojik ve psikososyal mekanizmaların sadece duygusal değil beslenme, fiziksel aktivite ve aile çevresi gibi etmenlerden de etkilendiği gösterilmiştir (1, 2, 5).

Yapılan çalışmalarda çocuklardaki uyku bozuklukları semptomlarının obezite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). Diğer yandan geç uyku zamanlamasının uyku süresinden, obeziteden ve orta-şiddetli fiziksel aktiviteden bağımsız olarak daha fazla günlük enerji alımı ile ilişkilendirilebileceği bildirilmiştir (11, 12). Uyku kalitesinin fiziksel aktivite ile iyileştirilebileceğini gösteren güçlü kanıtlar sunulmuştur (13). Son yıllarda ise uyku bozuklukları semptomları ile ekran başında geçirilen süre arasında güçlü ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (14-16). Bir sistematik

derlemede 67 çalışmanın incelenmesi sonucunda çalışmaların %90'ında okul çağındaki gençler arasında, öncelikle gecikmeli uyku saatleri, azaltılmış uyku süresi ve uyku sağlığı ile ekran başında geçirilen süre ve medya kullanımı arasında olumsuz ilişki tespit edilmiştir (17). Okul çağı çocuklarında, yeterince kesintisiz uyku uyuma, bir ekranın önünde uzun süreli hareketsiz zaman geçirmeme ve yüksek düzeyde fiziksel aktivite uygulamanın birbirine bağımlı olduğu gösterilmiş olup, her birinin daha iyi sağlık durumu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (13, 18, 19). Bütünsel ve kapsamlı bir yaklaşımla bu üç aktivite birlikte Kanada 24 Saat Aktivite Kılavuzu'na (Canadian 24 h Movement Guideline) dahil edilmiştir (19-21).

Okul çocuklarının mental ve fiziksel sağlığı üzerine önemli etkileri olan uyku konusunda son yıllarda giderek artan sayıdaki çalışmalar uyku süresi ve kalitesinin önemine dikkat çekmekte ve uyku ile ilişkili etmenlere odaklanmaktadır (7). Oysa ülkemizde çocukluk çağı uyku bozuklukları ve ilişkili faktörlerle ilişkili daha az sayıda çalışma bulunmaktadır (22-24). Çalışmanın amacı, okul çağı çocuklarında uyku semptom bozuklukları ile sağlıklı yaşam davranışları olan beslenme, fizik aktive ve ekran başında geçirilen süre arasında ilişkiyi belirlemektir.

2. Gereç ve Yöntem

2.1. Araştırmanın tipi

Okul çağı çocuklarında uyku bozuklukları semptomları ile ilişkili faktörleri inceleyen kesitsel analitik tipte bir çalışmadır.

2.2. Araştırma grubu

Çalışma Mart-Temmuz 2023 tarihleri arasında Eskişehir Şehir Hastanesi Pediatri Polikliniği'ne herhangi bir nedenle başvuran 5-17 yaş arasında okul çocuklarında yapılmıştır. Çalışmanın örneklem büyüklüğü için evreni bilinmeyen örneklem yöntemi kullanılarak OpenEpi programında sıklığı %50, güven aralığı %95 ve hata payı %5 alınarak minimum örneklem hacmi 384 kişi olarak hesaplandı. Veri toplama süresince

hastaneye başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden 406 çocuk çalışma grubunu oluşturdu. Araştırmaya katılım onayı verenler, ebeveyn olarak yanında anne, baba veya her ikisi birden bulunan yaşı 5-17 arasında olan okul çocukları, Türkçe anlayıp konuşabilen, herhangi bir mental hastalık sorunu olmayan ebeveynler ve çocukları dahil edildi.

2.3. Araştırmanın değişkenleri

Araştırmanın bağımlı değişkeni Çocuk Uyku Bozukluğu Ölçeği (ÇUBÖ) ve alt puanları ile uyku bozuklukları semptomlarının varlığıydı.

Bağımsız değişkenler; çocuk ve ebeveynlerin sosyodemografik özellikleri, beslenme davranışları, fiziksel aktivite düzeyleri ve günlük ekran başında kalma süresiydi.

2.4. Veri elde etme araçları

Çalışmanın amacına uygun olarak literatürden de faydalanılarak bir anket form hazırlandı (25-28). Hazırlanan anket form dört bölümden oluşmaktaydı. Birinci bölümü çocuk ve ebeveynlerinin sosyodemografik özellikleri, ikinci bölümü ÇUBÖ, üçüncü bölümde Beslenme Davranış Ölçeği, dördüncü bölümde ise Aile Beslenme ve Fizik Aktivite Ölçeği'nin soruları yer almaktaydı.

ÇUBÖ, çocukların son altı ay içerisinde ortaya çıkan uyku bozukluklarını araştıran, Bruni ve arkadaşları tarafından 1996 yılında geliştirilmiş bir ölçektir (29). Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Ağadayı ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yapılmıştır (30). Ölçekte alt boyutları çocuğun uyku bozuklukları 26 madde ve altı alt boyutta sorgulanmaktadır. Ölçek alt boyutlarından, uyku başlatma ve sürdürme sorunları (UBSS) 1, 2, 3, 4, 5, 10, 11. maddeler; uykuda solunum bozuklukları (USB) 13, 14, 15. maddeler; uyanıklık reaksiyonları bozukluğu (URB) 17, 20, 21. maddeler; uyku uyanıklık geçiş bozuklukları (UUGB) 6, 7, 8, 12, 18, 19. maddeler; aşırı uykululuk bozuklukları (AUB) 22, 23, 24, 25, 26. maddeler; uykuda aşırı terleme (UAT) 9, 16. maddeler ile sorgulanmaktadır. Sorular beşli Likert tipi olup "1=Hiçbir zaman, 2=Zaman zaman, 3=Bazen, 4=Sıkça, 5=Her zaman" şeklinde cevap verilmektedir. Ölçekten alınabilecek puan 26-130 arasında değişmektedir. Yüksek

puanlar uyku bozukluğu lehine yorumlanmaktadır. Hasta pratiğinde orijinal ölçekte yol gösterici olması bakımından T-skor tablosu mevcuttur. Tabloya göre ÇUBÖ ve alt boyutlarından alınan puanlar için T-skor>70 olanların uyku bozukluğu semptomları gösterdiği kabul edilmektedir. Ölçek ebeveyn tarafından çocuğun son 6 ayı değerlendirilerek dolduruldu. Bu çalışmada Cronbach alfa değeri ölçek toplamında, UBSS, USB, URB, UUGB, AUB ve UAT için sırasıyla 0,970, 0,791, 0,904, 0,944, 0,925, 0,918 ve 0,856 olarak bulundu.

Beslenme Davranış Ölçeği, Parcel ve arkadaşları tarafından 1995 yılında geliştirilmiştir (31). Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Öztürk tarafından 2010 yılında yapılmıştır (32). Çocukların besin tüketimleri Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health Health Behavior Questionnaire kapsamında geliştirilen "Beslenme Davranış Ölçeği" ile değerlendirilmiştir. Ölçek, çocukların besin tüketimlerini belirlemek için sağlıklı ve sağlıksız besin seçeneklerinin olduğu resimli 14 maddeden oluşmuştur. Çocuklara karşılaştırılabilir besinler gösterilerek iki besin arasından hangisini daha çok (sık) yediği sorulmaktadır. Ölçek maddeleri sağlıksız besin için -1, sağlıklı besin için +1 değer almaktadır, toplam puanı -14, +14 arasındadır. Ölçekten alınan toplam puanın yüksek olması sağlıklı beslenme alışkanlığını göstermektedir. Analizlerden önce her çocuk için ölçekten alınan toplam puan, yüzdeliğe dönüştürüldü (% 0 sağlıksız besin tüketimi- % 100 sağlıklı besin tüketimi). Ölçek maddelerinden %50 ve üzerinde sağlıklı besin seçiminde bulunanlar beslenme davranışı sağlıklı olarak kabul edildi.

Aile Beslenme ve Fiziksel Aktivite Ölçeği (ABFA), Iowa State Üniversitesi araştırmacılarından Ihmel ve ark. tarafından 2009 yılında Beslenme ve Diyetetik Akademisi (Amerikan Diyetetik Derneği, ADA) ile iş birliği içinde geliştirilmiştir (33). Ölçeğin Türkçe geçerlik güvenilirlik çalışması 2021 yılında Ekici ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (34). ABFA ölçeği, çocuğu aile ortamlarıyla birlikte beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite ve ekran başında geçirilen süre gibi bilgileri birleştiren, klinik ve halk

sağlığı profesyonelleri tarafından kullanım potansiyeli olan bir tarama aracı olarak tasarlanmış, davranışsal temeli olan bir değerlendirmedir. Ihmel ve ark. çalışmasında ABFA ölçeğinin Cronbach Alfa değeri 0,72 bulunmuştur. Ölçek, dörtlü Likert tipte 20 maddeden oluşmaktadır. Her madde için sırasıyla “1 =hiçbir zaman / hemen hemen hiçbir zaman, 2 =bazen, 3 =sık sık=ve 4 =çok sık / her zaman” şeklinde puanlama yapılmaktadır. Maddelerden altısı (3, 4, 5, 7, 10 ve 13. madde) ters kodlanmaktadır. Ölçekten alınan toplam puan 20-80 arasında değişmektedir. Bu çalışmada ölçeğin Cronbach alfa değeri 0,732 olarak bulunmuştur.

Çocukların boy ve vücut ağırlıkları, Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği kriterlere göre beden kitle indeksleri (BMI) cinsiyet ve yaş grubunun dahil olduğu yüzdelikler dikkate alınarak düşük, normal, kilolu ve obez olarak sınıflandırıldı (35, 36). Çocukların uyku sürelerinin uygunluğu yaşlarına göre olması gereken değer dikkate alınarak yeterli ve yetersiz olarak sınıflandırıldı (37).

2.5.Araştırmanın uygulaması

Çalışmada pediatri polikliniğine başvuran çocuklar ve ebeveynlerine polikliniklerin bekleme salonlarında görüşülerek çalışmanın konusu ve amacı hakkında bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden çocuk ve ebeveynlerinden sözlü onamları alındı. Önceden hazırlanmış olan anket formların gözlem altında çocuk ve ebeveynlerin kendileri tarafından doldurulması sağlandı. Bu işlem yaklaşık 15-20 dakika sürdü.

2.6.İstatistik analizi

Elde edilen veriler SPSS (v 15.0) istatistik paket programında değerlendirildi. Ölçülebilir verilerin normal dağılıma uygunluğu tanımlayıcı istatistikler, Shapiro-Wilk Testi ve grafiklerle değerlendirildi. Ölçümsel veriler normal dağılıma uygunluk göstermedi. Nicel verilerin sunumunda ortanca ile birinci (Q1) ve üçüncü (Q3) çeyreklikler kullanıldı. Nicel verilerin karşılaştırılmasında istatistiksel

analizlerinden Mann Whitney-U, Kruskal Wallis testi ve Spearman Korelasyon analizi kullanıldı. Nitel veriler frekans ve yüzdeler ile gösterildi. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ki kare analizi kullanıldı.

Bağımlı değişken ÇUBÖ toplam puanının normal dağılıma uymaması nedeniyle, ölçek puanının “e” tabanına göre logaritması (ln) alındı ve normal dağılıma dönüştürüldü. Sonrasında yeniden normal dağılıma uygunluğu test edildi ve normal dağılıma uygun kabul edildi. Tek değişkenli analizlerde ÇUBÖ ile $p<0,20$ düzeyinde ilişkili bulunan değişkenlerle hiyerarşik lineer regresyon analizi (enter metodu ile) yapıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri $p<0,05$ kabul edildi.

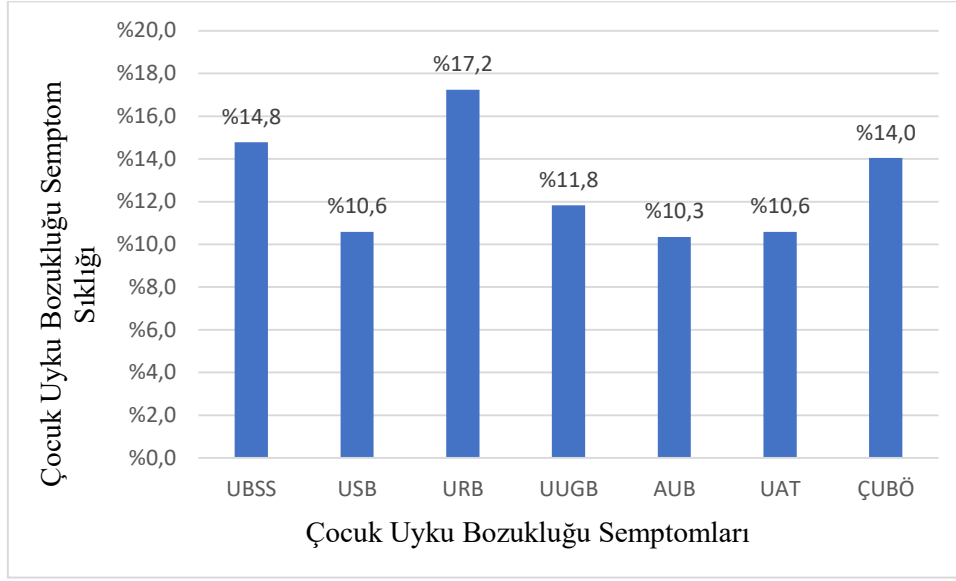
2.7.Araştırmanın etik ilkeleri

Çalışmanın yapılabilmesi için Eskişehir Şehir Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 12.04.2023 tarih ve ESH/GOEK 2023/15 sayılı etik izin ve hastane yönetiminden idari izin alınmıştır. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır.

3.Bulgular

Çalışma grubuna 211 (%52,0)'i kız, 195 (%48,0)'i erkek olmak üzere toplam 406 okul çağı çocuğu dahil edildi. Çocukların yaşları 5- 17 arasında değişmekte ortalaması \pm SS 10,2 \pm 3,6 yıldır. Çalışma grubundaki ailelerin çocuk sayısı 1 ile 8 arasında değişmekte, ortalama 2,1 \pm 0,9'dur. Çocukların annelerinin yaş ortalaması 38,4 \pm 7,7, babalarının yaş ortalaması 41,7 \pm 5,3 olarak bulundu. Annelerin %10,5'i, babaların ise %7,0'i ise ilköğretim ve daha düşük öğrenim düzeyine sahipti. Çalışma grubuna katılan çocuk ebeveynlerinin %69,0'u gelir düzeyini orta düzey olarak bildirdi.

Çocukların ÇUBÖ'den aldıkları puanlar 26-124 arasında değişmekte, ortalama 46,3 \pm 23,5, ortanca (Q1-Q3) 39,0 (33,0-46,0) puan idi. Ölçek toplamından ve alt boyutlarından alınan puanların T-skor dönüştürülmesi sonucunda elde edilen uyku bozuklukları semptomlarının sıklıkları Şekil 1'de sunuldu.



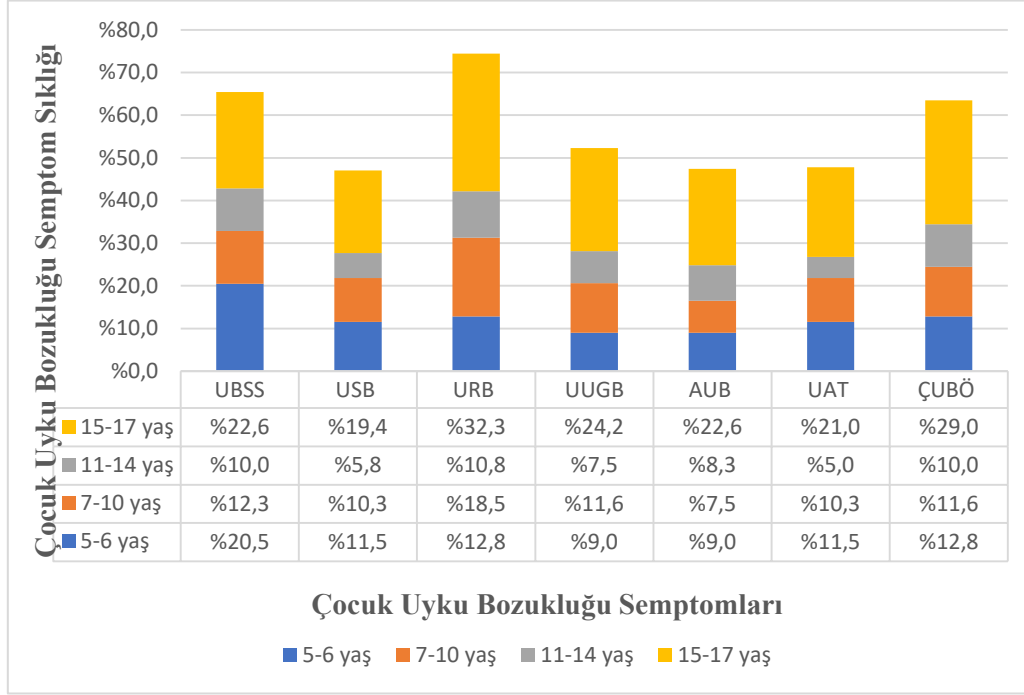
Şekil 1. Çalışma grubunda uyku bozuklukları semptomlarının sıklıkları

UBSS: Uyku Başlatma ve Sürdürme Sorunları, **USB:** Uykuda Solunum Bozuklukları, **URB:** Uyanıklık Reaksiyonları Bozukluğu, **UUGB:** Uyku-Uyanıklık Geçiş Bozuklukları, **AUB:** Aşırı Uykululuk Bozuklukları, **UAT:** Uykuda Aşırı Terleme **ÇUBÖ:** Çocuklar İçin Uyku Bozukluğu Ölçeği

Çocukların günlük uyku saatleri 4,5-11,0 saat arasında değişmekte, ortalama $7,7 \pm 1,0$ saat idi. Çalışma grubunu oluşturanlar arasında 57 (% 14,03)'sinde uyku bozuklukları semptomları mevcuttu. En fazla görülen uyku bozuklukları semptomu %17,2 ile uyanıklık reaksiyonları bozukluğuuydu. Çalışma grubundaki çocukların uyku bozuklukları semptomları sıklıklarının yaş gruplarına göre dağılımları Şekil 2'de verildi.

Uyku bozukluğu ve alt boyut semptomlarının varlığı cinsiyete göre anlamlı farklılık

göstermemekteydi (her biri için $p > 0,05$). Çocukların yaşları artıkça, uyku başlatma ve sürdürme ($p=0,044$), uykuda solunum bozuklukları ($p=0,046$), uyanıklık reaksiyon bozukluğu ($p=0,002$), uyku-uyanıklık geçiş bozuklukları ($p=0,008$), aşırı uykulu olma ($p=0,008$), uykuda aşırı terleme reaksiyonları ($p=0,011$) ve uyku bozuklukları semptomlarının toplamı ($p=0,003$) artış göstermekteydi. Uyku bozuklukları semptomlarının sıklığı en yüksek 15-17 yaş grubunda görülmekteydi.



Şekil 2. Çalışma grubunda uyku bozuklukları semptomları sıklıklarının yaş gruplarına göre dağılımları

UBSS: Uyku Başlatma ve Sürdürme Sorunları, **USB:** Uykuda Solunum Bozuklukları, **URB:** Uyanıklık Reaksiyonları Bozukluğu, **UUGB:** Uyku-Uyanıklık Geçiş Bozuklukları, **AUB:** Aşırı Uykululuk Bozuklukları, **UAT:** Uykuda Aşırı Terleme **ÇUBÖ:** Çocuklar İçin Uyku Bozukluğu Ölçeği

Çocukların ÇUBÖ'den aldıkları puanlar, anne ve baba öğrenim düzeyleri yüksek ve ailenin tek çocuğu olanlarda artış göstermekteydi. Ebeveyni uyku eğitimi konusunda bilgi sahibi olanların ve bu konuda profesyonel destek

alan çocuklarda uyku bozuklukları semptomları daha düşük bulundu. Çalışma grubunda ÇUBÖ toplam puanının çocukların sosyodemografik özelliklerine göre karşılaştırılması Tablo 1'de verildi.

Tablo 1. Çalışma grubunda ÇUBÖ toplam puanının çocukların sosyodemografik özelliklerine göre karşılaştırılması

	n (%)	Çocuk Uyku Bozukluğu Ölçeği Ortanca (Q1-Q3)	P
Yaş grupları			
5-6	78 (19,1)	40 (31-46)	0,066
7-10	146 (36,0)	39 (33-47)	
11-14	120 (29,6)	37 (33-43)	
15-17	62 (15,3)	42 (33-66)	
Cinsiyet			
Kız	195 (48,0)	120 (48,0)	0,319
Erkek	211 (52,0)	62 (52,0)	
Anne Yaşı			

≤ 35 yaş	114 (35,5)	38 (32-45)	0,717
>35 yaş	207 (64,5)	40 (33-47)	
Baba Yaşı			
≤ 35 yaş	8 (9,4)	37 (35-51)	0,275
>35 yaş	77 (90,6)	40 (35-49)	
Aile Tipi			
Çekirdek aile	342 (84,2)	38(32-46)	0,337
Geniş aile	44 (10,8)	39(35-45)	
Anne baba ayrı yaşıyor	20 (4,9)	39(36-57)	
Anne Öğrenim Düzeyi			
Lise ve daha düşük	262 (64,5)	38 (32-45)	<0,001
Üniversite ve üzeri	144(32,5)	40 (36-49)	
Baba Öğrenim Düzeyi			
Lise ve daha düşük	211 (52,0)	37 (31-45)	<0,001
Üniversite ve üzeri	195 (48,0)	40 (35-49)	
Aile Çocuk Sayısı			
Tek çocuk	93 (22,9)	41 (36-49)	0,018
İki veya daha fazla	313 (77,1)	38 (32-45)	
Aile Gelir Düzeyi			
Kötü	44 (10,8)	39 (35-45)	0,099
Orta	280 (69,0)	38 32-46)	
İyi	82 (20,2)	42 (35-48)	

Çalışma grubunda ÇUBÖ toplam puanının uyku ile ilişkili olabilecek sağlıklı yaşam davranışlarına göre karşılaştırılması Tablo 2'de verildi. Ailenin sağlıklı yiyecek seçimi yapabilmesi, çocuğun beslenme davranış ölççeğinden yeterince sağlıklı besin seçebilmesi, ekranı kullanım zaman dilimi

sabah olması, günlük ekran süresinin iki saat ve daha az olması, düzenli bir uyku rutini olması, ebeveynin uyku eğitimi hakkında bilgi sahibi olması, ebeveynin uyku eğitimi konusunda profesyonel destek alması halinde ÇUBÖ'den alınan puan anlamlı düzeyde düşük bulundu.

Tablo 2. Çalışma grubunda ÇUBÖ toplam puanının uyku ile ilişkili olabilecek sağlıklı yaşam davranışlarına göre karşılaştırılması

	n (%)	Çocuk Uyku Bozukluğu Ölçeği Ortanca (Q1-Q3)	p
Beden kitle indeksi			
Düşük	19(4,7)	36(33-50)	0,455
Normal	246(60,6)	39(34-46)	
Kilolu	95(23,4)	39(32-50)	
Obez	46(11,3)	37(31-44)	
Ailenin sağlıklı yiyecek seçimi yapabilmesi			<0,001

Hayır	100 (24,6)	44(37-50)	
Evet	306 (75,4)	38 (32-44)	
Beslenme Davranış Ölçeğinden %50 ve Üzerinde Puan Alanlar			
Hayır	129 (31,8)	40(36-48)	0,022
Evet	277 (68,2)	38(32-46)	
Ailenin düzenli fiziksel aktivite yapması			
Hayır	176 (43,3)	38(32-45)	0,145
Evet	230 (56,7)	39(33-48)	
Çocuğun düzenli fiziksel aktivite yapması			
Hayır	238(58,6)	38(33-45)	0,338
Evet	168(41,4)	40(33-48)	
Ekran süresi zaman dilimi			
08.00-12.00	16 (3,9)	48 (41-53) ^a	0,049
12.00-18.00	113 (27,8)	38 (33-44) ^b	
18.00-00.00	277 (68,2)	39 (32-46) ^b	
Günlük Ekran Süresi			
≤ 2 saat	213 (52,5)	38 (32-44)	0,006
>2 saat	293 (47,5)	39 (33-51)	
Çocuğun Düzenli Bir Uyku Rutini Olması			
Hayır	75 (18,5)	46 (39-69)	<0,001
Evet	331 (81,5)	37 (32-44)	
Çocuğun Yaşına Uygun Süre Uyuması			
Yeterli	279(68,7)	38(32-46)	0,165
Yetersiz	127(31,3)	39(33-48)	
Ailenin Uyku Eğitimi Hakkında Bilgi Sahibi Olması			
Hayır	265 (65,3)	40 (35-46)	0,017
Evet	141 (34,7)	38 (32-46)	
Ailenin Uyku Eğitimi Konusunda Profesyonel Destek Alması			
Hayır	377(92,9)	44(38-52)	0,007
Evet	29(7,1)	38(32-46)	

Q1, Q3: 1. ve 3. Çeyreklik

Çocuk uyku bozuklukları semptomları ile ilişkili faktörlerden yordalayıcı olanları belirlemek amacıyla hiyerarşik lineer regresyon yapıldı. Yapılan analizlerde çocuk uyku bozuklukları semptomları varlığının yordalayıcıları, günlük ekran süresinin 2 saat ve daha az olması, çocuğun düzenli bir uyku

rutini olması ve çocuğun uyku süresinin yaşına uygun olması olarak bulundu ($R^2=0,137$, $F=7,858$, $p<0,001$). Çocukların ÇUBÖ'den aldıkları toplam puanların ilişkili olduğu düşünülen değişkenlerle oluşturulan çok değişkenli hiyerarşik lineer regresyon analiz sonuçları Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Çalışma grubunda ÇUBÖ toplam puanı ile ilişkili olabilecek değişkenlerle oluşturulan çok değişkenli lineer regresyon analiz modeli sonuçları

Sosyodemografik ve İlişkili Değişkenler	Çocuklar İçin Uyku Bozukluğu Ölçeği		
	Standardize β	Unstandardize B (%95 GA)	p
Yaş Grubu	0,039	0,015 [(-0,026)-0,056]	0,463
Ailenin sağlıklı yiyecek seçimi yapabilmesi	-0,032	-0,010 [(-0,019)-0,038]	0,512
Beslenme Davranış Ölçeğinden %50 ve Üzerinde Puan Alma	-0,057	-0,047 [(-0,125)-0,032]	0,244
Çocuğun düzenli fiziksel aktivite yapması	0,031	0,007 [(-0,014)-0,027]	0,526
Ekran süresi zaman dilimi	-0,061	-0,042 [(-0,109)-0,025]	0,222
Günlük Ekran Süresi	0,231	0,176[(0,100-0,253]	<0,001
Çocuğun Düzenli Bir Uyku Rutini Olması	-0,292	-0,287 [(-0,381)-(-0,192)]	<0,001
Çocuğun Yaşına Uygun Süre Uyuması	0,099	0,081 [0,002-0,160]	0,044
$R^2=0,137$; $F=7,858$; $p<0,001$			

*GA: Güven aralığı, F: Test değeri

4. Tartışma ve Sonuç

Sağlıklı bir yaşamın devam ettirilebilmesi için düzenli, yeterli ve kaliteli uykunun gerekliliği bilinmektedir. Çalışmada uyku bozukluğu semptom sıklığının %14 ile önemli bir sorun olduğu en sık görülen uyku bozukluğu semptomunun ise uyanıklık reaksiyon bozukluğu (%17,2) olduğu saptandı. Uyku bozukluğu semptomları sıklığının yaşla değiştiği ve en sık 15-17 yaş grubunda görüldüğü saptandı. Uyku bozukluğu semptomlarının sıklığı cinsler arasında farklılık göstermemekteydi. Uyku bozukluğunun yordalayıcıları, çocuğun günlük ekran süresinin iki saatin üzerinde olması, yaşa göre uyku süresi kısalığı ve çocuğun uyku rutinin olmadığı durumlar olarak saptandı.

Çalışmamızda okul çocuklarında uyku bozukluğu semptomlarının prevalansı (%14,0) literatürde genellikle bildirilen %22- 32 değerlerinden daha düşük bulundu (38, 39). Bu durum çalışmalarda kullanılan uyku

bozukluğu sıklığının belirlenmesinde kullanılan metotların farklılığından olabilir. Çalışmada uyku bozukluğu semptomlarının belirlenmesinde Türkçe geçerlilik güvenilirliği yapılmış bir ölçek olan ÇUBÖ kullanıldı. Çalışma grubunda ölçeğin Cronbach alfa değeri oldukça iyi bir değer (0,970) verdi. Çalışmaların sonuçları arasındaki farklılıklar ÇUBÖ'nin değerlendirme yöntemlerinden de kaynaklanabilir. Bizim çalışmamızda bir kesme değeri belirlenmesinin yerine ölçeğin geliştirildiği çalışmada önerilen T-skor dönüştürme yöntemi uygulandı.

Uyku bozukluğu semptom sıklıkları ve ÇUBÖ puan ortancaları cinsiyete göre farklılık göstermedi. Fidancı'nın çalışmasında da benzer şekilde ölçekten alınan puan kızlarda daha yüksek bildirilmiştir (40). Benzer şekilde Roeser ve arkadaşlarının çalışmasında da kızlarda daha fazla uyku bozukluğuna rastlandığı bildirilmiştir (41). Diğer yandan

cinsler arasında uyku bozukluğu semptomlarının görülme sıklığının farklı olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (23). Uyku bozukluğunun kız ve erkeklerde farklı oranlarda görülmesinin sebebi biyolojik nedenler ile olabildiği gibi kültürel farklılıklardan da kaynaklanabileceği yönünde görüşler bulunmaktadır (42).

Uyku bozukluğu semptom sıklıkları yaş gruplarına göre değişim göstermekte ve özellikle lise çağındaki çocuklarda artmaktaydı. Çalışma grubunu oluşturan 5-17 yaş grubunda uyku bozukluğu semptomlarının yaşla artış gösterdiği saptanmıştır. Anaokuluna giden çocuklar arasında uyku bozuklukları semptomları %12,8 iken, lise öğrencilerinde % 29,0'a yükselmiştir. Shurfen ve arkadaşları okul öğrencilerinden oluşan bir ve dokuzuncu sınıf öğrencilerini kapsayan çalışmalarında uykusuzluk ile ilgili semptomların hızla artış gösterdiğini belirtmişlerdir (43).

Çalışmada BKİ'nin Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği kriterlere (35, 36) göre değerlendirilmesi ile çocuklarda kiloluluk sıklığı %29,6, obesite ise %11,3 olarak bulundu. Çalışma grubunda BKİ'yi sınıflamasına göre ÇUBÖ puanları arasında fark bulunamadı. Uyku bozukluğu semptomlarının, yeme alışkanlığında değişiklikler yaptığı, hormonal değişimler meydana getirebildiği ve vücut metabolizmasını olumsuz yönde etkileyerek obeziteye neden olabildiği konusunda giderek artan bilgiler bulunmaktadır (44, 45). Birçok çalışmada uyku bozukluğunun obeziteyi artırdığı görülsede (44, 46) obez olan çocuk ve ergenlerde uyku süresinin daha uzun olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (47). Durmuş ve arkadaşlarının çalışmasında ise bizim çalışmamız sonuçlarına benzer şekilde BKİ ile çocukların ÇUBÖ puanları arasında fark bulunmamıştır (48). Çocukluk çağı obezitesinde uyku süresinin uzatılması ile uykunun potansiyel önleyici olabileceği de vurgulanmaktadır (44).

Sağlıklı bir yaşamın devam ettirilebilmesi için düzenli ve yeterli uyku, sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite gerekliliği bilinmektedir. Çalışmada beslenme davranış ölçeğine göre %50 ve üzerinde puan alanlarda ÇUBÖ puanı

daha düşük, dolayısıyla uyku semptomları görülme sıklığı daha düşük bulunmuştur. Uyku ve beslenme sadece birbirini etkilemekle kalmayıp, gelecekteki sağlık durumunu da belirleyen yaşam tarzının iki önemli bileşenidir (49). Uykunun besin seçimlerine etki ettiği belirtilmiştir. Birbirini izleyen beş gece boyunca kronik uyku kısıtlamasının, adölesanları yüksek glisemik indeksli gıdaların tüketimine yönlendirdiği ve böylece enerji dengesizliğine yol açtığı rapor edilmiştir (50). Uyku bozukluğu kilo alımını doğrudan etkilemese de, fiziksel aktivite gibi ilişkili olduğu davranış değişikliklerinin bir sonucu olarak aşırı kilo ve obezite riskini önemli ölçüde artırabilmektedir (51). Uyku beslenme üzerine etki edebildiği gibi beslenmenin de uyku üzerine etkisi gösterilmektedir (49). Khan ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde, 12-15 yaş arası ergenlerde günde üç ve daha fazla gazlı meşrubat içen ergenlerin yarısından fazlasında ve yine haftanın 4 gün ve üzerinde fastfood yiyecek tüketenlerde de daha yaygın uyku bozukluğu olabileceği rapor edilmiştir (52). Çocuk ve adölesanlarda yapılan bir sistematik derlemede daha uzun uyku süresi, daha sağlıklı beslenme düzeni ile ilişkili olarak saptanmıştır (53). Holmes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada daha kısa gece ve 24 saatlik uyku süreleri, daha sık fastfood tüketimi ile ilişkilendirilmiştir (54). Okul çağındaki çocuklarda yapılan bir çalışmada kötü beslenme kalitesinin, geç uyku düzeni, kısa uyku süresi ve daha fazla uyku bozukluğu ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (55). Otsuka ve arkadaşları tarafından Japonya'da yapılan bir çalışmada ise daha az sağlıklı beslenme davranışlarına sahip erkek ve kızlarda uyku bozuklukları prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada öznel uyku kalitesi ve uykusuzluğun kahvaltı sıklığı, aile yemek sıklığı ve diyet kalitesi ile kısa uyku süresinin ise kahvaltı sıklığı ve aile yemeği sıklığı ile ilişkili bulunduğu belirtilmiştir (56). Danimarka'da çocuklarda yapılan bir çalışmada ise kısa uyku süresi, uyku süresi değişkenliği fazlalığı ve uyku sorunları yaşamının, çocuklarda zayıf ve obeziteyi teşvik eden bir diyetle ilişkili olduğu saptanmıştır (57).

Çalışmada çocukların yetersiz fiziksel aktivite göstermelerinin çocuk uyku bozukluğu ile ilişkisi tek değişkenli analizde gösterilmiş olmasına rağmen çok değişkenli analizde gösterilemedi. Gerçekte çocukların fiziksel, bilişsel, psikolojik, sosyal gelişimi ve sağlıklı büyümelerinde hem fiziksel aktivite hem de yeterli uyku önemlidir (23). Kanada'da 2016 yılında çocuklar ve gençler için "24 Saatlik Aktivite Kılavuzu" yayınlanmıştır. Kılavuz çocuklarda nicel olarak çocuğun yaşına uygun uyku, fizik aktivite ve ekran başında geçirilen süreyi temel alan tavsiyelerde bulunmaktadır (19). Ancak, Kanada'da 10-17 yaş arası çocuklarda yapılan çalışmada 24 Saatlik Aktivite Kılavuzu önerilerinden biri olan orta ila şiddetli fiziksel aktiviteye çocuk ve gençlerin ancak %35'inde ulaşıldığı raporlanmıştır (58). Sfeir ve arkadaşlarının Lübnan 'da yaptığı bir çalışmada, çocuklarda iyi uyku düzeyinin daha yüksek beslenme ve fiziksel aktivite puanları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (59). Çocuk ve gençlerde fiziksel aktivite, sedanter davranış ve uyku davranışlarının ilişkili olduğu, özellikle orta ve yüksek yoğunluklu fizik aktivitenin arzu edilen sağlık göstergeleriyle tutarlı şekilde ilişkilendirildiği bildirilmiştir (60). Çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde Şimşek ve Polat'ın yaptığı çalışmada da ÇUBÖ puanı ile Fiziksel Aktivite Yeterliliği Ölçeği arasında ilişki saptanamamıştır (23). Çalışmalar arasındaki farklılıklar fiziksel aktivite ve uyku bozukluğunu değerlendirmenin zorluğu ve kullanılan ölçüm araçlarındaki farklılıkların bir sonucu olabilir. Diğer yandan teknolojik aletlere erişimin zaman içinde artması ve uyku ile ilişkili bir diğer davranış olan ekran süresindeki kalış süresinin uzaması da sedanter yaşam ve fizik aktivitede azalmaya neden olmaktadır.

Çalışmada günlük ekran süresinin 2 saatten uzun olması uyku bozukluğunun yordalayıcılarından bulundu. Televizyon, bilgisayar, tabletler ve akıllı telefonlarla geçirilen ekran süresi, çocukların ve gençlerin hayatlarının bir parçası haline gelmiştir. Uyku bozukluklarının, çocuklarda ekran süresi artışının hem kısa hem de uzun dönemde olumsuz sonuçlarından biri olduğu bildirilmektedir (61, 62).

Hale ve Guan tarafından yapılan sistematik derlemede çalışmaların %90'ında ekran süresinin başta kısalan uyku süresi ve uyku gecikmesi gibi uyku bozukluklarıyla olumsuz bir ilişkisi olduğu rapor edilmiştir (17). Sohn ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derlemede yaklaşık her dört çocuk ve gençten birinde problemlili akıllı telefon kullanımı olduğu ve problemlili akıllı telefon kullanımı olan çocuk ve gençlerde daha düşük uyku kalitesi, daha yüksek algılanan stres, depresyon riskinin arttığı belirtilmiştir (63). Bruni ve arkadaşlarının İtalya'da Covid-19 salgını sırasında yaptığı çalışmada ekran başında kalma süresinin (çevrimiçi dersler hariç), karantina sırasında çocuklarda artmasıyla uyku bozukluklarının da arttığı bildirilmiştir. Ayrıca çocuklarda uykuya dalma güçlüğü, yatma vakti kaygısı, gece uyanmaları, kabuslar ve uyku terörü yaygınlığının da arttığı bildirilmiştir (64). Magee ve arkadaşlarının çalışmasında kısa uyku süresi ve aşırı ekran süresinin çift yönlü ilişkili olduğu ve daha kısa uyku süresinin çocuklar arasında yorgunluk, gün içinde uykululuk, azalan fizik aktivite büyüyen birçok soruna sebep olabileceği ifade edilmiştir (65). Aygün ve arkadaşlarının üçüncü basamak bir hastanede çocuklar ve anneleri ile yapılan çalışmada her dört çocuktan üçünde uyku bozukluğu riskinin olduğunu bilgisayar oyun bağımlılığı düzeyi ile arttığını raporlanmıştır (24). Bal ve Okkay'ın yaptığı çalışmada dijital oyun oynayan çocukların uyku süresi dijital oyun oynamayan grubun uyku süresinden daha az olduğu ve çocukların dijital oyun oynama süresi arttıkça uykuda solunum sorunlarının ve çocukların dijital oyun oynama alışkanlığı arttıkça uykuyu başlatma ve sürdürme sorunlarının da arttığı tespit edilmiştir (66). Gelişen teknoloji ile beraber çocukların daha kolay medya araçlarına ulaşım kullanabilmesi, daha uzun süre ekran başında kalması çocuklarda uyku bozukluklarının artmasına neden olabilir.

Çalışmada yeterli uyku süresi uyku bozukluğunun yordalayıcılarından biri olarak bulundu. Amerikan Ulusal Uyku Vakfı (The National Sleep Foundation) tarafından yapılan uzman panelinde yaşam boyu yeterli uyku süreleri için öneriler belirlenmiş ve yayımlanmıştır (37). Okul çağı çocuklarında uyku sürelerinin takibinin önemi bizim

çalışma sonuçlarımızla da gösterilmiş oldu. Çalışmamızın önemli sonuçlarından birisi çocuğun uyku rutininin olmasıdır. Uyku, yaşamın sağlıklı geçirilmesi için önemli olup, üzerinde dikkatle durulması gerekir. Her çocukta bir uyku rutininin geliştirilmesi sağlıklı yaşam kılavuzlarına eklenmelidir.

Çalışmanın kısıtlılığı bir şehir hastanesinin polikliniklerine çalışma tarihleri arasında herhangi bir nedenle başvuran okul çocuklarını ve ebeveynlerini kapsamaktadır. Veriler çalışma grubunun beyanına dayalıdır. Çalışma düzeninin kesitsel olması nedeniyle ilişkili bulunan faktörler arasında bir neden sonuç ilişkisi kurulamamıştır.

Çalışmanın güçlü yönü yeterli bir örneklem olarak 5-17 yaş grubu çocuklarda uyku bozuklukları semptomları ile ilişkili sağlıklı yaşam davranışlarını güvenilirliği ve geçerliliği olan ölçüm araçları ile değerlendirmesidir. İlaveten çok değişkenli analizle uyku bozuklukları semptomları ile

ilişkili yordalayıcılarını belirlemiş olmasıdır. Çalışma sonuçları ile ülkemizde okul sağlığı programlarını geliştirmeye yönelik önemli bilgiler elde edilmiştir.

Okul çocuklarında sağlıklı alışkanlıkları kazandırabilmek amacıyla sağlıklı ilgili davranışları kontrol etmek büyük önem taşımaktadır. Uyku bozuklukları, fiziksel aktivite ve ekran başında iki saatten uzun süre zaman geçirilmesinden ve yaşa uygun uyku süresinden etkilenmektedir. Okul çocuklarında sağlığı geliştirme uygulamalarında beslenme, fiziksel aktivite, ekran başında geçirilen sürenin kısıtlanması konularıyla birlikte uyku kalitesi ve niceliği de ele alınmalıdır. Çocuklara uyku rutinleri yerleştirilmelidir. Birbirleriyle neden sonuç ilişkilerinde karmaşıklık gösteren bu sağlık davranışları koruyucu hekimliğin ihtiyatlılık ilkesi çerçevesinde ele alınmalıdır. Sağlıklı okul çocukları programlarına uyku sağlığı yerleştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Ward TM, Rankin S, Lee KA. Caring for children with sleep problems. *Journal of Pediatric Nursing*. 2007;22(4):283-96.
2. Owens JA, Witmans M. Sleep problems. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 2004;4(34):154-79.
3. Türkbay T, Çocuklar ST. Ergenlerde uyku bozuklukları. *Türkiye Klinikleri Psikiyatri*. 2001;2:86-90.
4. Carter JC, Wrede JE. Overview of sleep and sleep disorders in infancy and childhood. *Pediatric Annals*. 2017;46(4):e133-e8.
5. Ünsal G, Korğali EÜ, Tan AK, Ongun EA. 6-10 Yaş arası çocuklarda uyku alışkanlıkları, uyku sorunları ve etkileyen faktörler. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2021;13(4):216-32.
6. LeBourgeois MK, Hale L, Chang A-M, Akacem LD, Montgomery-Downs HE, Buxton OM. Digital media and sleep in childhood and adolescence. *Pediatrics*. 2017;140(Supplement_2):S92-S6.
7. Maski K, Owens JA. Insomnia, parasomnias, and narcolepsy in children: clinical features, diagnosis, and management. *The Lancet Neurology*. 2016;15(11):1170-81.
8. Hall WA, Nethery E. What does sleep hygiene have to offer children's sleep problems? *Paediatric Respiratory Reviews*. 2019;31:64-74.
9. Ophoff D, Slaats MA, Boudewyns A, Glazemakers I, Van Hoorenbeeck K, Verhulst S. Sleep disorders during childhood: a practical review. *European Journal of Pediatrics*. 2018;177:641-8.
10. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala N-B, Currie A, Peile E, Stranges S, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep*. 2008;31(5):619-26.
11. Olds TS, Maher CA, Matricciani L. Sleep duration or bedtime? Exploring the relationship between sleep habits and weight status and activity patterns. *Sleep*. 2011;34(10):1299-307.
12. Golley RK, Maher C, Matricciani L, Olds T. Sleep duration or bedtime? Exploring the association between sleep timing behaviour, diet and BMI in children and adolescents. *International Journal of Obesity*. 2013;37(4):546-51.
13. Poitras VJ, Gray CE, Borghese MM, Carson V, Chaput J-P, Janssen I, et al. Systematic review of the relationships between objectively measured physical activity and health indicators in school-aged children and youth. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2016;41(6):S197-S239.
14. Chahal H, Fung C, Kuhle S, Veugelers P. Availability and night-time use of electronic entertainment and communication devices are

- associated with short sleep duration and obesity among Canadian children. *Pediatric Obesity*. 2013;8(1):42-51.
15. Domingues-Montanari S. Clinical and psychological effects of excessive screen time on children. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2017;53(4):333-8.
 16. Shochat T, Flint-Bretler O, Tzischinsky O. Sleep patterns, electronic media exposure and daytime sleep-related behaviours among Israeli adolescents. *Acta Paediatrica*. 2010;99(9):1396-400.
 17. Hale L, Guan S. Screen time and sleep among school-aged children and adolescents: a systematic literature review. *Sleep Medicine Reviews*. 2015;21:50-8.
 18. Carson V, Hunter S, Kuzik N, Gray CE, Poitras VJ, Chaput J-P, et al. Systematic review of sedentary behaviour and health indicators in school-aged children and youth: an update. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2016;41(6):S240-S65.
 19. Tremblay MS, Carson V, Chaput J-P, Connor Gorber S, Dinh T, Duggan M, et al. Canadian 24-hour movement guidelines for children and youth: an integration of physical activity, sedentary behaviour, and sleep. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2016;41(6):S311-S27.
 20. Chaput JP, Saunders T, Carson V. Interactions between sleep, movement and other non-movement behaviours in the pathogenesis of childhood obesity. *Obesity Reviews*. 2017;18:7-14.
 21. Rollo S, Antsygina O, Tremblay MS. The whole day matters: understanding 24-hour movement guideline adherence and relationships with health indicators across the lifespan. *Journal of Sport and Health Science*. 2020;9(6):493-510.
 22. Çetin E, Özbiçakçi Ş. İlköğretim Öğrencilerinde Uyku Alışkanlıklarının Duygu-Davranış Sorunlarına Etkisinin İncelenmesi. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi*. 2012;14(2):52-60.
 23. Şimşek DC, Polat F. İlköğretim öğrencilerinin fiziksel aktivite durumu ile uyku sorunu arasındaki ilişkinin incelenmesi: Elazığ örneği. *Journal of Turkish Sleep Medicine*. 2023;10(2).
 24. Aygün SK, Başpınar MM, Güleç SG, Basat O. COVID kapanma döneminde çocuklarda uyku bozukluğu riskinde bilgisayar oyun bağımlılığının rolü nedir? Kesitsel Bir Çalışma. *Journal of Turkish Sleep Medicine*. 2023;10(2).
 25. Burt J, Dube L, Thibault L, Gruber R. Sleep and eating in childhood: a potential behavioral mechanism underlying the relationship between poor sleep and obesity. *Sleep Medicine*. 2014;15(1):71-5.
 26. Day RE, Bridge G, Austin K, Ensaff H, Christian MS. Parents' awareness and perceptions of the Change4Life 100 cal snack campaign, and perceived impact on snack consumption by children under 11 years. *BMC Public Health*. 2022;22(1):1-14.
 27. Akçay D. Çocuk ve adölesanların elektronik medya kullanımının obezite ve uyku sorunlarına etkisi The effect of electronic media use children and adolescents with obesity and sleep. *Güncel Pediatri*. 2017;15(2):67-72.
 28. Halford JC, Boyland EJ, Hughes G, Oliveira LP, Dovey TM. Beyond-brand effect of television (TV) food advertisements/commercials on caloric intake and food choice of 5-7-year-old children. *Appetite*. 2007;49(1):263-7.
 29. Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, Romoli M, Innocenzi M, Cortesi F, et al. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC) construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *Journal of sleep research*. 1996;5(4):251-61.
 30. Ağadayı E, Çelik N, Başer DA. Çocuklar İçin Uyku Bozukluğu Ölçeğinin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Journal of Turkish Sleep Medicine*. 2020;7(2).
 31. Parcel GS, Edmundson E, Perry CL, Feldman HA, O'Hara-Tompkins N, Nader PR, et al. Measurement of self-efficacy for diet-related behaviors among elementary school children. *Journal of School Health*. 1995;65(1):23-7.
 32. Öztürk M, Erdoğan S. Çocukların beslenme alışkanlıklarının sağlık davranışı etkileşim modeline göre incelenmesi. Doktora Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2010.
 33. Ihmels MA, Welk GJ, Eisenmann JC, Nusser SM. Development and preliminary validation of a Family Nutrition and Physical Activity (FNPA) screening tool. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2009;6(1):1-10.
 34. Ekici E, İkişik H, Ankaralı H, Manav G, Çolak M, Kozan EH. The validity and reliability of the Turkish version of the Family Nutrition and Physical Activity screening tool. *Marmara Medical Journal*. 2021;34(3):319-26.
 35. World Health Organization. Body mass index-for-age (BMI-for-age). <https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards/standards/body-mass-index-for-age-bmi-for-age>. Erişim 09.04.2023.
 36. World Health Organization. BMI-for-age (5-19 years). <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>. Erişim 09.04.2023.
 37. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health*. 2015;1(1):40-3.
 38. Kabel AM, Al Thumali AM, Aldowiala KA, Habib RD, Aljuaid SS. Sleep disorders in a sample of students in Taif University, Saudi Arabia: The role of obesity, insulin resistance,

- anemia and high altitude. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2018;12(4):549-54.
39. Roberts CM, Harper KL, Bistricky SL, Short MB. Bedtime behaviors: Parental mental health, parental sleep, parental accommodation, and children's sleep disturbance. *Children's Health Care*. 2020;49(2):115-33.
40. Fidancı İ, Aksoy H, Yengil Taci D, Fidancı İ, Ayhan Başer D, Cankurtaran M. Evaluation of the effect of the COVID-19 pandemic on sleep disorders and nutrition in children. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(7):e14170.
41. Roeser K, Eichholz R, Schwerdtle B, Schlarb AA, Kübler A. Relationship of sleep quality and health-related quality of life in adolescents according to self-and proxy ratings: a questionnaire survey. *Frontiers In Psychiatry*. 2012;3:76.
42. Bülbül S, Kurt G, Ünlü E, Kırılı E. Adölesanlarda uyku sorunları ve etkileyen faktörler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2010;53(3):204-10.
43. Susan Shur-Fen G. Prevalence of sleep problems and their association with inattention/hyperactivity among children aged 6–15 in Taiwan. *Journal of Sleep Research*. 2006;15(4):403-14.
44. Chen X, Beydoun MA, Wang Y. Is sleep duration associated with childhood obesity? A systematic review and meta-analysis. *Obesity*. 2008;16(2):265.
45. Felső R, Lohner S, Hollódy K, Erhardt É, Molnár D. Relationship between sleep duration and childhood obesity: systematic review including the potential underlying mechanisms. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2017;27(9):751-61.
46. Miller MA, Krusbrink M, Wallace J, Ji C, Cappuccio FP. Sleep duration and incidence of obesity in infants, children, and adolescents: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep*. 2018;41(4):zsy018.
47. Ulutaş A, Pınar A, Züleyha S, Erdal S. Okul çağındaki 6-18 yaş arası obez çocuklarda obezite oluşumunu etkileyen faktörlerin araştırılması. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*. 2014;45(4):192-6.
48. Durmuş H, Solak Y, Kaya E, Canbolat H. İlköğretim çocuklarında uyku bozukluğu sıklığı ve obezite ile ilişkisi. *Güncel Pediatri*. 2021.
49. Organization WH. WHO recommendations on intrapartum care for a positive childbirth experience: World Health Organization; 2018.
50. Morrissey B, Allender S, Strugnell C. Dietary and activity factors influence poor sleep and the sleep-obesity nexus among children. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*. 2019;16(10):1778.
51. Azimova L, Özkul E, Ergün C. 10-12 Yaş okul çocuklarında beslenme ve fiziksel aktivitenin vücut kompozisyonu ve uyku kalitesine etkisi. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*. 2021(31):943-50.
52. Khan A, Dix C, Burton NW, Khan SR, Uddin R. Association of carbonated soft drink and fast food intake with stress-related sleep disturbance among adolescents: A global perspective from 64 countries. *EClinicalMedicine*. 2021;31.
53. Alibabaei Z, Jazayeri S, Vafa M, Feizy Z, Hezaveh ZS. The association between dietary patterns and quality and duration of sleep in children and adolescents: A systematic review. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2021;45:102-10.
54. Holmes JF, St. Laurent CW, Spencer RM. Unhealthy diet is associated with poor sleep in preschool-aged children. *The Journal of Genetic Psychology*. 2021;182(5):289-303.
55. Ramírez-Contreras C, Santamaría-Orleans A, Izquierdo-Pulido M, Zerón-Ruggerio MF. Sleep dimensions are associated with obesity, poor diet quality and eating behaviors in school-aged children. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9:959503.
56. Otsuka Y, Kaneita Y, Itani O, Osaki Y, Higuchi S, Kanda H, et al. Association between unhealthy dietary behaviors and sleep disturbances among Japanese adolescents: a nationwide representative survey. *Sleep and Biological Rhythms*. 2019;17:93-102.
57. Kjeldsen JS, Hjorth M, Andersen R, Michaelsen K, Tetens I, Astrup A, et al. Short sleep duration and large variability in sleep duration are independently associated with dietary risk factors for obesity in Danish school children. *International Journal of Obesity*. 2014;38(1):32-9.
58. Ian J, Thompson W. Adherence to the 24-hour movement guidelines among 10-to 17-year-old Canadians. *Health Promotion and Chronic Disease Prevention in Canada: Research, Policy and Practice*. 2017;37(11):369.
59. Sfeir E, Haddad C, Akel M, Hallit S, Obeid S. Sleep disorders in a sample of Lebanese children: the role of parental mental health and child nutrition and activity. *BMC Pediatrics*. 2021;21(1):1-9.
60. Saunders TJ, Gray CE, Poitras VJ, Chaput J-P, Janssen I, Katzmarzyk PT, et al. Combinations of physical activity, sedentary behaviour and sleep: relationships with health indicators in school-aged children and youth. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2016;41(6):S283-S93.
61. Joshi A, Hinkley T. Too much time on screens? Screen time effects and guidelines for children and young people. *Australian Institute of Family Studies*. 2021.
62. Lissak G. Adverse physiological and psychological effects of screen time on children and adolescents: Literature review and case study. *Environmental Research*. 2018;164:149-57.
63. Sohn SY, Rees P, Wildridge B, Kalk NJ, Carter B. Prevalence of problematic

- smartphone usage and associated mental health outcomes amongst children and young people: a systematic review, meta-analysis and GRADE of the evidence. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):1-10.
64. Bruni O, Malorgio E, Doria M, Finotti E, Spruyt K, Melegari MG, et al. Changes in sleep patterns and disturbances in children and adolescents in Italy during the Covid-19 outbreak. *Sleep Medicine*. 2022;91:166-74.
65. Magee CA, Lee JK, Vella SA. Bidirectional relationships between sleep duration and screen time in early childhood. *JAMA Pediatrics*. 2014;168(5):465-70.
66. Fatih B, Okkay İ. Dijital Oyunların Çocuklarda Uyku Bozuklukları İle İlişkinin İncelenmesi. *Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*. 2021;3(2):132-5

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Eskişehir Şehir Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: ESH/GOEK 2023/15, 12.04.2023).

Onam: Çalışmaya katılan çocuk ve ebeveynlerinden imzalı onam formu alınmıştır.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Yazar Katkı Oranları: Makalenin Konusu: YB, SS. Makalenin Kurgusu: YB. Konsept: SM, SS. Veri Toplama: FNÖM, MB, ZA. Analiz: FNÖM, MB. Literatür Taraması: FNÖM, SS, MB. Yazma: YB, SM, SS. Nihai Sonuç: YB

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar anket çalışmasına katılan çocuklara ve ebeveynlerine teşekkür ederler.

Research Article / Araştırma Makalesi

Çocuklarda Hipertansiyon Risk Faktörü Olarak Obezite ve Metabolik Sendrom
Obesity and Metabolic Syndrome as Risk Factors for Hypertension in Children

^{1,2}Bağdagül Aksu, ^{1,2}Zeynep Yürük Yıldırım, ^{1,2}Alev Yılmaz, ²Cemile Pehlivanoglu,
²Özde Türkkan, ³Aslı Derya Kardelen Al, ²İlmay Bilge, ²Aydan Şirin, ²Sevinç Emre

¹İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet: Hipertansiyon (HT), çocuklarda giderek artan önemli bir sağlık sorunudur. Son 20 yıl içinde çevresel ve sosyal faktörlerdeki değişiklikler, daha az fiziksel aktivite, hızlı beslenme alışkanlıkları, obezite ve metabolik sendrom, HT gelişimini doğrudan etkilemektedir. Çalışmamızın amacı, 18 yıllık bir süreçte HT tanısıyla izlenen çocuklarda yıllar içinde obezite ve metabolik sendrom sıklığının artıp artmadığını belirlemektir. Ocak 2001-Aralık 2018 tarihleri arasında Çocuk Nefroloji Polikliniği'nde HT nedeni ile başvuran ve HT tanısı kesinleşen 377 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar, 2001-2009 döneminde başvuran hastalar (Grup I) ve 2010-2018 döneminde başvuran hastalar (Grup II) olmak üzere iki gruba ayrıldı ve iki grup obezite ve metabolik sendrom açısından karşılaştırıldı. Ortalama başvuru yaşı 11,4±4,5 yıldır. Hastaların %64'ü erkekti. Grup 2'deki hastaların yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), metabolik sendrom ve ailede HT olma öyküsü Grup 1'den yüksekti. İki grup arasında obezite açısından fark yoktu (p>0,05). Çalışmamızın sonuçları, hipertansiyon tanısıyla izlediğimiz hastalarda son yıllarda 2009 ve öncesine göre hem VKİ'de hem de metabolik sendrom görülme oranında artış olduğunu göstermiştir. Bu değişiklikler, özellikle ergenlerde belirgindir. Çocuk ve ergenlerde sodyum alımının azaltılması ve yaşam tarzı değişikliği önerileriyle obezitenin önlenmesi, HT gelişiminin engellenmesi ve tedavisinde ilk aşamayı oluşturur.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, Hipertansiyon, Metabolik Sendrom, Obezite

Abstract: Hypertension (HT) is an increasingly important health problem in children. Changes in environmental and social factors in the last 20 years, less physical activity, fast eating habits, obesity and metabolic syndrome directly affect the development of HT. The aim of our study is to determine whether the prevalence of obesity and metabolic syndrome has increased over the years in children followed up with a diagnosis of HT over a period of 18 years. Between January 2001 and December 2018, 377 patients who were admitted to the Pediatric Nephrology Outpatient Clinic due to HT and diagnosed with HT were evaluated retrospectively. The patients were divided into two groups, patients admitted between 2001-2009 (Group I) and patients admitted between 2010-2018 (Group II), and the two groups were compared in terms of obesity and metabolic syndrome. The mean age at presentation was 11.4±4.5 years. 64% of the patients were male. The patients in Group 2 had higher age, body mass index (BMI), metabolic syndrome and family history of hypertension than Group 1. There was no difference in obesity between the two groups (p>0.05). The results of our study showed that there has been an increase in the rate of both BMI and metabolic syndrome in patients followed up with a diagnosis of hypertension in recent years compared to 2009 and before. These changes are particularly pronounced in adolescents. Reducing sodium intake in children and adolescents and preventing obesity with lifestyle change recommendations constitute the first step in the prevention and treatment of HT development.

Keywords: Child, Hypertension, Metabolic Syndrome, Obesity

ORCID ID of the authors: BA. [0000-0003-3274-8024](https://orcid.org/0000-0003-3274-8024), ZYY. [0000-0003-2891-2231](https://orcid.org/0000-0003-2891-2231), AY. [0000-0003-1743-1491](https://orcid.org/0000-0003-1743-1491), CP. [0000-0002-6949-8922](https://orcid.org/0000-0002-6949-8922), ÖT. [0000-0003-2928-9031](https://orcid.org/0000-0003-2928-9031), ADKA. [0000-0003-0594-8741](https://orcid.org/0000-0003-0594-8741), IB. [0000-0002-4852-989X](https://orcid.org/0000-0002-4852-989X), AŞ. [0009-0002-0831-7873](https://orcid.org/0009-0002-0831-7873), SE. [0000-0002-9708-9480](https://orcid.org/0000-0002-9708-9480)

Received 17.08.2023

Accepted 05.09..2023

Online published 08.09..2023

Correspondence: Bağdagül AKSU- İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye e-mail: bagdagul@yahoo.com

1. Giriş

Hipertansiyon (HT), çocuklarda erişkinlere göre daha az görülmeyle beraber son yıllarda artarak devam eden önemli bir sağlık sorunudur. Dünya çapında çocuk ve ergenlerde HT prevalansının %4 olduğu ve Amerikan Pediatri Akademisi'nin yeni kılavuzlarına göre yüksek tansiyon prevalansının ise %15 olduğu tahmin edilmektedir (1,2). Türkiye'de de benzer şekilde HT prevalansı obez çocuklarda %11,4, obez olmayan çocuklarda %5,6 olarak bildirilmektedir (3).

Çocuk ve adölesanlarda HT prevalansının yıllar içinde arttığı ve bu artışın primer HT lehine olduğu bilinmektedir (4). HT prevalansındaki artıştan erişkinlerde olduğu gibi çocukluk çağına da obezite sorumlu tutulmaktadır (5). Obez bir çocukta HT gelişme riski, normal kilolu bir çocuğa göre üç kat daha fazladır (6).

Çocuklarda ve ergenlerde obezite şu anda tüm dünyada hızlı bir büyüme sergilemektedir (7). İstanbul'da yaşayan 6-16 yaş arası kız çocuklarında yapılan bir çalışmada fazla kilolu ve obez olma oranının 2001'de %17,9 iken 2009'da %23,4'e yükseldiği bildirilmiştir (8). Düzova ve ark.'nın (3) yaptığı ülke çapında nüfusa dayalı saha araştırması, Türkiye'de çocuklar arasında obezite prevalansının arttığını ve HT prevalansının ve evre II HT'nin obezite ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Son 20 yıl içinde çevresel ve sosyal faktörlerdeki değişiklikler, daha az fiziksel aktivite, hızlı beslenme alışkanlıkları, obezite ve metabolik sendrom, HT gelişimini doğrudan etkilemektedir. Çalışmamızın amacı, 18 yıllık bir süreçte HT tanısıyla izlenen çocuklarda yıllar içinde obezite ve metabolik sendrom sıklığının artıp artmadığını belirlemektir.

2. Gereç ve Yöntem

Ocak 2001-Aralık 2018 tarihleri arasında Çocuk Nefroloji Polikliniği'nde HT nedeni ile başvuran ve HT tanısı kesinleşen 377 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. İlk başvurusunda akut veya kronik herhangi bir böbrek hastalığı (akut glomerülonefrit, kronik böbrek hastalığı, hemolitik üremik sendrom,

sistemik lupus eritematozus vs.) olan hastalar dışlandı. Çalışmaya dahil edilen olguların yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ), obezite, metabolik sendrom ve ailede hipertansiyon öyküsünün varlığı, hipertansiyon etiyojisi, tedavisi ve hedef organ hasarı değerlendirme sonuçları hasta dosyalarından elde edilerek çalışma formuna kaydedildi.

Kan basıncı (KB), hasta beş dakika sessizce oturduktan sonra, manşon kesesinin (şişen kısmının) enin kol orta çevresinin en az %40'ı genişliğinde, boyunun ise kolun %80-100'ünü çevrelediğinden emin olduktan sonra, uygun manşet boyutuna sahip bir sfigmomanometre kullanılarak sağ koldan ölçüldü. Korotkoff faz 1 ve 5, sırasıyla sistolik KB ve diyastolik KB tanımlamak için kullanıldı. Tüm analizler için üç ölçümün ortalaması kullanıldı. Aynı yaş, cinsiyet ve boydaki çocuklar için sistolik KB veya diyastolik KB veya her ikisinin de ≥ 95 persentilin (p) olması 'Hipertansiyon' olarak tanımlandı (9).

Katılımcıların boy ve ağırlıkları standart protokoller kullanılarak, ayakkabı ve dış giyim olmadan ölçüldü. Tüm hastaların VKİ, ağırlığın (kilogram) boyun (metre) karesine bölünmesiyle hesaplandı (10). Hesaplanan VKİ'ler, yaş ve cinsiyet için Türk çocuklarına göre belirlenmiş referanslara göre standart sapma skoru (SDS) ve VKİ yüzdeliklerine dönüştürüldü (11). VKİ'nin ≥ 95 p olması obezite, 85-94p arasında olması fazla kilolu olarak tanımlandı (12). Çocukluk yaş grubunda metabolik sendrom tanımı, Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun tanı kriterleri temel alınarak yapılmıştı (13). Lancet ergen sağlığı ve refahı komisyonuna göre ergenlik 10-19 yaş arası dönem olarak kabul edilip 10-14 yaş arası erken ergenlik, 15-19 yaş arası ise geç ergenlik olarak tanımlanmıştır (14).

Fizik muayene, laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemleriyle hipertansiyon nedenini açıklayacak ek hastalığı bulunmayan hastalar primer hipertansiyon, hipertansiyon ile ilişkili ek hastalığı bulunan hastalar sekonder hipertansiyon olarak değerlendirildi. Sekonder hipertansiyon hastaları kendi

aralarında nefrolojik, endokrinolojik, kardiyolojik ve nörolojik kökenli hipertansiyon ve ilaç kullanımı ile ilişkili hipertansiyon ana tanı gruplarına ayrıldı.

Hastalar, 2001-2009 döneminde başvuran hastalar (Grup I) ve 2010-2018 döneminde başvuran hastalar (Grup II) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Hastalar, obezite, metabolik sendrom ve ailede hipertansiyon öyküsünün varlığı, hipertansiyon etiyojisi, tedavisi ve hedef organ hasarı değerlendirme sonuçları açısından önce iki grup arasında (Grup 1 ve 2), daha sonra da ergenlik ve ergenlik öncesi dönem arasında karşılaştırıldı. Çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (2023/1321).

İstatistiksel analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve tabloların oluşturulması amacıyla SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 22 kullanılmıştır. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenlerin (nicel değişkenler) normal dağılıma uygunluğunun araştırılması amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Nicel verilerin sunumu için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum ve ortanca, 25.p ve 75.p istatistikleri verildi. İki grup karşılaştırması için Mann-Whitney U testi uygulandı. Kategorik değişkenlerin (nitel değişkenler) sunumu için ise frekans ve yüzde değerleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin istatistiksel değerlendirilmesinde Chi-Square ve gerekli olduğu durumlarda Fisher exact testi kullanıldı. İstatistik analizler sırasında güven aralığı $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

3. Bulgular

Hastaların özellikleri

Ortalama başvuru yaşı $11,4 \pm 4,5$ yıl (0,1-17,8) idi. Hastaların 240'ı (%64) erkek, 137'si kızdı (%36). En sık başvuru semptomu baş ağrısıydı (%30) ve hastaların %33'ü asemptomatikti. Ailede HT öyküsü 193 hastada (%51) mevcuttu. Ortalama VKİ $23,8 \pm 6,2$ (12,0-48,6) idi. Hastaların 64'ü

(%17) fazla kilolu, 150'si (%40) obezdi. Seksen hastada (%21,2) metabolik sendrom saptandı. Hastalarımızın %74'ünde primer hipertansiyon vardı. HT'nin diğer nedenleri sıklık sırasına göre böbrek kaynaklı nedenler (%9,3), endokrin nedenler (%4,5), ilaçlara bağlı (%4,2), kardiyolojik nedenler (%2,9) ve 19 hastada (%5) diğer nedenlere bağlı HT olduğu görüldü. Uç organ hasarı açısından değerlendirildiğinde hipertansif retinopati 78 hastada (%20,7), sol ventrikül hipertrofisi 32 hastada (%8,5) saptandı. Hastaların 207'si (%55) tek ilaçla tedavi edilirken, 70'i (%19) çoklu ilaç tedavisi gerektirdi ve 100'ü (%27) ilaç tedavisine ihtiyaç duymadı, diyet müdahalesi yeterli oldu. Hastaların 255'i (%68) ergendi. Bu hastaların 163'ü (%64) erken, 92'si (%36) geç ergenlik dönemindeydi.

Grup 1 ve 2'nin karşılaştırılması

Grup 1, 2001-2009 döneminde başvuran 116 hastadan (%31), Grup II ise 2010-2018 döneminde başvuran 261 hastadan (%69) oluşmaktaydı. Hastaların cinsiyet dağılımı iki grupta farklı değildi ($p > 0,05$). Grup 2'deki hastaların yaş ve VKİ ortanca değerleri Grup 1'den yüksekti (sırasıyla, $p = 0,001$, $p = 0,045$). İki grup arasında obezite açısından fark yoktu ($p > 0,05$). Grup 2'de metabolik sendrom ve ailede HT öyküsü anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla, $p < 0,0001$ ve $p = 0,033$). Grup 1'deki hastaların % 61'i, Grup 2'deki hastaların %71'i ergendi ($p > 0,05$). HT etiyojisinde her iki grupta da en sık neden primer HT idi, Grup 1'de renal nedenlerle başvuran hasta sayısı Grup 2'ye göre anlamlı yüksekti ($p = 0,011$). HT tedavisi açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Grup I ve II'deki hastaların klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo I'de verilmiştir.

Ergen ve ergenlik öncesi hastaların karşılaştırılması

Hastaların 122'si (%32) ergenlik öncesi dönemde, 255'i (%68) ise ergenlik dönemindeydi. Bu hastaların 163'ü (%64) erken, 92'si (%36) geç ergenlik dönemindeydi. Ergenlik döneminde olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, cinsiyet dağılımı iki grupta farklı değildi ($p > 0,05$). Ergenlik dönemindeki hastaların VKİ ortanca

değerleri ve metabolik sendrom görülen hasta sayısı ergenlik öncesi dönemde olan hastalardan yüksekti (ikisi de $p<0,0001$). HT etiyojisi açısından ergenlik dönemindeki hastalarda primer HT daha fazlaydı ($p<0,0001$). Ergenlik dönemindeki hastalarda ailede HT öyküsü daha fazlaydı ($p<0,0001$). Ergen ve ergenlik öncesi hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo II'de karşılaştırılmıştır.

Grup 1 ve 2'deki ergen hastaların karşılaştırılması

Grup 1'de 71 (%61), Grup 2'de ise 184 (%71) ergen hasta vardı. Hastaların cinsiyet dağılımı iki grupta farklı değildi ($p>0,05$). Grup 2'deki ergen hastaların yaş ortanca değerleri Grup 1'deki hastalardan yüksekti ($p=0,001$). Grup II'deki ergen hastalarda VKİ ortanca değeri istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmasa da daha yüksekti ($p=0,055$) ve metabolik sendrom olan hasta sayısı anlamlı yüksekti ($p<0,0001$). İki gruptaki ergen hastalar arasında obez hasta sayısı, ailede HT öyküsü, HT etiyojisi açısından fark yoktu ($p>0,05$). Grup 1 ve Grup 2'deki ergen hastaların karşılaştırılması Tablo III'te verilmiştir.

Tablo 1. Grup I ve II'deki hastaların klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup I n=116	Grup II n=261	p
Cinsiyet (n)			
Erkek/Kız	70/46	170/91	0,372
Başvuru yaşı (yıl)			
Ortanca (25-75.persentil)	11,4 (7,1-13,9)	13,1 (9,3-15,2)	0,001
Vücut kitle indeksi (kg/m²)			
Ortanca (25-75.persentil)	22,1 (18,3-26,4)	23,5 (19,3-27,9)	0,046
Obezite n (%)			
Normal	55 (47)	108 (41)	
Obez	43 (37)	107 (41)	0,549
Fazla kilolu	18 (16)	46 (18)	
Metabolik sendrom n (%)	12 (10)	68 (26)	<0,0001
Ailede hipertansiyon öyküsü n (%)	59 (51)	134 (51)	0,033
Ergen n (%)	71 (61)	184 (71)	0,075
Hipertansiyon etiyojisi n (%)			
Primer hipertansiyon	84 (72)	195 (75)	
Renal nedenler	19 (16)	16 (6)	
Kardiyak nedenler	1 (1)	10 (4)	0,011
Endokrin nedenler	4 (4)	13 (5)	
Diğer	8 (7)	27 (10)	

Tablo 2. Ergen ve ergenlik öncesi hastaların klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Ergenlik öncesi dönem n=122	Ergenlik dönemi n=255	P
Cinsiyet (n)			
Erkek/Kız	81/41	159/96	0,445
Vücut kitle indeksi (kg/m²)			
Ortanca (25-75.persentil)	18,4 (16,7-22,2)	24,8 (21,6-28,8)	<0,0001
Obezite n (%)			
Normal	56 (46)	107 (42)	
Obez	48 (39)	102 (40)	0,660
Fazla kilolu	18 (15)	46 (18)	
Metabolik sendrom n (%)	13 (11)	67 (26)	<0,0001
Ailede hipertansiyon öyküsü n (%)	48 (39)	145 (57)	<0,0001
Hipertansiyon etiyojisi n (%)			
Primer hipertansiyon	73 (60)	206 (81)	
Renal nedenler	14 (11)	21 (8)	
Kardiyak nedenler	5 (4)	6 (2)	<0,0001
Endokrin nedenler	11 (9)	6 (2)	
Diğer	19 (16)	16 (6)	

Tablo 3. İki grup arasındaki ergen hastaların karşılaştırılması

	Grup I n=71	Grup II n=184	p
Cinsiyet (n)	44/27	115/69	0,938
Erkek/Kız			
Başvuru yaşı (yıl)	13,6 (11,7-14,8)	14,7 (12,9-16,0)	0,001
Ortanca (25-75.persentil)			
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	24,4 (21,1-27,9)	25,3 (22,0-29,3)	0,055
Ortanca (25-75.persentil)			
Obezite n (%)			
Normal	35 (49)	72 (39)	
Obez	10 (14)	36 (20)	0,302
Fazla kilolu	26 (37)	76 (41)	
Metabolik sendrom n (%)	10 (14)	57 (31)	<0,0001
Ailede hipertansiyon öyküsü n (%)	43 (61)	102 (55)	0,244
Hipertansiyon etiyolojisi n (%)			
Primer hipertansiyon	57 (80)	149 (81)	
Renal nedenler	10 (14)	11 (6)	
Kardiyak nedenler	0 (0)	6 (3)	0,114
Endokrin nedenler	1 (1)	5 (3)	
Diğer	3 (4)	13 (7)	

4. Tartışma ve Sonuç

Günümüzde televizyon, cep telefonu, tablet ve benzeri dijital teknolojilerin kullanımı çocuklar ve ergenler arasında giderek yaygınlaşmakta ve bilgisayar oyunları birçok durumda fiziksel aktivite ve egzersizin yerini almakta, bu da aşırı kilo ve obeziteye ve çocukluk ve ergenlik dönemindeki primer HT görülme sıklığının daha da artmasına neden olmaktadır. Çocukluk çağında obezite ile ilişkili HT günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir ve gelecekte artması beklenen erişkin kardiyovasküler sistem hastalıklarının da en temel nedenidir (15).

Almanya, Avusturya ve İsviçre'den 57.000'den fazla aşırı kilolu ve obez çocuktan alınan verilerin analizinde, deneklerin %20-40'ından fazlasında primer HT bulunmuştur (16). Aynı grubun başka bir çalışmasında primer HT'nin fazla kilo ve obezite durumunda ana komorbidite olduğu bulunmuştur. Primer HT prevalansı, normal kilolu çocuklarda %5, fazla kilolu çocuklarda %20, obez çocuklarda %26 ve şiddetli obez çocuklarda %39 olarak saptanmıştır (17).

Obyrcki ve arkadaşları (18), primer HT olan ergenlerin %29'unun obez ve %53'ü fazla kilolu olduğunu bildirmiştir. Başka bir çalışmada hipertansif çocukların sadece %1-3'ünün normal kiloda olduğu, yaklaşık %37'sinin ise fazla kilolu olduğu saptanmıştır

(19). Literatürle uyumlu olarak polikliniğimizde HT tanısıyla izlenen hastalarımızın %40'ında obezite, %17'sinde ise fazla kilolu olma saptandı.

Son 20 yılda tüm dünyada çocuk ve ergenlerde obezite prevalansı önemli ölçüde artmıştır (20-23). Çinli çocuklar arasında obezite prevalansının 1985'te %3'ün altındayken 2010'da yaklaşık %20'ye yükseldiği gösterilmiştir (24). Bizim çalışmamızda 2001-2009 yılları arasındaki hipertansiyon tanılı hastalarımızda obezite ve fazla kilolu olma prevalansı %53 iken 2010-2018 yılları arasında istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmasa da %59'a yükselmiştir. Hem Grup 1 hem de Grup 2'de obez ve aşırı kilolu hasta sayısının genel ortalamanın üzerinde olması, obezite sorununun 2000'li yılların başından itibaren var olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızın sonuçları, son yıllarda 2009 ve öncesine göre hem VKİ'de hem de metabolik sendrom görülme oranında artış olduğunu göstermiştir. Bu değişiklikler, özellikle ergenlerde belirgindir. Grup 1 ve Grup 2'deki ergenler kendi içinde kıyaslandığında ise VKİ anlamlı düzeye ulaşmadığı halde metabolik sendrom görülme oranının anlamı olarak arttığı görülmüştür. Bu veri ile çocuk ve ergenlerdeki HT gelişimi için tek risk faktörünün kilo artışının olmadığı, uzun saatler bilgisayar oynama,

ekran bağımlılığıyla sedanter yaşamın büyük oranda etkili olduğu düşünülmektedir. Bu sorunun çözülebilmesi için çocuk ve ergenler sistematik ve programlı bir biçimde spor yapmaya yönlendirilmelidir.

Çocukluk çağı obezitesi ile HT arasındaki güçlü bağlantı göz önüne alındığında, genel olarak çocuklarda aşırı kilo ve obezitenin son birkaç on yıldaki hızlı artışı ile HT'de paralel bir artışın olması beklenmektedir. Ancak, çocuklarda HT eğilimlerine mutlaka vücut ağırlığındaki artışların eşlik etmediğini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Chiolero ve ark. (25) çocuklarda aşırı kilo ve obezite artışının KB düzeylerinde orantılı bir artışa yol açmadığını bulmuştur. Seyşeller, Güney Kore, Japonya ve İran gibi birçok ülke, gençlerde aşırı kilo ve obezite artışına rağmen eşzamanlı KB ölçümlerinde düşme eğilimlerine tanık olduğunu bildirmiştir (26-29).

Amerika Birleşik Devletleri'nden elde edilen benzer kanıtlar, çocuklukta artan obezite seviyelerine rağmen, son on yılda çocuklar arasında ortalama KB düzeylerinin yanı sıra yüksek KB prevalansının azaldığını göstermiştir (30). Son yirmi yılda 1995'ten 2014'e kadar 7-17 yaşları arasındaki Çinli çocuklar ve ergenler arasında aşırı kilo prevalansındaki çarpıcı artışlara rağmen, yüksek tansiyon prevalansının nispeten sabit kaldığı bildirildi (31). Bu veriler, obezitedeki artış ile çocuklar ve ergenlerdeki KB

yüksekliği artışı arasında yaklaşık 10 yıllık bir gecikme olabileceğini düşündürmüştür.

HT, metabolik sendromun önemli bir komponentidir. Metabolik sendrom prevalansı, Avrupa ülkelerinin genel pediatrik popülasyonunda % 0,2-2,8, primer HT ergenler arasında ise % 15-20 aralığındadır (32-35). Buna benzer şekilde hastalarımızın % 21'inde metabolik sendrom tespit edildi. Grup 1 ve Grup 2 metabolik sendrom açısından karşılaştırıldığında Grup 2'de metabolik sendrom daha sıktı. Hipertansif olan hastalar içinde metabolik sendromu olanlarda anlamlı daha yüksek sistolik KB değerleri ve metabolik sendromu olan hastalarda hipertansif retinopati, mikroalbüminüri, sol ventrikül kitlesinde artış ve myokardiyal kalınlık indeksindeki artış gibi kardiyovasküler hastalık riskini işaret eden faktörlerin daha belirgin olduğu bildirilmiştir (36). Bu nedenle metabolik sendrom olan hastalardaki HT tedavisinin iyi yönetilmesi oldukça önemlidir.

Sonuç olarak, HT tanısıyla izlediğimiz hastalarda son yıllarda 2009 ve öncesine göre hem VKİ'de hem de metabolik sendrom görülme oranında artış olduğunu göstermiştir. Bu değişiklikler, özellikle ergenlerde belirgindir. Çocuk ve ergenlerde sodyum alımının azaltılması ve yaşam tarzı değişikliği önerileriyle obezitenin önlenmesi, HT gelişiminin engellenmesi ve tedavisinde ilk aşamayı oluşturur.

KAYNAKLAR

1. Song P, Zhang Y, Yu J, Zha M, Zhu Y, Rahimi K, et al. Global Prevalence of Hypertension in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2019;173(12):1154-63.
2. Sharma AK, Metzger DL, Rodd CJ. Prevalence and Severity of High Blood Pressure Among Children Based on the 2017 American Academy of Pediatrics Guidelines. *JAMA Pediatr.* 2018;172(6):557-65.
3. Duzova A, Yalçinkaya F, Baskin E, Bakkaloglu A, Soylemezoglu O. Prevalence of hypertension and decreased glomerular filtration rate in obese children: results of a population-based field study. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(4):iv166-71.
4. Becton LJ, Shatat IF, Flynn JT. Hypertension and obesity: Epidemiology, mechanisms and clinical approach. *Indian J Pediatr.* 2012;79(8):1056-61.
5. Flynn JT. The changing face of pediatric hypertension in the era of the childhood obesity epidemic. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(7):1059-66.
6. Herouvi D, Karanasios E, Karayianni C, Karavanaki K. Cardiovascular disease in childhood: the role of obesity. *Eur J Pediatr.* 2013;172(6):721-32.
7. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017;390:2627-42.

8. Atay Z, Turan S, Guran T, Haliloglu B, Bereket A. The change in obesity prevalence in 8 year-interval in 6-16 years old girls living in Istanbul. Proceedings of XIV. National Pediatric Endocrinology Congress. P54, Sarigerme-Mugla 2010.
9. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114:555-76.
10. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal MC, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320(7244):1240-3.
11. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatrica*. 2006;95(2):194-8.
12. Barlow SE. Expert Committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007;120(suppl 4):S164-92.
13. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet*. 2007;369(9579):2059-61.
14. Patton GC, Sawyer SM, Santelli JS, Ross JS, Afifi R, Allen NB, et al. Our future: a Lancet commission on adolescent health and wellbeing. *Lancet*. 2016;387(10036):2423-78.
15. Saner C, Simonetti GD, Wühl E, Mullis PE, Janner M. Increased ambulatory arterial stiffness index in obese children. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):185-9.
16. Flechtner-Mors M, Neuhauser H, Reinehr T, Roost HP, Wiegand S, Siegfried W, et al. Blood pressure in 57,915 pediatric patients who are overweight or obese based on five reference systems. *Am J Cardiol*. 2015;115:1587-94.
17. Flechtner-Mors M, Thamm M, Wiegand S, Reinehr T, Schwab KO, Kiess W, et al. Comorbidities related to BMI category in children and adolescents: German/Austrian/Swiss Obesity Register APV compared to the German KiGGS Study. *Horm Res Paediatr*. 2012;77:19-26.
18. Obrycki L, Feber J, Dereziński T, Lewandowska W, Kułaga Z, Litwin M. Hemodynamic patterns and target organ damage in adolescents with ambulatory prehypertension. *Hypertension*. 2020;75:826-34.
19. Brambilla P, Antolini L, Street ME, Giussani M, Galbiati S, Valsecchi MG, et al. Adiponectin and hypertension in normal-weight and obese children. *Am J Hypertens*. 2013;26(2):257-64.
20. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81.
21. van Dommelen P, Schonbeck Y, van Buuren S, HiraSing RA. Trends in a life threatening condition: morbid obesity in Dutch, Turkish and Moroccan children in The Netherlands. *PLoS One*. 2014;9(4):e94299.
22. Lobstein T, Jackson-Leach R, Moodie ML, Hall KD, Gortmaker SL, Swinburn BA, et al. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. *Lancet*. 2015;385(9986):2510-20.
23. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-42.
24. Sun H, Ma Y, Han D, Pan CW, Xu Y. Prevalence and trends in obesity among China's children and adolescents, 1985-2010. *PLoS One*. 2014;9(8):e105469.
25. Chiolero A, Bovet P, Paradis G, Paccaud F. Has blood pressure increased in children in response to the obesity epidemic? *Pediatrics*. 2007;119:544-53.
26. Chiolero A, Paradis G, Madeleine G, Hanley JA, Paccaud F, Bovet P. Discordant secular trends in elevated blood pressure and obesity in children and adolescents in a rapidly developing country. *Circulation*. 2009;119:558-65.
27. Khang YH, Lynch JW. Exploring determinants of secular decreases in childhood blood pressure and hypertension. *Circulation*. 2011;124:397-405.
28. Hosseini F, Mousavi A, Mirmiran P, Ghanbarian A, Azizi F. Trends in risk factors for cardiovascular disease among Iranian adolescents: the Tehran Lipid and Glucose Study, 1999-2008. *J Epidemiol*. 2011;21:319-28.
29. Shirasawa T, Ochiai H, Nishimura R, Morimoto A, Shimada N, Ohtsu T, et al. Secular trends in blood pressure among Japanese school children: a population-based annual survey from 1994 to 2010. *J Epidemiol*. 2012;22:448-53.
30. Xi B, Zhang T, Zhang M, Liu F, Zong X, Zhao M, et al. Trends in Elevated Blood Pressure Among US Children and Adolescents: 1999-2012. *Am J Hypertens*. 2016;29:217-25.
31. Dong Y, Ma J, Song Y, Ma Y, Dong B, Zou Z, et al. Secular trends in blood pressure and overweight and obesity in Chinese boys and girls aged 7 to 17 years from 1995 to 2014. *Hypertension*. 2018;72(2):298-305.
32. Krawczyk M, Rumińska M, Witkowska-Sędek E, Majcher A, Pyrzak B. Usefulness of the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio (TG/HDL-C) in prediction of metabolic syndrome in Polish obese children and adolescents. *Acta Biochim Pol*. 2018;65:605-11.
33. Litwin M, Sladowska J, Antoniewicz J, Niemirska A, Wierzbicka, Daszkowska J, et al. Metabolic abnormalities, insulin resistance, and metabolic syndrome in children with primary hypertension. *Am J Hypertens*. 2007;20:875-82.
34. Litwin M, Niemirska A, Sladowska-Kozłowska J, Wierzbicka A, Janas R, Wawer ZT, et al. Regression of target organ damage in children and adolescents with primary hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:2489-99.

35. Ostrihoňová T, RimárováK, Bérešová J, Kontrošová S, Dorko E, Diabelková J. Prevalence and trends of metabolic syndrome in Slovakia during the period of 2003-2012. Cent Eur J Public Health. 2017;25:313-20.
36. Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. J Int Med. 2005;257(6):503-13.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma İstanbul Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: 15 Tarih: 21.07.2023).

Onam:

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Yazar Katkı Oranları: Fikir/Kavram: B.A, Z.Y.Y, A.Y, S.E, İ.B, A.Ş, A.D.K.A, Tasarım: B.A, Z.Y.Y, A.Y, C.P, Ö.T, İ.B, S.E, A.Ş, A.D.K.A, Veri Toplama: B.A, Z.Y.Y, A.Y, C.P, Ö.T, A.D.K.A, Veri İşleme: B.A, Z.Y.Y, A.Y, C.P, Ö.T, A.D.K.A, Analiz/Yorum: B.A, Z.Y.Y, A.Y, S.E, İ.B, A.Ş, A.D.K.A, Ö.T, C.P, Literatür Taraması: B.A, Z.Y.Y, A.Y, C.P, Ö.T, A.D.K.A,

Yazma: B.A, A.Y, Z.Y.Y **Çıkar Çatışması Bildirimi:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar anket çalışmasına katılan çocuklara ve ebeveynlerine teşekkür ederler.

Research Article / Araştırma Makalesi

Bir Bilgi Kaynağı Olarak Erken Boşalmayla İlişkin Türkçe YouTube Videoları:
Kesitsel Bir Çalışma.

Turkish YouTube Videos on Premature Ejaculation as an Information Source: A Cross-sectional Study.

Yurdaer Kaynak

Özel Ümit Vişnelik Hastanesi , Üroloji Kliniği, Eskişehir, Türkiye

Özet: YouTube'a gönderilen erken boşalma (PE) ile ilgili Türkçe videoların bilgilendirici değerini değerlendirmek. Youtube.com'da 15-16 Ağustos 2023 tarihleri arasında yayınlanan, "erken boşalma" anahtar kelimesi ile erişilen, Türkçe yayınlanan ve arama sonuçlarında standart bir alaka düzeyi sırasına göre görüntülenen ilk 103 video incelenmiştir. Ürün tanıtımlarının yapıldığı videolar çalışma dışında tutulmuştur. Videoların bilgi içeriğinin kalitesi, DISCERN puanlaması kullanılarak değerlendirildi. Elde edilen veriler IBM SPSS for Windows 21 kullanılarak analiz edilmiştir. Dahil edilme kriterlerini karşılayan 100 videonun %87'sinin sağlık çalışanları tarafından yüklendiği belirlendi. Videolar içeriklerine göre incelendiğinde yayınlanan videoların konularının öncelikli olarak teşhis ve tedavi odaklı olduğu belirlendi. Videoların toplam süresi 521,37 dakikadır (3,49 (0,34;36,06)). Toplam izlenme sayısı 17165500 (43000(1000;2100000)) olurken, toplam beğeni sayısı 52093,38(279.0000(1;2200)) olarak belirlendi. Videoların aylık ortalama beğeni sayısı 15.9375(2.4329;91.8750), aylık görüntülenme ortanca değeri ise 2512.5000(500.0000;15228.0833) dir.. Videoların 14'ü kötü, 10'u orta ve 76'sı yüksek içerik kalitesine sahipti. DISCERN puanları ile aylık ortalama beğeni ve görüntüleme sayısı arasında pozitif bir korelasyon vardı. Doktorlar tarafından yüklenen videolar yüksek bir DISCERN puanına sahipken, diğer videoların içerik kalitesi orta ile zayıf arasındaydı. Video uzunluğu ile izlenme sayısı ($r=0,217$ $p=0,030$) ve video beğeni sayısı ($r=0,581$ $p<0,001$) arasında pozitif korelasyon bulundu. PE ile ilgili Türkçe You Tube videolarının büyük bir kısmı Sağlık profesyonellerince yüklenmiş, içerik güvenilirlik kalitesi genel olarak yüksek videolardır. Kullanıcılar çoğunlukla içerik güvenilirlik kalitesi yüksek ve uzun videoları daha çok izlemekte ve beğenmektedirler.

Anahtar Kelimeler: Erken Boşalma, DISCERN, sosyal medya, Youtube.

Abstract: To evaluate the informative value of Turkish videos submitted to YouTube pertaining to premature ejaculation (PE). The first 103 videos published on Youtube.com between August 15 and 16, 2023, accessed with the keyword "premature ejaculation," published in Turkish, and displayed in search results in a standard order of relevance were studied. Videos that product advertisements were excluded from the study. The quality of the information content of the videos was assessed using DISCERN scoring. The obtained data were analyzed using IBM SPSS for Windows 21. It was determined that out of the 100 videos that met the inclusion criteria, 87% were uploaded by healthcare professionals. When the videos were examined based on their content, it was determined that the topics of the published videos primarily focused on diagnosis and treatment. The total duration of the videos was 521,37 minutes (3,49 (0,34;36,06)). While the total number of views was 17165500 (43000(1000;2100000)), the total number of likes was determined to be 52093,38(279.0000(1;2200)). The median monthly likes of the videos were 15.9375(2.4329;91,8750) and the median monthly views were 2512.5000(500.0000;15228.0833). 14 of the videos have poor, 10 medium, and 76 high content quality. There was a positive correlation between the DISCERN scores and the average monthly number of likes and views. Videos uploaded by physicians had a high DISCERN score, while the content quality of the other videos was moderate to poor. A positive correlation was found between video length and number of views ($r=0,217$ $p=0,030$), and number of video likes ($r=0,581$ $p<0,001$). Most of the Turkish YouTube videos about PE are videos uploaded by healthcare professionals, with high content reliability in general. Users mostly watch and like longer videos with high content reliability.

Keywords: Premature ejaculation, DISCERN, social media, Youtube.

ORCID ID of the authors: YK. [0000-0003-3399-071X](https://orcid.org/0000-0003-3399-071X)

Received 18.08.2023

Accepted 05.09.2023

Online published 06.09.2023

Correspondence: Yurdaer KAYNAK – Özel Ümit Vişnelik Hastanesi, Eskişehir, Türkiye

e-mail: yurdaerkaynak@hotmail.com

1. Giriş

Premature ejakulasyon (PE) tüm dünyada erkeklerde görülen yaygın bir cinsel bozukluktur. PE Vajinal penetrasyonu takiben 1 dakikanın altında olan, en az 6 aydır devam eden ve eşler arasında klinik olarak önemli düzeyde strese, cinsel gerginliğe, tatminsizliğe ve gerilime neden ejakulasyon bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (1) Prevalansının yaklaşık olarak %5 civarında olduğu bildirilmiştir (2) PE'nin etiyopatolojisi bugüne kadar tam olarak anlaşılmamakla birlikte rahatsızlığın oluşmasında penil hipersensitivite (3) ve 5-hydroxytryptamine reseptör disfonksiyonu (4) gibi biyolojik hipotezler ve anksiyete gibi psikolojik hipotezler ileri sürülmüştür (5). PE tanısı hastanın medikal ve seksüel öyküsüne dayanarak konmaktadır (6).

PE'li hastalar yaşam kalitelerinde oluşan azalma ve yaşadıkları psikolojik sorunlara rağmen profesyonel bir destek alma konusunda isteksizdirler. Kendisinde seksüel bir bozukluk olduğunu ifade eden hastaların %78'i profesyonel bir yardım veya öneri aramamaktadır (7). Hastaların sadece %9'u bir hekime danışmaktadır (8). Çünkü hekimleri ile hastalıklarını paylaşmaktan utanmakta ya da tedavisinin olmadığını düşünmektedirler (9). Hastalar, yukarıda açıklana sebeplerden dolayı son yıllarda internet ve sosyal medyayı bilgi kaynağı olarak daha sık olarak kullanmaktadır. Dahası, sosyal medya ve internet hastalar tarafından bilgi toplamak için güvenilir kaynaklar olarak görülmektedir (10). We Are Social dijital platformunun 2023 Ocak Türkiye raporuna göre 62,5 milyon sosyal medya kullanıcısı Türkiye'de mevcuttur. (%73,1) ve bu sayı giderek artmaktadır. Bu kullanıcıların %39,5'u sağlık sorunlarını ve sağlık ürünlerini araştırmak için kullanmaktadır (11). Bir video içerik program olan Youtube, her ne kadar tüm sosyal medyayı temsil etmese de, sosyal medya programları arasında en çok zaman geçirilen üçüncü platformdur. Kullanıcılar, platformdaki videoların görüntülenme ve beğenilme sayılarını görebilmekte, videolara yorum ve beğeni de yapabilmektedirler.

Youtube platformuna yüklenen videolar kullanıcıların bilgi edinmesini

kolaylaştırmaktadır. Fakat, Youtube platformu bu videoların bilgi içeriğini kontrol edecek bir mekanizma işletmemektedir. Dolayısıyla kullanıcıların platform videolarından elde ettikleri bilgilerin güvenilirliği tartışmaya açıktır. Nitekim, yapılan araştırmaların bazılarında bilgilerin güvenilir olmadığı ve kaliteli videoların daha az görüntülediği bildirilmiştir (12,13,14).

Literatüre bakıldığında Youtube'da PE ile ilgili videoların içerik kalitesini değerlendiren çalışmalara rastlanmamaktadır. Bu araştırmada PE ile ilgili Türkçe olarak yüklenmiş videoların içerik kalitesi araştırılmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

14 Ağustos- 15 Ağustos 2023 tarihleri arasında Youtube arama motoruna "erken boşalma" kelimesini tarattık ve Türkçe içerikli ilk 103 videoyu inceledik. Tüm videolar androloji alanında güncel bilgiye sahip 2 ürolog ve klinik sekreteri tarafından yapıldı. Video yükleyicilerin karakteristikleri, video uzunlukları, görüntülenme ve beğeni sayıları kaydedildi. Reklam içerikli videolar çalışma dışında tutuldu. Üç adet video reklam içerikli olduğu için çalışmadan dışlandı. Kalan 100 video değerlendirmeye alındı. DISCERN skorlama sistemi kullanılarak videoların içeriğinin güvenilirlik kalitesi değerlendirildi(15).

Sağlık bilgisi arayan bireylerin, damıttıkları kaynaklardaki içerik kalitesini değerlendirmek için geliştirilen DISCERN puanlama sistemi, yayındaki bilgilerin güvenilirliği, kanıt kaynaklarının güncelliği, doğrulanabilirliği, olası önyargılar ve varsa alternatif seçenekler gibi 16 soruya dayalı olarak bilgiyi değerlendirme olanağı sunar. Her bir soru 1 ila 5 arasında puanlanır. 16. soruda ise, diğer 15 sorunun puanları toplanarak genel bir kalite puanı elde edilir ve bu genel puan da 1 ila 5 arasında değerlendirilir. Bu çalışmada, videoların genel içerik kalitesi 16. soru temel alınarak değerlendirildi. Bu sorudan aldıkları sokralara göre; skor 1ve 2 düşük, 3 ve 4 orta, skoru 5 olanlar ise yüksek kaliteli içeriğe

sahip videolar olarak sınıflandırıldı. Skorlama öncesinde, 2 ürolog ve bir klinik sekreteri, skorlama sisteminin kullanım kılavuzunu inceleyerek nasıl kullanılacağını öğrendi. Sonrasında birlikte videoları izleyip oybirliği ile skorladılar. Klinik sekreteri skorlama değerlendirmesindeki biasın azaltılması amacıyla değerlendirme grubuna dahil edildi.

Videolar yükleyicileri, süreleri, platformda kalma süreleri, görüntülenme ve beğeni sayıları, yükleyicilerin abone sayıları ve DISCERN skorları açısından istatistiksel olarak analiz edildi.

Verilerin analizinde IBM SPSS for Windows 21 kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun belirlenmesinde Shapiro Wilk's testinden yararlanılmıştır. Grupların karşılaştırılmasında parametrik olmayan testler kullanılmıştır. Dağılım formlarına göre değişkenlerin

karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, farklı grubun belirlenmesinde ise POST-HOC testlerden Tukey testi kullanılmıştır. Oluşturulan çapraz tabloların (crosstabs) analizinde ki-kare testleri kullanılmıştır. Verilerin özetlenmesinde, nitel verilerin için sayı (%), nicel verilerin için ise Medyan (Q₁; Q₃) istatistikleri kullanılmıştır. Değişkenler arası ilişkilerin belirlenmesinde Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. P<0,05 istatistik olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. Bulgular

Videoların karakteristikleri ve kullanıcı metrikleri Tablo 1' de özetlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 100 videonun 87 tanesi sağlık profesyonelleri tarafından 13 video ise olmayanlar tarafından yüklenmiştir. Videoların 53'ü tedavi, 32'si tanı ve 15 tanesi hem tanı hem tedavi içeriklidir. Videoların 14'ü zayıf, 10'u orta ve 76'sı ise yüksek içerik kalitesine sahiptir.

Tablo 1. Video karakteristikleri (n=100)

	Toplam	Medyan (Q₁; Q₃)
İzlenme sayısı	17165500	43000(1000;2100000)
Beğeni sayısı	52093,38	279.0000(1;2200)
Yayında kalma süresi (ay)	2903	12.00(1;108)
Yükleyicinin abone sayısı	12813000	292250(1890;621000)
Video uzunluğu (dakika)	521,37	3,49 (0,34;36,06)

Bu videoların yükleyicilerine göre içerik ve içerik güvenilirlik düzeyleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Profesyonel olan ve olmayan yükleyicilerin yüklemiş oldukları video

içerikleri arasında anlamlı bir fark yokken, profesyonel olanların içerik kalitesi daha yüksek videolar yüklemiş oldukları tespit edilmiştir (P<0,001).

Tablo 2. Yükleyicilerine göre videoların konu içerikleri ve DISCERN skorları(n=100)

		Profesyonel olmayan n (%)	Profesyonel n (%)	P değeri
VIDEO İÇERİĞİ	Tanı	3(9,4)	29(90,6)	0,850
	Tedavi	8(15,1)	45(84,9)	
	Tanı+ tedavi	2(13,3)	12(86,7)	
DISCERN	Zayıf	10(71,4)	4(28,6)	P<0,001
	Orta	2(20,0)	8(80,0)	
	Yüksek	1(1,3)	75(98,7)	

Video uzunluğu bakımından videoların içerik kalitelerinin medyan değerlerinin birbirinden farklı olduğu bulundu ($p<0,015$). Post-Hoc çoklu karşılaştırma analizlerde bu farkın zayıf ve yüksek DISCERN skorlu videolardan kaynaklanmakta olduğu tespit edildi ($p=0,004$). İzlenme sayıları bakımından videoların içerik kaliteleri medyanları birbirinden farklıydı ($p<0,015$). Post-Hoc çoklu karşılaştırma analizlerinde bu farkın yüksek DISCERN skorlu videolardan kaynaklandığı tespit edildi

($p=0,004$) Beğeni sayıları bakımından videoların içerik kaliteleri medyanları birbirinden farklıdır ($p<0,003$). Bu farkın yüksek DISCERN skorlu videolardan kaynaklandığı Post-Hoc çoklu karşılaştırma analizlerinde tespit edildi ($p=0,001$). Süreleri düşük olan (3,29 (1,46; 5,44)) videoların daha yüksek içerik kalitesine sahip olduğu görülmektedir. Tablo 3' de videoların DISCERN skorları ve video karakteristikleri arasındaki ilişkiler özetlenmiştir.

Tablo 3. Videoların DISCERN skorları ve video karakteristikleri

	DISCERN			P	POST-HOC		
	Zayıf	Orta	Çok İyi		Çoklu Karşılaştırma		
	(Median (Q1;Q3))	(Median (Q1;Q3))	(Median (Q1;Q3))		Zayıf vs Orta	Zayıf vs Çok İyi	Orta vs Çok İyi
Abone Sayısı	97050 (11810; 146750)	54700 (15175; 113000)	27650 (20850; 267000)	0,942	-	-	-
Video uzunluğu (Dakika)	7,47 (3,44; 10,65)	3,96 (2,09; 8,66)	3,29 (1,46; 5,44)	0,015	0,191	0,004	0,388
Yayımda kalma süresi (Ay)	24,00(9,75;30,00)	18,00(1,00;33,00)	12,00(5,00;48,00)	0,783	-	-	-
İzlenme Sayısı	185000(60000;505750)	67550(18525;287250)	21000(5375;159750)	0,033	0,376	0,012	0,281
Beğeni Sayısı	1500,000(519,0000;3825,0000)	399,0000(33,2500;1750,0000)	177,000(42,2500;533,2500)	0,003	0,091	0,001	0,378

Videoların aylık ortalama beğeni ortanca değeri 15,9375(2,4329;91,8750) ve ortalama aylık izlenme ortanca değeri 2512,5000(500,0000;15228,0833) idi. Videoların aylık ortalama beğeni ve izlenme sayıları ile içerik güvenilirlik düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldığında; videoların

içerik güvenilirlik düzeyleri ile ortalama aylık beğenileri arasında ($p=0,024$) ve ortalama aylık izlenme oranları arasında ($p=0,029$) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu görülmüştür. Post-Hoc analizlerde bu farklılıkların içerik güvenilirlik düzeyi düşük ve yüksek olan videolardan kaynaklanmış olduğu görülmüştür (Tablo 4).

Tablo 4. Videoların ortalama aylık beğeni ve izlenme oranları ve DISCERN skorları

	Zayıf (Median (Q1;Q3))	Discern Skorları		P	POST-HOC Çoklu Karşılaştırm Multiple Comparisons		
		Orta (Median (Q1;Q3))	Çok İyi (Median (Q1;Q3))		Zayıf vs Orta	Zayıf vs Çok iyi	Orta vs Çok iyi
Ortalama Aylık Beğeni	70,83 (21,63; 506,25)	62,63 (0,62; 677,75)	12,32 (1,88; 55,00)	0,024	0,394	0,009	0,231
Ortalama Aylık İzlenme	11270,83 (2500; 38291,67)	9500,00 (1455,21;53775,00)	1810,42 (470,83; 9453,12)	0,029	0,770	0,021	0,103

Videoların karakteristikleri ile kullanıcı metrikleri arasındaki korelasyonlara bakıldığında abone sayısı ile video uzunluğu arasında pozitif ($r=0,20$ $p=0,046$), video uzunluğu ile yayında kalma süresi arasında negatif ($r=-0,37$ $p<0,001$), video uzunluğu ile izlenme sayısı arasında pozitif ($r=0,217$

$p=0,030$) ve video uzunluğu ile video beğeni sayıları arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu saptanmıştır ($r=0,581$ $p<0,001$). Videoların karakteristik ve metrikleri arasındaki korelasyonlar Tablo 5’de özetlenmiştir.

Tablo 5. Video metrik ve karakteristiklerinin korelasyonları.

			Abone sayısı	Süre dk.	Yayında kalma ay	İzlenme sayısı	Beğeni sayısı
Spearman’s rho	Abone sayısı	Correlation Coefficient	1,000	,200	,152	,067	,173
		Sig (2-tailed)	-	,046	,130	,505	,085
		N	100	100	100	100	100
	Süre dk.	Correlation Coefficient	,200	1000	,370**	,217*	,581**
		Sig (2-tailed)	,046	-	,000	,030	,000
		N	100	100	100	100	100
	Yayında kalma ay	Correlation Coefficient	,152	,370**	1000	,240*	,034
		Sig (2-tailed)	,130	,000	-	,016	,734
		N	100	100	100	100	100
	İzlenme sayısı	Correlation Coefficient	,067	,217*	,240*	1,000	,680**
		Sig (2-tailed)	,505	,030	,016	-	,000
		N	100	100	100	100	100
	Beğeni sayısı	Correlation Coefficient	,173	,581**	,034	,680**	1,000
		Sig (2-tailed)	,085	,000	,734	,000	-
		N	100	100	100	100	100

*Correlation is significant at the 0,05 level (2-tailed)

** Correlation is significant at the 0,01 level (2-tailed)

4. Tartışma

Sosyal medya ve internet tüm dünyada yaygın olarak kullanılan bir iletişim ve bilgi kaynağı haline gelmiştir. Her gün, dünyada milyonlarca You Tube kullanıcısı binlerce video paylaşır veya paylaşılanları izleyerek iletişim kurar hale gelmiştir [16]. Türkiye’de de bu

platform sağlık alanında bilgi paylaşmak veya bilgi almak isteyen kullanıcılar tarafından yaygın olarak kullanılan bir platformdur [11]. Bugüne kadar farklı sağlık alanlarında platforma yüklenmiş videoları içerik kalitesi yönünden değerlendiren çalışmalarda genel olarak

videoların düşük kalitede olduğu ve buna rağmen yüksek düzeylerde izleyici ve beğeni sayısına ulaştığı bildirilmiştir (17-21). PE ile ilgili İngilizce videoların içerik kalitelerini değerlendiren çalışma sayısı ise sınırlı sayıdadır. (22, 23). Bilgilerimize göre PE ile ilgili Türkçe videoların içerik kalitesini değerlendiren çalışma ise literatürde yoktur.

Çalışma bulgularımız videoların büyük çoğunluğunun sağlık profesyonelleri tarafından yüklenmiş olduğunu ve bu videoların içerik güvenlik kaliteleri açısından yükleyicisi sağlık profesyoneli olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (P<0,001). İçerik güvenilirlik kalitesi zayıf olan videoların %71,4'nün sağlık profesyoneli olmayan yükleyicilerden geldiği belirlendi. Dr.Gül ve arkadaşlarının (22) PE tedavisi ile ilgili İngilizce You Tube videoları inceledikleri çalışmalarında (n=132), 93 videoyu (% 70) içerik olarak güvenilir bulurken, 39 videoyu (%30) güvenilir bulmadıklarını bildirdiler. Güvenilir içerik taşımayan videoların %41'nin profesyonel olmayan kişiler tarafından yüklenmiş olduğunu rapor ettiler. Dr. Kaynak ve arkadaşlarının İngilizce olarak yüklenmiş videoların içerik kalitesini araştırdıkları (23) çalışmalarında ise (n=155) videoların %57,4'nün (n=89) zayıf bilgi içerikli olduğu bildirilmiştir. Sağlık profesyonellerinin yüklemiş olduğu videoların daha doğru bilgi içeriğine sahip olduğunu rapor ettiler. Bu çalışmalarda bulguları bizim çalışmamızdaki sonuçlar ile birlikte yorumladığımızda, PE ile ilgili You Tube videolarını izleyerek bilgi almak isteyen kullanıcıların, içeriği güvenilir bilgiye ulaşmaları için yükleyicilerinin sağlık profesyonelleri olan videoları tercih etmeleri daha uygun olabilir. Sağlık profesyonellerinin daha çok içerik

güvenirlik kalitesi yüksek videoları platforma yüklemeleri bu konuda bilgi ve destek arayan kişileri güvenilir olmayan video içeriklerinden koruyabilir. You tube gibi sosyal medya platformları yapılan paylaşımların içerik kalitesini denetlememektedirler. Bize göre androloji dernekleri, üroloji dernekleri gibi sağlık otoritelerinin kendi web sayfalarında en az You Tube platformundaki videolar kadar kolay ulaşılabilir ve anlaşılabilir videolar yüklemeleri bu kişilerin doğru şekilde bilgilenmesini sağlayarak daha doğru tercihler yapmasını sağlayabilir.

Çalışmamızda uzun video uzunluğuna sahip videoların içerik güvenilirlik kalitesinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Özellikle konu hakkındaki uzman kişilerin konuya hâkim oldukları için doğru ve kısa bir şekilde aktarmalarından kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz. Gül ve arkadaşlarının çalışmalarında (22) ise videoların içerik güvenilirlik kalitesi ile video uzunlukları arasında bir ilişki olmadığı rapor edilmiştir. İçerik güvenilirlik kalitesi yüksek videoların da daha çok izlendiği ve beğenildiği görülmüştür. Yakın zamanda yapılmış son iki çalışmada ise (22,23) içerik güvenilirlik kalitesinin izlenme ve beğeni oranlarını değiştirmediği rapor edilmiştir. Türk kullanıcıların yüksek içerikli videoları daha çok izlemesi ve beğenmesi hastaların güncel bilimsel bilgilere uygun olarak tanı ve tedavi almaları açısından değerlidir. Özellikle edinilmiş tip PE'de hastaların ciddi uyku ve psikolojik problemler yaşaması nedeniyle (24) doğru tanı ve tedavi içeren bu videoların varlığı önemlidir.

Araştırmamızda video uzunluğu ile izlenme ve beğeni sayıları arasında pozitif bir korelasyon olduğu

görülmüştür. Dolayısıyla platforma video yükleyen kişilerin çok kısa uzunluktaki videolardan kaçınması izlenme ve beğenilme sayılarını arttırmalarına katkı sağlayabilir.

Bu çalışmada videolar içerik güvenilirliği açısından değerlendirilirken validiye bir değerlendirme sistemi olan DISCERN skorlaması kullanılmış olması, istatistiksel olarak anlamlı çıkarımlar yapmak için yeterli sayıda video alınmış olması çalışmayı kuvvetli kılmaktadır. Bununla birlikte bu platformdaki videolar anlık bir kesiti ifade etmesi, göreceli de olsa içerik değerlendirmelerinin tam olarak objektif olamaması, coğrafik değişiklikler

göstermesi, değerlendirmelerin daha objektif olması için ilave olarak JAMA ve Global Quality Scoring gibi kullanılmaması, çalışmanın sonuçlarının güvenilirliğini kısıtlamaktadır.

5. Sonuçlar

PE ile ilgili Türkçe You Tube videolarının büyük bir kısmı Sağlık profesyonellerince yüklenmiş, içerik güvenilirlik kalitesi genel olarak yüksek videolardır. Kullanıcılar çoğunlukla içerik güvenilirlik kalitesi yüksek ve uzun videoları daha çok izlemekte ve beğenmektedir.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. 2013, Arlington, VA [access date: 1 June 2013].
2. Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD, et al. An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE). Sex Med 2014;2:60-90.
3. Wiggins, A., et al. The Penile Sensitivity Ratio: A Novel Application of Biothesiometry to Assess Changes in Penile Sensitivity. J Sex Med, 2019. 16: 447.
4. Khan, H.L., et al. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotypes and trinucleotide repeats of androgen receptor exert a combinatorial effect on hormonal milieu in patients with lifelong premature ejaculation. Andrology, 2018. 6: 916.
5. Gao, J., et al. The impact of intravaginal ejaculatory latency time and erectile function on anxiety and depression in the four types of premature ejaculation: a large cross-sectional study in a Chinese population. J Sex Med, 2014. 11: 521.
6. Sharlip, I. Diagnosis and treatment of premature ejaculation: the physician's perspective. J Sex Med, 2005. 2 Suppl 2: 103.
7. Laumann, E.O., et al. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. Int J Impot Res, 2005. 17: 39.
8. Porst, H., et al. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking. Eur Urol, 2007. 51: 816.
9. Solursh, D.S., et al. The human sexuality education of physicians in North American medical schools. Int J Impot Res, 2003. 15 Suppl 5: S41
10. Warren C. 30 facts & statistics on social media and healthcare. ReferralMD 2018. Available at <https://getreferralmd.com/2017/01/30-facts-statistics-on-social-media-and-healthcare/>.
11. We are Social Report. Available at: <https://wearesocial.com/uk/blog/2023/01/digital-2023/>. Reached: 04.06.2023.
12. Ayrancı F, Buyuk SK, Kahveci K. Are YouTube™ videos a reliable source of information about genioplasty?. J Stomatol Oral Maxillofac Surg 2021;122:39-42. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2020.04.009>
13. Hassona Y, Taimeh D, Marahleh A, Scully C. YouTube as a source of information on mouth (oral) cancer. Oral Dis 2016;22:202-208.
14. Fode M, Nolsøe AB, Jacobsen FM, et al. Quality of information in YouTube videos on erectile dysfunction. Sex Med 2020;8:408-413.
15. Charnock D, Shepperd S, Needham G, Gann R. DISCERN: an instrument for judging the quality of written consumer health information on treatment choices. J Epidemiol Community Health 1999;53:105-111.
16. Press - YouTube. Non-commercial use of YouTube videos in the press. Available at: <https://www.youtube.com/intl/en-GB/yt/about/press/>. 2019.
17. Tanwar R, Khattar N, Sood R, et al. Benign prostatic hyperplasia related content on YouTube: Unregulated and concerning. Recent Prog Med 2015;106:337-341.
18. ReFaey K, Tripathi S, Yoon JW, et al. The reliability of YouTube videos in patients education for

- glioblastoma treatment. J Clin Neurosci 2018;55:1-4.
19. Pant S, Deshmukh A, Murugiah K, et al. Assessing the credibility of the "YouTube approach" to health information on acute myocardial infarction. Clin Cardiol 2012;35:281-285.
 20. Nour MM, Nour MH, Tsatalou OM, et al. Schizophrenia on YouTube. Psychiatr Serv 2017;68:70-74.
 21. Balakrishnan J, Griffiths MD. Social media addiction: What is the role of content in YouTube? J Behav Addict 2017; 6:364-377.
 22. Gul M, Diri MA. YouTube as a Source of Information About Premature Ejaculation Treatment. J Sex Med. 2019;16(11):1734-1740.
 23. Kaynak Y, Kaya C, Aykaç A. YouTube as a source of premature ejaculation. Rev Int Androl. 2020;18(2):63-67.
 24. Demirci A, Hızlı F, Hamurcu HD, Başar H. "Erectile dysfunction, anxiety, perceived stress, and insomnia are more common among acquired premature ejaculation patients compared to other premature ejaculation syndromes." Andrology vol. 11,3 2023: 425-432.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: The data collected and analyzed for this study were obtained from the videos that individuals voluntarily took and uploaded to the social media. Therefore, this study is not within the scope of any of the following studies that require ethics committee approval.

Onam: Yazar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Yazar Katkı Oranları: Makalenin Konusu: YK. Makalenin Kurgusu: YK. Konsept: YK. Veri Toplama: FNÖM, YK. Analiz: YK. Literatür Taraması: YK. Yazma: YK. Nihai Sonuç: YK.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Doç.Dr. Cengiz Bal'a çalışmanın istatistiksel analizleri için teşekkür ederim.

Research Article / Araştırma Makalesi

The Frequency of Infantile Dermatologic Diseases and Treatments: An Analysis in Private Hospital and Clinics

İnfanil Dermatolojik Hastalık ve Tedavilerin Sıklığı: Özel Hastane ve Özel Klinik Analizi

¹Hatice Gamze Demirdağ, ²Elif Demirci Saadet, ³Esin Barak

¹Acıbadem Ankara Hospital, Department of Dermatology, Ankara, Türkiye

²Atılım University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Medicana International Ankara Hospital, Ankara, Türkiye

³Private Practice, Esin Barak Dermatology Clinic, Ankara, Türkiye

Abstract: The aim of this study was to determine the prevalence and distribution of dermatologic diseases and treatments in pediatric patients between the ages of 0-2 and the relation between skin diseases and age, gender and application year in private healthcare providers. The study was retrospectively analysed and conducted at dermatology department in a private hospital and private dermatology clinics. A total of 482 patients aged 0-2 years of outpatient admissions from January 1, 2015, to December 1, 2022 were included in the study. The most common diseases group were eczemas (53.6%), nevus and benign skin tumors (8.3%), viral diseases (6%), pigmentation disorders (5.7%), and parasitic infections (4%). The dermatitis group was statistically significantly higher in 0-1 age group than 1-2 age. Atopic dermatitis was the most common diagnosis. The viral infections, parasitic infections, nail diseases, and dermatoses due to physical factors were higher in 1-2 age group ($p<0.05$). Benign skin tumors were commonly observed in girls and 0-1 age group ($p<0.05$). The topical treatment were usually prescribed to the patients. Systemic treatment was commonly prescribed in 1-2 age ($p=0.007$) and follow-up decision was usually given to girls than boys ($p=0.001$). Viral and bacterial infections were observed in higher rates after coronavirus disease 2019 pandemic ($p<0.05$). New studies in specific pediatric age groups will help to better understand the frequency of dermatological diseases and treatments and also studies conducted at different levels of health care may contribute better to develop health care policies, designing preventive health services and education programmes.

Keywords: Epidemiology, Skin diseases, Dermatologic treatment, Infantile dermatoses, Pediatric dermatology

Özet: Çalışmanın amacı, özel sağlık kuruluşlarına başvuran, 0-2 yaş arası pediatrik hastalarda dermatolojik hastalık ve tedavi prevalansını saptamak ve bu dağılımların yaş, cinsiyet ve başvuru yılı ile ilişkisini belirlemektir. 1 Ocak 2015-1 Aralık 2022 tarihleri arasında özel hastane ve özel dermatoloji kliniklerine başvuran olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Yaşları 0-2 arası olan toplam 482 hasta çalışmaya dahil edildi. En sık görülen hastalık grupları sırasıyla egzemalar (%53,6), nevüs ve iyi huylu deri tümörleri (%8,3), viral hastalıklar (%6), pigmentasyon bozuklukları (%5,7) ve paraziter enfeksiyonlar (%4) idi. Dermatit grubu 0-1 yaş grubunda, 1-2 yaşa göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. En sık izlenen tanı atopik dermatitti. Fiziksel etkenlere bağlı viral enfeksiyonlar, paraziter enfeksiyonlar, tırnak hastalıkları ve dermatozlar 1-2 yaş grubunda daha fazlaydı ($p<0.05$). Benign deri tümörleri kızlarda ve 0-1 yaş grubunda daha sık görüldü ($p<0.05$). En sık uygulanan tedavi topikal tedaviydi. Sistemik tedavi en sık 1-2 yaş grubuna verilirken ($p=0,007$), takip kararı daha çok kız hastalarda tercih edilmişti ($p=0,001$). Koronavirüs hastalığı 2019 pandemisi sonrası viral ve bakteriyel enfeksiyonlar daha yüksek oranlarda gözlemlendi ($p<0,05$). Çocuklarda deri hastalıkları sık görülmekte ve çocukluk dönemlerine göre farklı seyretmektedir. Spesifik pediatrik yaş gruplarında yapılacak yeni çalışmalar, dermatolojik hastalıkların ve tedavilerin sıklığının daha iyi anlaşılmasına yardımcı olabilir. Sağlık hizmetlerinin farklı basamaklarından elde edilen veriler, sağlık politikalarının geliştirilmesine, koruyucu sağlık hizmetlerinin ve eğitimlerin tasarlanmasına katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Epidemiyoloji, Deri hastalıkları, Dermatolojik tedaviler, İnfanil dermatozlar, Pediatrik dermatoloji

ORCID ID of the authors: HGD. [0000-0001-9484-2054](https://orcid.org/0000-0001-9484-2054), EDS. [0000-0001-7449-7951](https://orcid.org/0000-0001-7449-7951), EB. [0009-0006-6540-9159](https://orcid.org/0009-0006-6540-9159)

Received 15.06.2023

Accepted 04.09.2023

Online published 06.09.2023

Correspondence: Hatice Gamze DEMİRDAĞ- Acıbadem Ankara Hospital, Department of Dermatology, Ankara, Türkiye

e-mail: demirdaggamze@gmail.com

1. Introduction

Childhood is a different stage from adulthood physiologically and psychosocially. Even during childhood, the periods differ from each other and have characteristic findings. The physiologic functions of the skin and skin diseases in children are also different from adults and show differences depending on age (1-5). Infancy is a period in which children's growth and development are the fastest. The skin of infants is usually smoother and softer than adults. In infants, the stratum corneum is thinner, lipid production and skin hydration are at lesser rates, and infants have a more permeable skin barrier. The skin in infants may be more sensitive to irritation and inflammation because of these developmental differences (6). For the correct diagnosis and treatment of these diseases, it is essential to understand the age-specific clinical features and treatment principles of skin diseases. Therefore, it is important to acquire basic information about common dermatoses and their differential diagnoses.

Pediatric dermatology has been gaining importance and showing various advances all over the world in recent years (7-10). The field of pediatric dermatology, which is not yet an official sub-branch of dermatology in our country, is one of the areas of interest for many dermatologists. Although the prevalence studies of childhood skin diseases in our country are not sufficient, they have been conducted mostly in public and university hospitals. No prevalence studies were found in private hospitals and clinics. Epidemiologic studies conducted with large time intervals and large series in centers at different levels in the provision of health services are important in terms of knowing the frequency of pediatric dermatologic diseases and taking preventive measures.

This study aimed to determine the prevalence and distribution of skin diseases and dermatologic treatments in patients aged 0-2 years and to compare skin diseases in terms of age, sex, and presentation year in private healthcare providers.

2. Materials and Methods

The study was conducted at the one private hospital and two private dermatology clinics. The data of patients aged 0-2 years from outpatient admissions from January 1st, 2015, to December 1st, 2022, were analyzed, retrospectively.

Although the infancy period includes the 0-1 years age group, the 0-2 years period was used in order to compare the data used in epidemiologic studies in the field of pediatric dermatology. The data of 3863 pediatric patients (age, sex, dermatologic diagnosis, treatments, and presentation year) were researched retrospectively for the study and 482 patients aged 0-2 years were included. A total of 47 dermatologic diseases were diagnosed and they were categorized into 20 groups according to their related main topic to simplify the data (11). The treatments given were grouped as topical, systemic, consultation (referring to another clinic), dermatologic intervention (extirpation), and follow-up. The prevalence of skin diseases and treatment choices and their distribution by age, sex, and presentation year were investigated.

Evaluations were made on the total number of diagnoses and treatments to avoid data loss because some patients had more than one diagnosis and treatment; 12.6% of the patients had a dual or triple diagnosis and 8.3% also had multiple treatments. All dermatologic diagnoses were recorded and follow-up visits for the same condition were not included.

Diagnoses were made based on clinical findings, disease-specific diagnostic criteria, Wood's light examination, dermatoscopic examination if any, microscopic findings for fungal and parasitic infections, and by performing skin biopsy when necessary.

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows version 20.0 statistics package. Descriptive statistics are presented as numbers and percentages for categorical variables, and as mean \pm standard deviation and minimum-maximum values for numerical variables. The analyses of categorical variables were performed using the Chi-

square test. The resulting p-values less than 0.05 were considered statistically significant.

3. Results

A total of 482 patients were included in the study, 257 (53.3%) were girls and 225 (46.7%) were boys. The mean age was 12.42 ± 7.16 (minimum 0.03- maximum 24) months. Two hundred sixty (53.9%) patients were in the 0-1 years age group and 222 (46.1%) were 1-2 years age group. The most common disease groups were eczemas (53.6%), nevus and benign skin tumors (8.3%), viral diseases (6%), pigmentation disorders (5.7%), and parasitic infections (4%). The classification of all diagnoses is shown in Table 1.

According to the dermatologic treatments, 522 treatments were applied to the 482 patients. The most common treatment types were topical treatments (77.8%), follow-up (14.6%), systemic treatments (6.3%), consultation (1%), and extirpation (0.4%), respectively (Table 2).

Topical treatment was usually prescribed to the patients. The most common diagnoses and

Table 1. Dermatologic diseases and frequencies (some patients had more than one diagnosis during the same admission).

Dermatologic diseases	n	%		n	%
Dermatitis	293	53.8	Bacterial infections	15	2.8
Atopic dermatitis	192	35.2	Pyodermi	8	1.5
Diaper dermatitis	49	9.0	Impetigo	7	1.3
Seborrheic dermatitis	23	4.2	Acne and related disease	14	2.6
Other dermatitis	19	3.5	Acne	7	1.3
Irritant contact dermatitis	7	1.3	Perioral dermatitis	7	1.3
Allergic contact dermatitis	3	0.6	Keratin disorders	11	2.1
Benign skin tumors	45	8.3	Keratosis pilaris	9	1.7
Nevus	27	5.0	Ichthyosis vulgaris	2	0.4
Hemangioma	9	1.7	Sweat gland diseases	11	2.0
Xanthogranuloma	4	0.7	Miliaria	11	2.0
Others	5	0.9	Mastocytosis	8	1.5
Viral infections	32	6.0	Dermatoses due to physical factors	8	1.5
Molluscum contagiosum	20	3.7	Burns	4	0.7
Herpes infections	6	1.1	Scar	4	0.7
Hand-foot-mouth disease	2	0.4	Neonatal skin disorders	4	0.8
Viral eruption	2	0.4	Cephalic pustulosis	3	0.6
Verruca vulgaris	1	0.2	Erythema toxicum	1	0.2
Varicella	1	0.2	Oral mucosa disorders	3	0.6
Pigmentation disorders	31	5.7	Urticaria	3	0.6
Hypopigmentation	25	4.6	Fungal infections	2	0.4
Hyperpigmentation	6	1.1	Tinea corporis	1	0.2
Parasitic infections	22	4.0	Tinea capitis	1	0.2
Insect bite	16	2.9	Inflammatuar dermatosis	2	0.4
Scabies	4	0.7	Psoriasis vulgaris	1	0.2
Pediculosis capitis	2	0.4	Lichen striatus	1	0.2
Nail Diseases	21	3.9	Hair diseases	1	0.2
Nail dystrophia	18	3.3	Alopecia areara	1	0.2

treatment types according to age groups are shown in Table 3.

Dermatitis was statistically significantly more frequent in the 0-1 years age group than in the 1-2 years age group (p<0.001). Atopic dermatitis was the most common diagnosis in both the 0-1 and 1-2 years age groups. Viral infections, parasitic infections, nail diseases, and dermatoses due to physical factors were more common in the 1-2 years age group (p<0.05). Benign skin tumors were commonly observed in girls and the 0-1 age group (p<0.05) (Table 4).

Systemic treatment was commonly prescribed in the 1-2 years age group (p=0.007) and the decision for follow-up was more commonly made for girls than boys (p=0.001) (Table 5).

Three-quarters of the patients (75.7%, n=365) were admitted to the clinic before the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic (2015-2019) and 24.3% (117) were admitted during/after the pandemic (2020-2022). Viral and bacterial infections were observed at higher rates after the pandemic (p<0.05). (Table 6).

Ingrown toenails	3	0.6	Uncertain diagnosis	1	0.2
Xerosis	18	3.3	Total number	545	100

Table 2. Dermatologic treatments and frequencies (more than one treatment type was given in some patients' admissions).

Treatment types	n	%
Topical	406	77.8
Follow-up	76	14.6
Systemic	33	6.3
Consultation	5	1.0
Extirpation	2	0.4
Total number	522	100

Table 3. Distribution of common diagnoses and treatments by age groups

Diagnosis	Diagnosis	Diagnosis
	0-1 years age group (n=293)	1-2 years age group (n=252)
1.	Atopic dermatitis (n=124, 42.3%)	Atopic dermatitis (n=68, 26.7%)
2.	Diaper dermatitis (n=25, 8.5%)	Diaper dermatitis (n=24, 9.5%)
3.	Nevus (n=18, 6.1%)	Nail dystrophia (n=17, 6.7%)
4.	Seborrheic dermatitis (n=17, 5.8%)	Molluscum contagiosum (n=16, 6.3%)
5.	Hypopigmentation disorders (n=15, 5.1%)	Insect bite (n=13, 5.2%)

Treatment	Treatment types	Treatment types
	0-1 years age group (n=277)	1-2 years age group (n=245)
1.	Topical (n=217, 78.3%)	Topical (n=189, 77.1%)
2.	Follow-up (n=45, 16.2%)	Follow-up (n=31, 12.7%)
3.	Systemic (n=10, 3.6%)	Systemic (n=23, 9.4%)
4.	Consultation (n=3, 1.1%)	Consultation (n=2, 0.8%)
5.	Extirpation (n=2, 0.7%)	Extirpation (n=0, 0%)

Table 4. Distribution of disease groups by age and sex

	Diagnosis 0-1 years age group	Diagnosis 1-2 years age group	P-value	Girls	Boys	P- value
Acne and related diseases	4 (1.4)	10 (4.0)	0.055	5 (1.7)	9 (3.5)	0.189
Dermatitis	181 (61.8)	112 (44.4)	<0.001	150 (51.9)	143 (55.9)	0.355
Viral infections	8 (2.7)	24 (9.5)	0.001	19 (6.6)	13 (5.1)	0.458
Inflammatory dermatoses	0 (0)	2 (0.8)	0.213	2 (0.7)	0 (0)	0.501
Hair diseases	1 (0.3)	0 (0)	0.999	1 (0.3)	0 (0)	0.999
Oral mucosa disorders	1 (0.3)	2 (0.8)	0.598	0 (0)	3 (1.2)	0.103
Benign skin tumors	32 (10.9)	13 (5.2)	0.015	31 (10.7)	14 (5.5)	0.026
Dermatoses due to physical factors	1 (0.3)	7 (2.8)	0.027	4 (1.4)	4 (1.6)	0.999
Mastocytosis	5 (1.7)	3 (1.2)	0.731	4 (1.4)	4 (1.6)	0.999
Fungal infections	0 (0)	2 (0.8)	0.213	1 (0.3)	1 (0.4)	0.999
Bacterial infections	9 (3.1)	6 (2.4)	0.623	7 (2.4)	8 (3.1)	0.617
Parasitic infections	5 (1.7)	17 (6.7)	0.003	13 (4.5)	9 (3.5)	0.561
Keratin disorders	5 (1.7)	6 (2.4)	0.577	7 (2.4)	4 (1.6)	0.476
Sweat gland diseases	6 (2.0)	5 (2.0)	0.958	6 (2.1)	5 (2.0)	0.919
Pigmentation disorders	18 (6.1)	13 (5.2)	0.621	18 (6.2)	13 (5.1)	0.563
Nail diseases	2 (0.7)	19 (7.5)	<0.001	11 (3.8)	10 (3.9)	0.952
Xerosis	9 (3.1)	9 (3.6)	0.745	6 (2.1)	12 (4.7)	0.089
Urticaria	1 (0.3)	2 (0.8)	0.598	1 (0.3)	2 (0.8)	0.603
Neonatal skin disorders	4 (1.4)	0 (0)	0.128	2 (0.7)	2 (0.8)	0.999
Uncertain diagnosis	1 (0.3)	0 (0)	0.999	1 (0.3)	0 (0)	0.999
Total number	293 (100)	252 (100)		289 (100)	256 (100)	

Table 5. The distribution of treatment types according to age and sex

	0-1 years n (%)	1-2 years n (%)	P-value	Girls n (%)	Boys n (%)	P-value
Topical	217 (78.3)	189 (77.1)	0.743	205 (74.8)	201 (81.0)	0.087
Systemic	10 (3.6)	23 (9.4)	0.007	12 (4.4)	21 (8.5)	0.055
Follow-up	45 (16.2)	31 (12.7)	0.245	53 (19.3)	23 (9.3)	0.001
Consultation	3 (1.1)	2 (0.8)	0.999	3 (1.1)	2 (0.8)	0.999
Extirpation	2 (0.7)	0 (0)	0.501	1 (0.4)	1 (0.4)	0.999
Total number	277 (100)	245 (100)		274 (100)	248 (100)	

Table 6. The comparison of disease groups before and after the pandemic

	Before the Pandemic (n=413)	After the Pandemic (n=132)	P value
Acne and related disorders	12 (2.9%)	2 (1.5%)	0.535
Dermatitis	229 (55.4%)	64 (48.5%)	0.162
Viral infections	17 (4.1%)	15 (11.4%)	0.002
Inflammatory dermatoses	2 (0.5%)	0 (0%)	0.999
Hair diseases	1 (0.2%)	0 (0%)	0.999
Oral mucosa disorders	3 (0.7%)	0 (0%)	0.999
Benign skin tumors	39 (9.4%)	6 (4.5%)	0.075
Dermatoses due to physical factors	5 (1.2%)	3 (2.3%)	0.408

Mastocytosis	5 (1.2%)	3 (2.3%)	0.408
Fungal infections	0 (0%)	2 (1.5%)	0.058
Bacterial infections	7 (1.7%)	8 (6.1%)	0.013
Parasitic infections	15 (3.6%)	7 (5.3%)	0.396
Keratin disorders	9 (2.2%)	2 (1.5%)	0.999
Sweat gland diseases	11 (2.7%)	0 (0%)	0.074
Pigmentation disorders	22 (5.3%)	9 (6.8%)	0.520
Nail diseases	19 (4.6%)	2 (1.5%)	0.109
Xerosis	11 (2.7%)	7 (5.3%)	0.161
Urticaria	2 (0.5%)	1 (0.8%)	0.566
Neonatal skin disorders	3 (0.7%)	1 (0.8%)	0.999
Uncertain diagnosis	1 (0.2%)	0 (0%)	0.999

4. Discussion

Worldwide epidemiologic studies in the field of pediatric dermatology are limited. Geographic, environmental, and socioeconomic factors may alter the frequencies of diseases in the pediatric population (10). In many Western studies, atopic dermatitis was found to be the most common dermatosis, whereas infectious diseases were usually demonstrated in studies from developing countries as the most common diseases.

The frequency of dermatologic diseases was reviewed in infants and children aged 0-2 years in this study. Our study showed that dermatitis/eczema was the most common disease group in infants. This result is consistent with other epidemiologic studies (1,2,4,7,12,13). Dermatitis was statistically significantly more frequent in the 0-1 years age group than in the 1-2 years age group in this study. Among the dermatitis disease group, atopic dermatitis (AD) was the most common diagnosis in other studies (1,4,5,7,8). The onset of AD most commonly occurs between 3 and 6 months of age. Nearly 60% of children with AD present symptoms in the first 12 months (14). The severity and morbidity of the disease showed variance with age, sex, socioeconomic characteristics, geographic location, and ethnicity. Skin barrier impairments due to filaggrin mutation, changes in the environment, air pollution, food allergies, and diet are risk factors that cause and induce AD (15).

The prevalence of AD in children would have a higher prevalence as compared with adolescents and adults. The rate of AD in

infants (age 0-2 years) was 35.2% in the present study. AD was found as 42.3% in the 0-1 years age group, and 26.7% in the 1-2 years age group. From the point of view of the 0-2 years age group, the AD rate was found as 4.5% by Saçar et al., 50.7% by Tamer et al., and in the 0-1 years age group, 20.1% by Özçelik et al., 42.2% by Afsar et al., 50% by Nanda et al., 33.5% by Wenk and Itin, and 24.9% by Marrone et al. (2,4,5,9,16-18). According to studies from Türkiye including all age periods in childhood, the prevalence of AD was found as 4-18.5% (1-3,5,7,10,16,19). AD's prevalence decreased with increasing age (2). The prevalence of AD varies worldwide affecting 0.2% to 36% of the pediatric population (age <18 years) (14).

The frequency of AD has variable results even in studies from the same country. One of the reasons is the lack of methodologic standardization in terms of country, city, hospital, study time, and age of the study group. In addition, AD was categorized into different disease groups such as allergic diseases or eczemas/dermatitis groups. This may lead to different results in AD prevalence.

The other common dermatoses were diaper dermatitis and seborrheic dermatitis, similar to other findings (1,2,5,8,16,20). We found diaper dermatitis at a rate of 9% in the 0-2 years age group and 8.5% in the 0-1 years age group. A study showed that the most common disorder among infants (age 0-1 years) was diaper dermatitis at a rate of 31.3% (8). Diaper (napkin) dermatitis is an acute inflammatory irritant contact dermatitis of the

diaper region. It is one of the most common dermatologic diseases in infants. It is seen usually between 9-12 months. The prevalence of this disorder has been estimated to be between 7% and 35%. Ammonia, wetness, friction, inappropriate skin care, microorganisms, antibiotics, and nutritional defects play a role in diaper dermatitis. In the irritant type of the disease, it usually starts at the 3rd to 12th weeks and skin folds are not typically affected (21). Diaper dermatitis was the second most common disease among both the 0-1 and 1-2 years age groups in the present study. Seborrheic dermatitis was one of the predominant disease of infants. We found the seborrheic dermatitis fourth most common diagnosis in 0-1 years age group. It was seen in 4.2% of 0-2 aged patients. Akbaş et al. found it with a rate of 6.9%, and Nanda et al. found 9% in 0-2 age group (1,17). It seems to tend to decrease with age (1).

Benign skin tumors including nevus, hemangioma, xanthogranuloma, and others (8.3%) were the second most common disease in the 0-2 years age group. Nevus and hamartomas were seen at a higher rate in the infantile group than in the other groups in Can et al.'s study (7). By contrast, in Özçelik et al.'s study, melanocytic nevi were observed most commonly in the 12-16 years age group (2). In a study of children aged 6-14 years, congenital pigmented nevus was the most frequently observed skin condition (22). Benign skin tumors in our study were more commonly observed in girls and the 0-1 years age group than in boys and those aged 1-2 years.

In this study, atopic dermatitis, diaper dermatitis, nevus, seborrheic dermatitis, and hypopigmentation disorders were most frequently observed in the 0-1 years age group compared with the 1-2 years age group. In a study examining 1918 patients aged under 1 year, the five most common diseases were impetigo, atopic dermatitis, scabies, contact dermatitis, and tinea capitis, respectively (9).

Molluscum contagiosum constituting 62.5% of viral infections, insect bites constituting 72.7% of parasitic infections, and nail dystrophy constituting 85.7% of nail diseases

were the most common diseases between the ages of 1-2 years after atopic dermatitis and diaper dermatitis. These main disease groups and additionally dermatoses due to physical factors including burns and scars were more common in the 1-2 years age group than in the 0-1 years age group. These results may be an indication of how the infantile period changes as the child grows.

According to sex, only benign skin tumors were commonly found in girls. Sex made no difference in terms of other diagnoses. Akbaş et al. found that AD was more common in boys and impetigo was seen more frequently in girls aged 0-16 years (1). Infections were significantly more common in boys than in girls aged 0-16 years (12). Allergic diseases were detected more in girls and bacterial diseases more in boys aged 0-16 years (20). Pigmented nevi and eczema were more common in boys (18).

The most common treatment type was topical both in general and within the age groups. Out of 522 treatments, the rate of topical treatment was 77.8%. Follow-up was 14.6% among all treatment modalities in our study, and the rate of systemic treatment was 6.3%. In a study of patients aged 0-18 years conducted in a pediatric dermatology clinic in a children's hospital in Türkiye, local treatment (56%) was the mainstay in the treatment of skin diseases in children. Systemic treatment was 6.2% and local treatment + systemic treatment was 26.4%. Medical advice only was given to 8.9% of the patients (16). Kaçar et al. found that among the treatment modalities, topical treatments were given to 49.29% of patients, and systemic treatment to 32.41%. In 93 (4.69%) patients, no treatment was required (10). In the study by Wenk and Itin, children aged 0-16 years most often received either local (66%), systemic (18.6%), or no therapy (27.6%) (18).

In the present study, only extirpation (0.4%) was used as a treatment modality for dermatologic intervention. The rate of dermatologic interventions such as percutaneous abscess drainage, curettage, and medical dressings was reported as 2.9% in Afsar et al.'s study (16). In another study, less

frequent therapies included curettage (2%), cryotherapy (1.4%), surgery (1.2%), ultraviolet therapy (1.1%), and electrotherapy (0.3%) (18). Topical treatment may have been preferred more and interventional treatment less in our study because the age of patients was younger. Systemic treatment was commonly prescribed in the 1-2 years age group. Systemic treatments may have been avoided, especially for the 0-1 years age group. The decision for follow-up was mostly made for girls. This may be because benign skin tumors, the majority of which are nevi, are common in girls, and benign skin tumors generally require follow-up.

The COVID-19 pandemic affected hospital admissions in all countries as a result of the restrictions. The number and percentage of pediatric dermatologic admissions also decreased in clinic practice (23,24). In the present study, dermatitis was the most common disease group (48.5%), and viral and bacterial infections were observed at higher rates after the pandemic ($p<0.05$). Erdoğan et al. found that similar to pre-pandemic data, the most common diagnoses were eczema diseases for the 0-2 years age group (25). In a private university hospital's dermatology outpatient clinic in Istanbul, the most commonly diagnosed new-onset diseases in the pediatric age group (age 0-17 years) were acne, scabies, atopic dermatitis, other eczematous eruptions, and diaper dermatitis (23).

Contrast to our result, in studies including children and adults, cutaneous contagious viral infections were reduced significantly

during the COVID-19 era, specifically molluscum contagiosum and condyloma acuminata. Other forms of infections including bacterial and parasitic infections were also reduced (26). Kutlu-Metin reported at the beginning of the COVID-19 pandemic, the percentages of diseases such as dermatophytosis, warts, and molluscum contagiosum significantly decreased, whereas scabies increased logarithmically in the days following the COVID-19 pandemic (27). The frequency of parasitic infections did not change according to the pandemic in the current study but studies found that scabies increased compared with the same period of the previous year (27,28). During the COVID-19 pandemic, the possible preference of private hospitals and private practice for dermatologic examinations and avoiding crowded hospitals may have changed the prevalence of viral and bacterial infections before and after the pandemic.

In conclusion, this study evaluated the distribution and characteristics of skin diseases and treatments, with a focus on the 0-2 years age group, especially because this is a period of rapid growth and development. It reflects the epidemiology of infant skin diseases in private clinics and hospitals. To reduce the prevalence of skin diseases in children, more epidemiologic studies should be conducted in the field of pediatric dermatology, and educational programs and preventive measures should be planned. We think that our study will contribute to future broader-based epidemiologic studies throughout the country in both state, university, and private health institutions.

REFERENCES

1. Akbaş A, Kılınç F, Yakut Hİ, Metin A. Çocuklarda dermatolojik hastalıklar: 4025 hastanın prospektif analizi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2015;9(1):6-11.
2. Özçelik S, Kulaç İ, Yazıcı M, Öcal E. Distribution of childhood skin diseases according to age and gender, a single institution experience. Turk Pediatri Ars 2018;53(2):105-12.
3. Özyurt K, Çınar SL, Avcı A. Frequency of childhood dermatological diseases: An analysis of 8551 cases. J Turk Acad Dermatol 2016;10.
4. Saçar H, Saçar T. Prevalence of dermatosis during childhood. Turkderm 2010;44:132-7.
5. Tamer E, İlhan MN, Polat M, Lenk N, Alli N. Prevalence of skin diseases among pediatric patients in Turkey. J Dermatol 2008;35(7):413-8.
6. Kong F, Galzote C, Duan Y. Change in skin properties over the first 10 years of life: a cross-sectional study. Arch Dermatol Res 2017;309(8):653-58.
7. Can B, Kavala M, Türkoğlu Z, Zindancı İ, Südoğan S, Topaloğlu Demir F. İstanbul bölgesinde çocukluk çağında görülen deri

- hastalıklarının prevalansı. *Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 2011;45(1):10-13.
8. Al-Rubiay KK. Pediatric dermatology: A study of pattern of skin diseases among children attending Basrah Maternity and Children Hospital. *The Medical Journal of Basrah University* 2005;23(1):27-30.
 9. Marrone R, Vignally P, Rosso A, et al. Epidemiology of skin disorders in Ethiopian children and adolescents: an analysis of records from the Italian Dermatological Centre, Mekelle, Tigray, Ethiopia, 2005 to 2009. *Pediatr Dermatol* 2012;29(4):442-7.
 10. Kacar SD, Ozuguz P, Polat S, Manav V, Bukulmez A, Karaca S. Epidemiology of pediatric skin diseases in the mid-western Anatolian region of Turkey. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(5):421-7.
 11. Baykal C. *Dermatoloji Atlası*. Argos Yayıncılık;2004
 12. Gül U, Cakmak SK, Gönül M, Kiliç A, Bilgili S. Pediatric skin disorders encountered in a dermatology outpatient clinic in Turkey. *Pediatr Dermatol* 2008;25(2):277-8.
 13. Çölgeçen E, Küçük Ö, Göçmen A. Türkiye'nin iki farklı bölgesinde çocukluk çağında görülen deri hastalıklarının prevalansı: Retrospektif bir değerlendirme. *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2012;52(1):1-7.
 14. Eichenfield LF, Stripling S, Fung S, Cha A, O'Brien A, Schachner LA. Recent developments and advances in atopic dermatitis: A focus on epidemiology, pathophysiology, and treatment in the pediatric setting. *Paediatr Drugs* 2022;24(4):293-305.
 15. Hadi HA, Tarmizi AI, Khalid KA, Gajdacs M, Aslam A, Jamshed S. The Epidemiology and global burden of atopic dermatitis: A narrative review. *Life (Basel)* 2021;11(9):936.
 16. Afsar FS. Pediatric dermatology in practice: spectrum of skin diseases and approach to patients at a Turkish pediatric dermatology center. *Cutan Ocul Toxicol* 2011;30(2):138-46.
 17. Nanda A, Al-Hasawi F, Alsaleh QA. A prospective survey of pediatric dermatology clinic patients in Kuwait: an analysis of 10,000 cases. *Pediatr Dermatol* 1999;16(1):6-11.
 18. Wenk C, Itin PH. Epidemiology of pediatric dermatology and allergology in the region of Aargau, Switzerland. *Pediatr Dermatol* 2003;20(6):482-7.
 19. Serarslan G, Akçalı C, Özer C. Çocukluk çağında karşılaşılan deri hastalıkları. *Türk Aile Hek Derg* 2007;11(1):13-6.
 20. Oruk Ş, İltter N, Atahan ÇA, Gürer MA. Çocuklarda dermatolojik problemler. *T Klin J Dermatol* 2002;12:1-4.
 21. Tüzün Y, Wolf R, Bağlam S, Engin B. Diaper (napkin) dermatitis: A fold (intertriginous) dermatosis. *Clin Dermatol* 2015;33(4):477-82.
 22. Inanir I, Sahin MT, Gündüz K, Dinç G, Türel A, Oztürkcan S. Prevalence of skin conditions in primary school children in Turkey: differences based on socioeconomic factors. *Pediatr Dermatol* 2002;19(4):307-11.
 23. Altun E. The most common pediatric and adult dermatology patient complaints in a month of the COVID-19 pandemic in Turkey. *Dermatol Ther* 2020;33(6):e13972.
 24. Bögli J, Güsewell S, Strässle R, Kahlert CR, Albrich WC. Pediatric hospital admissions, case severity, and length of hospital stay during the first 18 months of the COVID-19 pandemic in a tertiary children's hospital in Switzerland. *Infection* 2022;5:1-8.
 25. Savas Erdogan S, Falay Gur T, Dogan B. Assessment of children and adolescent presenting to the dermatology outpatient clinic in Turkey during the coronavirus disease-2019 pandemic. *North Clin Istanbul* 2021;8(4):340-4.
 26. A Abdullah G. Pattern changes of cutaneous dermatoses among Iraqi women preceding and during the COVID-19 pandemic. *F1000Res* 2021;10:1165.
 27. Kutlu Ö, Metin A. Relative changes in the pattern of diseases presenting in dermatology outpatient clinic in the era of the COVID-19 pandemic. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14096.
 28. Coşansu NC, Yıldız M, Dikicier BS, Erkorkmaz Ü. The impact of COVID-19 pandemic on the diagnostic distribution in dermatology outpatient clinic *J Biotechnol and Strategic Health Res* 2022;6(1):34-40.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Ankara Medicana International Hospital Ethical Committee. (Decision no; 23/2022, Date: 14.10.2022).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Surgical and Medical Practices: HGD, EDS, EB. **Concept:** HGD, EDS. **Design:** HGD, EDS, EB. **Data Collection or Processing:** HGD, EDS, EB. **Analysis or Interpretation:** HGD, EDS. **Literature Search:** HGD. **Writing:** HGD, EDS, EB.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Research Article / Araştırma Makalesi

Evaluation of the Smoking Prevalence, Attitudes and Behaviors, and General Self-Efficacy of Undergraduate Dentistry Students

Diş Hekimliği Lisans Öğrencilerinin Sigara İçme Sıklığı, Tutum ve Davranışları ile Genel Öz-yeterliliklerinin Değerlendirilmesi

¹Merve Candan, ¹Alper Çamgöz, ²İmran Gökçen Yılmaz Karaman

¹Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Dentistry, Department of Pedodontics, Eskisehir, Türkiye

²Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Eskisehir, Türkiye

Abstract: Physicians play a crucial role in reducing tobacco use. Besides many studies have shown doctors have a high prevalence of smoking. Dentistry students receive varying levels of education about the negative effects of smoking and tobacco products on general health and the risks of causing systemic and oral diseases. The present study aims to assess the prevalence of smoking, attitudes toward smoking, knowledge on smoking addiction treatments, and general self-efficacy of dentistry students. Utilizing a digital platform, the questionnaire form was constructed. The survey instrument employed in the research comprises two distinct sections: 1.Global Health Professionals Student Survey (GHPSS), 2.General Self-Efficacy Scale. 260 dentistry students were included in the study. The prevalence of smoking was %24.7 for 3rd-grade, %30.0 for 4th grade, and %30.3 for 5th grade. The smoking status of 3rd, 4th, and 5th-grade dentistry students did not vary by educational level($p=0.320$). Self-efficacy levels do not differ significantly according to 'never smoked', 'still smoking', or 'quit smoking' status($F=0.317, p=0.729$). The majority of dentistry students participating in this study believe they have a responsibility to provide smoking cessation advice($n=228, %88,3$) and should receive specialized training on the topic($n=214, %82,9$). Attitudes toward smoking was related to general self-efficacy in some questions. In conclusion, the clinical education and self-efficacy levels of dentistry students had no effect on their smoking attitudes, according to the present study. Provisions should be made to increase dentistry students' limited knowledge of smoking cessation methods and treatments, and psychosocial support services should be provided to increase their self-efficacy during undergraduate education.

Keywords: Oral medicine, Dentistry, Dental Education, Dental students, Smoking, Tobacco use, Self-Efficacy

Özet: Hekimler tütün kullanımının azaltılmasında çok önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca birçok çalışma, doktorların sigara içme prevalansının yüksek olduğunu göstermiştir. Diş hekimliği öğrencileri, sigara ve tütün ürünlerinin genel sağlık üzerindeki olumsuz etkileri ile sistemik ve ağız hastalıklarına neden olma riskleri konusunda farklı düzeylerde eğitim almaktadırlar. Bu çalışma, diş hekimliği öğrencilerinin sigara içme prevalansını, sigaraya karşı tutumlarını, sigara bağımlılığı tedavileri hakkındaki bilgilerini ve genel öz-yeterliliklerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Dijital bir platform kullanılarak anket formu oluşturulmuştur. Araştırmada kullanılan anket aracı iki ayrı bölümden oluşmaktadır: 1. Küresel Sağlık Profesyonelleri Öğrenci Anketi (GHPSS), 2. Genel Öz-Yeterlilik Ölçeği. Çalışmaya 260 diş hekimliği öğrencisi dâhil edilmiştir. Sigara içme sıklığı 3. sınıf için %24,7, 4. sınıf için %30,0 ve 5. sınıf için %30,3'tür. Üçüncü, dördüncü ve beşinci sınıf diş hekimliği öğrencilerinin sigara içme durumu, eğitim düzeyine göre değişmedi ($p=0.320$). Öz-yeterlilik düzeyleri hiç sigara içmeyenler, hala içenler ve sigarayı bırakanlar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($F=0.317, p=0.729$). Bu çalışmaya katılan diş hekimliği öğrencilerinin büyük çoğunluğu sigarayı bırakma konusunda tavsiye verme sorumlulukları olduğuna ($n=228, %88,3$) ve bu konuda özel eğitim almaları gerektiğine ($n=214, %82,9$) inanmaktaydı. Sigara içmeye yönelik tutum bazı sorularda genel öz-yeterlilik ile ilişkiliydi. Sonuç olarak, bu çalışmaya göre diş hekimliği öğrencilerinin klinik eğitim ve öz-yeterlilik düzeylerinin sigara içme tutumları üzerinde bir etkisi olmamıştır. Diş hekimliği öğrencilerinin sigarayı bırakma yöntemleri ve tedavileri konusunda kısıtlı olan bilgilerini artıracak düzenlemeler yapılmalı ve lisans eğitimleri süresince öz-yeterliliklerini artıracak psikososyal destek hizmetleri sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ağız hastalıkları, Diş Hekimliği, Diş Hekimliği Eğitimi, Diş hekimliği öğrencileri, Sigara kullanımı, Tütün kullanımı, Öz-yeterlilik,

ORCID ID of the authors: MC. [0000-0002-9839-871X](https://orcid.org/0000-0002-9839-871X), AÇ. [0009-0003-3846-4468](https://orcid.org/0009-0003-3846-4468), İGYK. [0000-0003-2821-7749](https://orcid.org/0000-0003-2821-7749)

Received 15.08.2023

Accepted 05.09.2023

Online published 06.09.2023

Correspondence: Merve CANDAN- Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Dentistry, Department of Pedodontics, Eskisehir, Turkey

e-mail: merve.candan@ogu.edu.tr

1. Introduction

Smoking and tobacco use are risk factors for six of the eight primary causes of death worldwide; it is a grave public health issue that kills over 8 million people annually (1,2). The International Classification of Diseases (ICD-10) classifies smoking disorder as a mental and behavioral disorder (3). According to the most recent information provided by the World Health Organization, 22.3% of the global population uses tobacco products (1,2). Due to the fact that Turkey is a tobacco-producing county, it has the tenth-highest incidence of tobacco use in the World (4). According to a study conducted in 2023, more than 25 percent of adults aged 15 and older smoke in Turkey (5).

Physicians play a crucial role in reducing tobacco use. Encouraging the participation of health professionals in tobacco prevention and cessation counseling is one strategy for reducing the fatalities attributable to tobacco use. Previous research indicates that a physician's smoking habit influences his or her approach to smoking cessation counseling (6,7). In a meta-analysis, the prevalence of smoking among physicians was estimated to be approximately 21%. It has been reported that family physicians and medical faculty students have the highest prevalence of smoking (8).

Self-efficacy has been defined as an individual's belief that they can initiate an action and continue it until they results, in an effective way (9). In the field of health, numerous studies have examined patient behaviors related to self-efficacy. It appears that the use of self-efficacy in the formulation and modification of patients' health-related behaviors is advantageous (10–12). The benefit of high self-efficacy in overcoming addictions such as alcohol, cannabis, and nicotine has been demonstrated in the scientific literature (13–15).

Regarding dentistry, oral cancer stands out as the most significant disease to which

smoking is a crucial risk factor. The present study aims to assess smoking prevalence, attitudes and behaviors toward smoking, and general self-efficacy of dentistry students from varying levels of dentistry education.

2. Materials and Methods

The ethical approval for the current study was received from the Non-Interventional Clinical Research ethics committee of Eskisehir Osmangazi University (Approval Date/ Number: 20.06.2023/54).

The study sample comprises undergraduate students in their third, fourth, and fifth years at the Faculty of Dentistry, Eskisehir Osmangazi University. The study excluded 1st and 2nd year dentistry students because they have not yet received training on the effects of cigarettes and tobacco products on general health and the systemic and oral diseases they may cause.

Utilizing a digital platform (Google Form, a free web-based virtual survey generator), the questionnaire form was constructed. An online informed consent was included. Then, the link to the Google Forms survey was shared with the students. The study participants who voluntarily accepted their participation were requested to respond to questions in an anonymous manner.

The survey instrument employed in the research comprises two distinct sections: 1. Global Health Professionals Student Survey's (GHPSS), 2. General Self-Efficacy Scale. The Global Health Professionals Student Questionnaire comprises a core questionnaire consisting of 42 questions. Its purpose is to gather data on five specific areas: smoking prevalence, exposure to secondhand smoke, education and knowledge regarding the health impacts of tobacco use, attitudes towards tobacco use, and smoking cessation (16). The present study did not utilize exposure to secondhand smoke dimension.

The first version of the General Self-Efficacy Scale was developed in 1982. In its simplified version, Likert options were reduced from 14 to 7 (17,18). A Turkish validity and reliability study of the questionnaire was conducted (19). The survey comprises a total of 17 questions. Each question has a score between 1 and 5. The scale's items 2, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 14, 16 and 17 are scored in reverse. The total score on the scale can range from 17 to 85; a higher score indicates greater self-efficacy beliefs.

Statistical analysis

IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 26 was used for data analysis. Categorical data were presented as frequency and percentage, and continuous data as mean and standard deviation. Whether the continuous data fit the normal distribution was evaluated with Skewness and Kurtosis. The correlation of categorical data with each other was examined with the chi-square test, and when differences were found, the Bonferroni method was used for post hoc analyses. An independent group t-test was used to analyze the continuous data of the

Table 1. Demographic and clinical information of the participants by education level

		Education Level		
		3rd grade students	4th grade students	5th grade students
The number of participants		n=89	n=80	n=89
		n (%)		
Age	<i>18-24</i>	82 (%92.1)	79 (%98.8)	64 (%71.9)
	<i>25-29</i>	5 (%5.6)	1 (%1.3)	25 (%28.1)
	<i>30 and above</i>	2 (2.2)	0 (%0)	0 (%0)
Gender	<i>Female</i>	44 (%49.4)	43 (%53.8)	51 (%57.3)
	<i>Male</i>	45 (%50.6)	37 (%46.3)	38 (%42.7)
Smoking status	<i>Never regularly smoked</i>	39 (%43.8)	26 (%32.5)	39 (%43.8)
	<i>Quitted smoking</i>	28 (%31.5)	30 (%37.5)	23 (%25.8)
	<i>Still smoking</i>	22 (%24.7)	24 (%30.0)	27 (%30.3)
		Mean ± Standard deviation		
General Self-Efficacy Score		59.23 ± 9.31	55.40 ± 8.88	55.48 ± 9.53

3.2. Comparisons based on the level of education of the students

Chi-square analysis was used to determine whether smoking status varied with education level. In this analysis, 6 cases were excluded because their smoking

cessation was at least three years prior, i.e., when the participants had not enrolled in dental school. The smoking status of 3rd,

3. Results

3.1. Descriptive statistics

A total of 260 participants answered the questionnaires. Two of them were excluded from the analysis due to their inconsistent responses (Due to the simultaneous selection of 'I have never tried to smoke' and 'I don't intend to quit'). Table 1 presents the distribution of the remaining 258 dentistry students by class, gender, age, smoking status, and self-efficacy levels. Using the 1st, 3rd, and 28th questions of the GHPSS, the participants were categorized as "never regularly smoked," "still smoking," and "quitted smoking".

Considering the ratio of the number of participants to the total number of students in each class, 78.07% of the third grade students and 100% of the 4th and 5th grade students participated in the study.

4th, and 5th-grade dentistry students did not vary by educational level (Table 2).

Table 2. Smoking among dentistry students by education level

		Education Level			
		3rd grade students	4th grade students	5th grade students	
The number of participants		n=86	n=79	n=87	
Smoking status	<i>Never regularly smoked</i>	39 (%45.3)	26 (%32.9)	39 (%44.8)	$\chi^2=4.693$ df=4 p=0.320
	<i>Quitted smoking</i>	25 (%29.1)	29 (%36.7)	21 (%24.1)	
	<i>Still smoking</i>	22 (%25.6)	24 (%30.4)	27 (%31.0)	

The 73 students who continued to smoke were compared based on their education level and whether or not they desired to cease smoking (GHPSS, question 26). 54.5% of 3rd grade students, 62.5% of 4th grade students, and 63% of 5th grade students wanted to quit smoking. According to the chi-square analysis, these rates did not differ statistically according to education level ($\chi^2=0.433$ df=2 p=0.805).

3.3. Responses to Curriculum and Education

The answers of the students of the faculty of dentistry participating in the study about the curriculum and education are presented in Table 3.

In the two survey questions, a difference was observed according to the education level of the students. Post hoc Bonferroni analyses were performed for the question "34. During your dental education, did you discuss the reasons people smoke in any of your lectures?". The difference between 3rd and 4th grade students was statistically significant (p<0.05). Since there was a

significant difference between the groups in the 36th question (36. During your dental education, did you receive any formal training in smoking cessation approaches that you can use with patients?"), a post hoc Bonferroni analysis was performed. A statistically significant difference was observed between 3rd and 4th grade students, and between 3rd and 5th grade students (p<0.05 for each).

3.4. Attitudes towards smoking and self-efficacy scores

Self-efficacy level according to smoking status was analyzed with the one-way Analysis of Variance (one-way ANOVA) test. Self-efficacy levels do not differ significantly according to 'never smoked', 'still smoking', or 'quitted smoking' status (F=0.317 p=0.729). The relationship between attitudes towards smoking and self-efficacy was analyzed by independent-samples t-test, the results are summarized in Table 4. Analyses showed that students with better attitudes toward smoking had higher self-efficacy in many questions (See Table 1).

Table 3. The responses of dentistry students regarding the curriculum and education

	Education Level			χ^2	p	
	3rd Grade	4th grade	5th grade			
During your dentistry education, in any of your courses...	n, %	n, %	n, %			
Have you heard about the dangers of smoking?	Yes	78 (%87.6)	63 (78.8)	74 (%83.1)	2.401	0.301
	No	11 (%12.4)	17 (21.2)	15 (%16.9)		
Have you been taught about the dangers of smoking?	Yes	31 (%34.8)	40 (%50)	50 (%56.2)	8.591	0.014
	No	58 (%65.2)	40 (%50)	39 (%43.8)		
Have you learned that it is important to record a tobacco use history as part of a patient's overall medical history?	Yes	69 (%77.5)	65 (%81.3)	71 (%79.8)	0.366	0.833
	No	20 (%22.5)	15 (%18.8)	18 (%20.2)		
Have you received any formal training in smoking cessation approaches for use with patients?	Yes	21 (%23.6)	35 (%43.8)	38 (%42.7)	9.690	0.008
	No	68 (%76.4)	45 (%56.3)	51 (%57.3)		
Have you learned that it is important to provide educational materials to patients who want to quit smoking to support their cessation?	Yes	47 (%52.8)	60 (%62.5)	53 (%59.6)	1.737	0.420
	No	42 (%47.2)	30 (%37.5)	36 (%40.4)		
Have you ever heard of using nicotine replacement therapies in tobacco cessation programs (such as nicotine patch or gum)?	Yes	72 (%80.9)	61 (%76.2)	62 (%69.7)	3.072	0.215
	No	17 (%19.1)	19 (%23.8)	27 (%30.3)		
Have you ever heard of using antidepressants in tobacco cessation programs (such as Bupropion or Zyban)?	Yes	27 (%30.3)	35 (%43.7)	40 (%44.9)	4.483	0.089
	No	62 (%69.7)	45 (%56.3)	49 (%55.1)		

Table 4. Examination of dentistry students' attitudes towards tobacco use and self-efficacy scores

According to you...	Yes		No		t	p
	n, %	SES, Mean ± SD	n, %	SES, Mean ± SD		
Should the sale of tobacco to adolescents (under 18) be prohibited?	231 (%89,5)	56.98 ± 9.21	27 (%10,5)	54.74 ± 10.86	1,175	0.241
Should advertising of tobacco products be banned altogether?	180 (%69,7)	57.72 ± 9.41	77 (%30,3)	54.14 ± 8.91	2,754	0.006
Should smoking be banned in restaurants?	186 (%72)	57.46 ± 9.62	72 (%28)	54.91 ± 8.61	2.059	0.041
Should smoking be banned in discos/bars/pubs ?	128 (%49,6)	57.43 ± 9.68	130 (%50,4)	56.07 ± 9.10	1,163	0.246
Should smoking be banned in all enclosed public spaces?	206 (%79,8)	57.26 ± 9.33	52 (%20,2)	54.73 ± 9.48	1,741	0.083
Should healthcare workers receive special training in quitting techniques?	214 (%82,9)	57.28 ± 9.48	44 (%17,1)	54.15 ± 8.65	2020	0.044
Do healthcare professionals act as "role models" for their patients and the public?	170 (%65,8)	56.89 ± 9.23	88 (%34,2)	56.47 ± 9.76	0.337	0.736
Should healthcare professionals routinely advise their smokers to quit smoking?	217 (%84,1)	57.35 ± 9.69	41 (%15,9)	53.53 ± 6.93	3,015	0.004
Should healthcare professionals routinely advise their patients who use other tobacco products to quit these products?	216 (%83,7)	57.40 ± 9.58	42 (%16,3)	53.40 ± 7.68	2.953	0.004
Do healthcare professionals have a role in providing advice or information to patients about quitting smoking?	228 (%88,3)	57.14 ± 9.67	30 (%11,7)	53.80 ± 6.45	2,492	0.016
Does a patient who is recommended by a healthcare professional increase the chance of quitting smoking?	212 (%82,1)	57.50 ± 9.43	46 (%17,9)	53.30 ± 8.53	2,778	0.006

Abbreviations: SES; Self-Efficacy Score

4. Discussion and Conclusion

The present study evaluated smoking-cessation status, education levels on smoking, and attitudes toward smoking of dentistry students. Grade in dentistry school and general self-efficacy had no relationship with smoking status. The study also demonstrated that public health oriented attitudes toward smoking may be related to general self-efficacy.

For many years, researchers wonder that why individuals do a certain act even though they know its harm. Health behavior theories were efforts to explain complex attitudes including health damaging behaviors like smoking (20). Knowledge on the specific topic is necessary but not enough to change behavior (21). Interventions targeting attitudes, norms and self-efficacy were shown to promote healthier behavior (20). Healthcare professionals are key personnel to identify health damaging behaviors and intervene (21). Thus, our results on dentistry students' smoking status, attitudes toward smoking, and self-efficacy are significant.

General self-efficacy had no significant relationship with smoking status in the present study, however attitudes toward smoking were more public health oriented among the students with higher general self-efficacy. The concept of self-efficacy includes components such as the formulation of action plans, the recognition and arrangement of requisite talents, and the degree of motivation derived from appraising the potential benefits associated with overcoming challenges (19). The onset, persistence, dependence, and relapse of smoking habits are influenced by psychological, physiological, and social factors. One of these factors is self-efficacy (22). This indicates that levels of self-efficacy alone do not influence smoking addiction or smoking cessation behaviors. The concept of self-efficacy is thought to be an important variable in student learning as it affects students' motivation and learning (23). A study involving medical school students discovered that their courses (education level) and prior experiences may have an impact on their self-efficacy (24). However, comparing the education levels and self-efficacy levels of

dentistry students in our study revealed no statistically significant differences between the groups. The absence of a difference may root from the multifactorial structure of health behavior and the self efficacy. Formal education may not be enough to promote health lifestyle or to increase psychological abilities.

Included in the curriculum of dentistry are the etiological factors and pathogenesis of smoking, which can cause a variety of problems and diseases ranging from mild clinical conditions such as tooth discoloration to severe conditions such as oral cancer. Despite being aware of the dangers of smoking, some dental students who frequently encounter smoking-related clinical diseases during their clinical training continue to smoke, according to the present study. In a previous study conducted among medical school students, a comparable situation was also reported (25).

In terms of dentistry, oral cancer is the most serious illness to which smoking is a risk factor. This disease has a very high mortality and morbidity rate, and early detection is the most effective method for increasing survival rates (26). In this context, dentists assume a significant responsibility (27). The fact that the majority of the dentistry students who participated in the present study knew that 'it is essential to record a tobacco use history as part of the patient's general medical history' demonstrates that they are aware of the potential risks of smoking.

The physician, who was consulted for the treatment of a smoking-related disease, recommends that the patient cease smoking. However, it is a dilemma if she/he is also committing the act of smoking herself/himself. More than half (68%) of the dentistry students participating in the present study reported that healthcare workers act as role models for patients and the public. Pulmonologists, who are frequently sought out by individuals seeking medical assistance for smoking-related health issues, are also seen as role models. A study was conducted among members of the Turkish Thoracic Society who specialize in thoracic disorders, revealing a smoking prevalence of 31% (28).

Similarly, the smoking rate (n= 73) among dentistry students participating in the present study was 28%.

There are numerous studies evaluating the dentist's role in smoking cessation counseling (29–31). In Turkey, smoking cessation counseling is mainly provided by pulmonologists, public health specialists and family physicians (32). However, the majority of dentistry students participating in this study believe they have a responsibility to provide smoking cessation advice and should receive specialized training on the topic.

In conclusion, the clinical education and self-efficacy levels of dentistry students had no effect on their smoking attitudes, according to the present study. In addition, provisions should be made to increase dentistry students' limited knowledge of smoking cessation methods and treatments, and psychosocial support services should be provided to increase their self-efficacy during undergraduate education.

REFERENCES

1. Tobacco [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>. [cited 2023 Jul 28].
2. WHO report on the global tobacco epidemic 2021: addressing new and emerging products [Internet]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240032095>. [cited 2023 Jul 28].
3. World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean. List of basic sources in English for a medical faculty library [Internet]. 2013 [cited 2023 Jul 28]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/119990>
4. T.C. Sağlık Bakanlığı [Internet]. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Saha Çalışması. Available from: <https://www.saglik.gov.tr/TR,2870/turkiye-kronik-hastaliklar-ve-risk-faktorleri-saha-calismasi.html>. [cited 2023 Jul 28].
5. Çakır M. Evaluation of Smoking and Associated Factors in Turkey. *Iranian Journal of Public Health*. 2023;52(4):766–72.
6. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ*. 2000;321(7257):355–8.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tobacco use and cessation counseling—global health professionals survey pilot study, 10 countries, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54(20):505–9.
8. Smoking Prevalence among Physicians: A Systematic Review and Meta-Analysis - PubMed [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34948936/>. [cited 2023 Jul 28].
9. Bandura A. Human agency in social cognitive theory. *Am Psychol*. 1989 Sep;44(9):1175–84.
10. Rapley P, Fruin DJ. Self-efficacy in chronic illness: the juxtaposition of general and regimen-specific efficacy. *Int J Nurs Pract*. 1999;5(4):209–15.
11. Vallis TM, Bucher B. Self-efficacy as a predictor of behavior change: Interaction with type of training for pain tolerance. *Cogn Ther Res*. 1986;10(1):79–94.
12. Mancuso CA, Rincon M, McCulloch CE, Charlson ME. Self-efficacy, depressive symptoms, and patients' expectations predict outcomes in asthma. *Med Care*. 2001 ;39(12):1326–38.
13. Lozano BE, Stephens RS, Roffman RA. Abstinence and moderate use goals in the treatment of marijuana dependence. *Addiction*. 2006;101(11):1589–97.
14. Noone M, Dua J, Markham R. Stress, cognitive factors, and coping resources as predictors of relapse in alcoholics. *Addict Behav*. 1999;24(5):687–93.
15. Shadel WG, Martino SC, Setodji C, Cervone D, Witkiewitz K. Does self-efficacy causally influence initial smoking cessation? An experimental study. *Addict Behav*. 2017 ;73:199–203.
16. CDC - GTSSData: Documentation/Resources [Internet]. Available from: <https://nccd.cdc.gov/GTSSDataSurveyResources/Ancillary/Documentation.aspx?SUID=3&D OCT=1>. [cited 2023 Aug 14].
17. Sherer M, Maddux JE, Mercandante B, Prentice-Dunn S, Jacobs B, Rogers RW. The Self-Efficacy Scale: Construction and Validation. *Psychol Rep*. 1982;51(2):663–71.
18. Sherer M, Adams CH. Construct Validation of the Self-Efficacy Scale. *Psychol Rep*. 1983;53(3):899–902.
19. Yıldırım F, İlhan, İnci Özgür. Genel Özyeterlilik Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2010;21(4):301–8.

20. Sheeran P, Maki A, Montanaro E, Avishai-Yitshak A, Bryan A, Klein WMP, et al. The impact of changing attitudes, norms, and self-efficacy on health-related intentions and behavior: A meta-analysis. *Health Psychol.* 2016;35(11):1178–88.
21. Ryan P. Integrated Theory of Health Behavior Change: background and intervention development. *Clin Nurse Spec.* 2009;23(3):161–70; quiz 171–2.
22. Ma H, Li X, Zhang M, Liu H, Jin Q, Qiao K, et al. Relationships among smoking abstinence self-efficacy, trait coping style and nicotine dependence of smokers in Beijing. *Tob Induc Dis.* 2020;18:72.
23. van Dinther M, Dochy F, Segers M. Factors affecting students' self-efficacy in higher education. *Educational Research Review.* 2011;6(2):95–108.
24. Kaufman DM, Laidlaw TA, Langille D, Sargeant J, MacLeod H. Differences in Medical Students' Attitudes and Self-efficacy Regarding Patient—Doctor Communication. *Academic Medicine.* 2001;76(2):188.
25. Barbouni A, Hadjichristodoulou C, Merakou K, Antoniadou E, Kourea K, Miloni E, et al. Tobacco use, exposure to secondhand smoke, and cessation counseling among health professions students: greek data from the global health professions student Survey (GHPSS). *Int J Environ Res Public Health.* 2012;9(1):331–42.
26. Sadri G, Mahjub H. Tobacco Smoking and Oral Cancer: A Meta-Analysis. *Journal of Research in Health Sciences.* 2007;7(1):18–23.
27. Vijay Kumar KV, Suresan V. Knowledge, attitude and screening practices of general dentists concerning oral cancer in Bangalore city. *Indian J Cancer.* 2012;49(1):33–8.
28. Bostan PP, Aytemur ZA, Hacıevliyagil SS, Öztuna F, Örsel O, Kiran S. Türk Toraks Derneği Üyesi Göğüs Hastalıkları Hekimlerinin Sigara İçme Durumu ve İlişkili Faktörler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2013;33(3):732–9.
29. Allen SR, Kritz-Silverstein D. Dental vs. Medical Students' Comfort with Smoking Cessation Counseling: Implications for Dental Education. *Journal of Dental Education.* 2016;80(8):959–65.
30. Utü OG, Sofola OO. Smoking Cessation Counseling in Dentistry: Attitudes of Nigerian Dentists and Dental Students. *Journal of Dental Education.* 2011;75(3):406–12.
31. Murugaboopathy V, Ankola AV, Hebbal M, Sharma R. Indian Dental Students' Attitudes and Practices Regarding Tobacco Cessation Counseling. *Journal of Dental Education.* 2013;77(4):510–7.
32. Pazarlı Bostan P, Karaman Demir C, Elbek O, Akçay Ş. Association between pulmonologists' tobacco use and their effort in promoting smoking cessation in Turkey: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med.* 2015;15:143.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Eskisehir Osmangazi University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Approval Date/ Number: 20.06.2023/54).

Informed Consent: The authors declare that they have obtained informed consent from the dentistry students participating in the study.

Author Contributions: Idea/concept: M.C., İ.G.K.Y., Design: M.C., İ.G.K.Y., Data Collection: A.Ç., Data Processing: M.C., A.Ç., İ.G.K.Y. Analysis/Comment: M.C., İ.G.K.Y., Literature research/review: M.C., A.Ç., İ.G.K.Y., Writing: M.C., A.Ç., All authors discussed the results and contributed to the final manuscript.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Acknowledgment: The authors express their gratitude to the dental students who participated in the study by filling out the questionnaire.

Research Article / Araştırma Makalesi

The Effect of Ca-074 (Cathepsin B Inhibitor) on Necrotic and Apoptotic Neuronal Cell Death in Model of Cerebral Ischemia

Katepsin B İnhibitörü olan CA074'ün Serebral İskemi Modelinde Apoptoz ve Hücre Ölümü Üzerine Etkisi

¹Emre Özkara, ¹Ramazan Durmaz, ¹Zühtü Özbek, ²Hilmi Özden, ³Güngör Kanbak, ³Fahrettin Akyüz, ⁴Kubilay Uzuner

¹Departments of Neurosurgery, Eskisehir Osmangazi University, School of Medicine Eskisehir, Türkiye

²Departments of Anatomy, Eskisehir Osmangazi University, School of Medicine Eskisehir, Türkiye

³Departments of Biochemistry, Eskisehir Osmangazi University, School of Medicine Eskisehir, Türkiye

⁴Departments of Physiology, Eskisehir Osmangazi University, School of Medicine Eskisehir, Türkiye

Abstract: Lysosomes and cathepsins, the most common hydrolytic enzymes in lysosomes, are available in the different models of cell death as necrosis and apoptosis. This study investigated the effect of cathepsin B-selective inhibitor CA-074 on apoptotic and necrotic neuronal cell death. Focal cerebral ischemia which has been formed by occlusion of the three-vessel consisting permanent middle cerebral artery occlusion and temporary bilateral common carotid artery occlusion for 60 minutes was selected as ischemia model. Two sets of rats were used in this study. The rats in the first set were used for measurement of sulfhydryl groups in the lysosomal membrane, lysosomal integrity, cathepsins B and L activities and caspase-3 activity. The rats in the second set were used as histological study including "hematoxylin and eosin" for the detection of necrotic neuronal death and "TUNEL" staining for the detection of apoptotic neuronal death. 4 mg/kg CA-074 was administered intravenously in the treatment group. CA-074 has substantially reduced levels of cathepsins B and L compared to ischemia and solvent groups (respectively, $p < 0.05$ and $p < 0.01$). Similarly, CA-074 has reduced increase in caspase-3 activity compared to ischemia and solvent groups ($p < 0.05$). While the number of eosinophilic (necrotic) and apoptotic neurons has highly increased in post-ischemic cerebral tissue in middle cerebral artery feeding area ($p < 0.001$), CA-074 could only reduce significantly the number of apoptotic neurons ($p < 0.05$). CA-074 has reduced apoptotic neuronal death by inhibiting caspase and cathepsin activity. It may be useful that CA074 is used with other therapeutic drugs in stroke patients.

Keywords: İskemia, Cerebral, Rat model, CA074

Özet: Lizozomlarda en yaygın hidrolitik enzimlerden olan lizozomlar ve katepsinler, nekroz ve apoptoz olarak farklı hücre ölümü modellerinde görev almaktadır. Bu çalışma, katepsin B-seçici inhibitörü olan CA-074'ün apoptotik ve nekrotik nöronal hücre ölümü üzerindeki etkisini araştırdı. Bu çalışmada İskemi modeli olarak kalıcı orta serebral arterin tıkanıklığı ve geçici bilateral ana karotid arter tıkanıklığından oluşan üç damarın 60 dakika süreyle oklüzyonu ile oluşturulan fokal serebral iskemi modeli seçilmiştir. Çalışmada iki set sıçan kullanıldı. Birinci setteki ratlar lizozomal membrandaki sülfhidril gruplarının, lizozomal bütünlüğün, katepsin B ve L aktivitelerinin ve kaspaz-3 aktivitesinin ölçülmesinde kullanıldı. İkinci setteki sıçanlar, nekrotik nöronal ölümün saptanması için "hematoksilen ve eozin" ve apoptotik nöronal ölümün saptanması için "TUNEL" boyamasını içeren histolojik çalışma olarak kullanıldı. Tedavi grubuna 4 mg/kg CA-074 intravenöz olarak uygulandı. CA-074, iskemi ve solvent gruplarına kıyasla önemli ölçüde azalmış katepsin B ve L seviyelerine sahiptir (sırasıyla, $p < 0.05$ ve $p < 0.01$). Benzer şekilde CA-074 kaspaz-3 aktivitesindeki artışı iskemi ve solvent gruplarına göre azaltmıştır ($p < 0.05$). Orta serebral arter beslenme alanındaki iskemik sonrası serebral dokuda eozinofilik (nekrotik) ve apoptotik nöronların sayısı oldukça artarken ($p < 0.001$), CA-074 sadece apoptotik nöronların sayısını önemli ölçüde azaltabildi ($p < 0.05$). CA-074, kaspaz ve katepsin aktivitesini inhibe ederek apoptotik nöronal ölümü azaltmıştır. CA074'ün inme hastalarında diğer terapötik ilaçlarla birlikte kullanılması faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: İskemi, Beyin, Rat modeli, CA074

ORCID ID of the authors: EÖ. [0000-0001-5448-6446](https://orcid.org/0000-0001-5448-6446), RD. [0000-0001-9000-1581](https://orcid.org/0000-0001-9000-1581), ZÖ. [0000-0003-0028-4181](https://orcid.org/0000-0003-0028-4181), HÖ. [0000-0003-2466-2757](https://orcid.org/0000-0003-2466-2757), GK. [0000-0001-7984-3649](https://orcid.org/0000-0001-7984-3649), KU. [0000-0002-3751-9784](https://orcid.org/0000-0002-3751-9784)

Received 15.08.2023

Accepted 06.09.2023

Online published 27.09.2023

Correspondence: Emre ÖZKARA- Eskisehir Osmangazi University, Faculty Of Dentistry, Department Of Pedodontics, Eskisehir, Türkiye
e-mail: dremreozkara@gmail.com

1. Introduction

Cell death is a multifactorial condition including many immunological and biological systems (1). The disruption of the lysosomal membrane integrity causes the release of lysosomal enzymes into the cytosol, this situation leads to the activation of many cascade systems on cell death (2). While cathepsins which are released by complete lysosome rupture lead to direct cell necrosis, partial membrane rupture can cause apoptosis (3). Therefore, the lysosomal cysteine proteases cathepsin B and cathepsin L are key molecules in the studies of cell death.

Cathepsin B is an enzyme relating to the physiological cycle of cell proteins which has a fragmentation capacity for neuronal proteins, nucleic acids, carbohydrates and lipids (4). Cathepsin-B was investigated as both immunohistochemistry and quantitative in brain after experimental ischemia and its effect has been demonstrated (4,5). CA-074 is a selective inhibitor of cathepsin B. In studies performed, it was shown that CA-074 has brain protective effect on global or focal cerebral ischemia (5,6).

In recent times, inhibition of cathepsins emerges as a strategy in the experimental studies. In this project, we aimed to investigate whether inhibition of cathepsins B and L and its induced caspase 3 activation by cathepsin B inhibitor CA-074 has the protective effect on ischemic brain.

2. Materials and Methods

Establishment of surgical procedure and ischemia

The rats were operated and euthanized under anesthesia and were intubated with endotracheal. Controlled breathing was provided using small animal ventilator (small rodent ventilator-Ugo Basile Biological Research Apparatus). Catheter was inserted into left femoral artery in order to measure the blood pressure of rats and collect blood samples during the experiment and was connected to "data acquisition system" with a pressure-sensing system (Biopac, USA). Surgical procedures were performed using a dissecting microscope. Focal cerebral

ischemia was performed by the three-vessel occlusion method (7).

Experimental groups

Experiment were performed in two sets of rats. Biochemical analyzes were made in the first set. Cytosolic/lysosomal ratio of cathepsin B and L was measured in permanent infarction area. Total thiol groups in the lysosomal membrane and lysosomal integrity were measured. Caspase-3 was measured in the ischemic brain tissue supplied by the middle cerebral artery. The rats in the first set were divided into 4 groups; pseudo-operation (sham operation), ischemia group, treatment group and solvent group. The rats in the second set were used for histological study. Quantitative analysis of living (intact), ischemic (necrotic) and apoptotic neurons was made in the cerebral infarction area formed by permanent middle cerebral artery occlusion and temporary bilateral common carotid artery occlusion for 1 hour. For this purpose, they were divided into 4 groups similarly to first set.

The preparation of CA-074

CA-074 was dissolved by adding 100 µl (0.1 ml) DMSO. Then 2% CA-074 stock solution was prepared by adding 4.9 ml 0.9% saline solution on it. Drug volume calculated for each animal weight was increased 2-fold (0.7-0.8 mL) by adding serum physiologic and so that the ratio of CA-074 was reduced to 1% in DMSO. 4 mg/kg CA-074 dose was used.

The measurement of membrane thiol groups

the protein concentration of lysosomal suspension was measured by the biuret method. The results of the thiol group were given as nmol/mg proteins by dividing protein.

The calculation of lysosome integrity by measuring free and total β-hexosaminidase activity

Lysosomal integrity was calculated as $[1 - (\text{free} / \text{total activity})] \times 100$. Loss of lysosomal integrity was determined by an increase in percentage of free activity.

The measurement of cathepsin B and cathepsin L activity

Enzyme activity was measured using methylkumarilamid substrate. 0.75 ml 8.0 mM L-cysteine, 0.90 ml 0.1% (v/v) Brij 35 solution and 0.10 mL homogenate were mixed. After 0.02 mM Z-Phe-Arg-7-Amido-4-Methylcoumarin was put it on (Respectively, cathepsin B substrate and cathepsin L substrate, Z-Arg-Arg-Nmec for cathepsin B and Z-Phe-Arg-Nmec for cathepsin L), the change in fluorescence has been followed for 5 minutes at 348 nm excitation and 440 nm emission. The results were given as U/mg protein.

The measurement of caspase-3 activity

Caspase-3 activity was determined using a commercial kit in the supernatant fraction. Caspase-3 activity was given as $\mu\text{mol pNA/mg protein}$.

Histological determination of intact and necrotic neurons

Serial sections at 5 μm thickness were taken by preparing paraffin blocks from fixed rat brains. Then hematoxylin and eosin (H & E) stain was applied to sections in order to demonstrate general structure features. Basophilic neurons had a blue-purple cytoplasm and they were defined as intact neuron. Eosinophilic neurons had a pink cytoplasm and they were defined as necrotic neuron (8).

In situ detection of apoptotic neurons in histological examination

Apoptosis was examined in 5 μm thick paraffin sections of the experimental and control groups by TUNEL activity (ApopTag Plus Peroxidase Kits; Chemicon International, USA).

The counting of intact, necrotic and apoptotic neurons

Two independent observers have evaluated ten optical field (1600 μm^2) using an ocular micrometer with the help of light microscopy on randomly selected ten sections in MCA feeding area in every animal in order to to

analyze the basophilic, necrotic and apoptotic cells in post-ischemic cortex (OLYMPUS PM 10 ADS with CameraDP 70).

The statistical analysis

The data were given as mean \pm standard error. The statistical analysis was made using "SPSS for windows 15.0 and Sigmastat 3.1" software package. The data were normally distributed. Therefore, the comparison of the groups was made using Tukey's multiple comparison test following significant ANOVA results. If p was less than 0.05, it was considered to be statistically significant.

3. Results

Sulfhydryl measurements which are used as an indicator of disruption of cell membrane integrity has shown a significant reduction in ischemia group compared to control group ($p < 0.05$). Treatment with CA-074 caused an increase in sulfhydryl groups. However, this increase was not statistically significant ($p > 0.05$). In other words, CA-074 treatment was inadequate in protecting the sulfhydryl group compared to ischemia group. Moreover, when CA-074-treated group and solvent-treated group were compared, it was not statistically significant ($p > 0.05$) (Figure 1).

Lysosomal integrity showed a significant reduction in ischemia group compared to control group ($p < 0.001$). There was a decrease in loss of lysosomal integrity in CA-074-treated group compared to ischemia group ($p < 0.05$) (Figure 2).

Cytosolic/lysosomal ratio of cathepsin B was increased 1.91-fold in ischemia group compared to control group. This increase was statistically highly significant ($p < 0.001$). CA-074 has reduced significantly cytosolic/lysosomal ratio of cathepsin B which had increased in ischemia group ($p < 0.05$). Moreover, there was no difference between treatment group and control group ($p > 0.05$, $p = 0.61$). A significant decrease was observed in CA-074-treated group compared to solvent-treated group ($p < 0.01$). Cytosolic/lysosomal ratio of cathepsin L was increased 2.21-fold in ischemia group compared to control group ($p < 0.001$).

Cytosolic/lysosomal ratio of cathepsin L has shown a significant reduction in CA-074-treated group compared to ischemia group and solvent-treated group (respectively, $p < 0.01$ and $p < 0.05$). There was no difference between ischemia and solvent-treated groups ($p > 0.05$). However, there was difference between CA-074-treated group and control group. So, CA-074 could not reduce values of cytosolic/lysosomal ratio of cathepsin L to the control values (Figure 3 A,B).

Caspase-3 was increased 3.8-fold in ischemia group compared to control group and this increase was statistically highly significant ($p < 0.001$). Similarly, an increase in caspase-3 was also statistically highly significant in solvent-treated group compared to control group ($p < 0.001$). While treatment with CA074 reduced significantly an increase in caspase-3 in ischemia group ($p < 0.05$), the same significance was also obtained in a reduction in solvent-treated group ($p < 0.05$). Treatment with CA-074 could not reduce measured value of caspase-3 in ischemia to the control level ($p < 0.05$) (Figure 4).

Eosinophilic and TUNEL (+) neurons were commonly observed in ischemic center (core) area of cerebral cortex rather than the penumbra strip. These ischemic areas contained intact neurons. The numbers of basophilic (intact), eosinophilic (ischemic) and TUNEL (+) (apoptotic) neurons have been given in Table 1. The number of living neurons decreased significantly 24 hours after permanent middle cerebral artery occlusion ($p < 0.001$). Similar result was also

obtained in brains of rats undergoing solvent and permanent middle cerebral artery occlusion ($p < 0.001$). Despite these data, although the number of living neurons increased considerably in CA-074-treated group, this increase was not statistically significant compared to ischemia group ($p > 0.05$). Moreover, there was also no statistical difference compared to solvent-treated group ($p > 0.05$). Necrotic neurons with eosinophilic cytoplasm have been shown in figure in control, ischemia and CA-074-treated groups (Figure 5 A,B,C,D).

The number of necrotic neurons in infarction area increased significantly in ischemia group undergoing middle cerebral artery occlusion ($p < 0.001$). Although the number of necrotic neurons decreased considerably in the group undergoing middle cerebral artery occlusion and treating with CA-074 compared to ischemia group, CA-074 did not reduce significantly the number of necrotic neurons ($p > 0.05$).

The number of apoptotic neurons; permanent middle cerebral artery occlusion has caused to increase significantly the number of apoptotic neurons in the infarction area of middle cerebral artery ($p < 0.001$). Treatment with CA-07 made a statistically significant decrease in the number of apoptotic neurons in the infarction area compared to ischemia group and solvent-treated group ($p < 0.05$). Apoptotic neurons; control, ischemia and CA-074-treated groups have been shown in figure 6 (Figure 6 A, B, C, D).

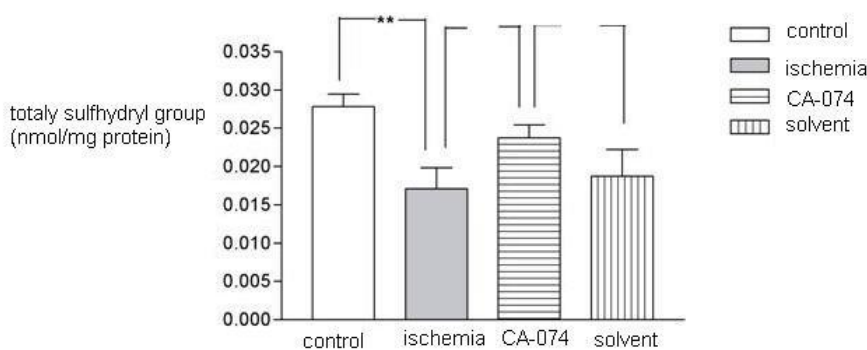


Figure 1. The measurement of thiol group in cell membrane. While sulfhydryl decreased in ischemia group, CA-074 was inadequate in protecting thiol group. **: $p < 0.01$.

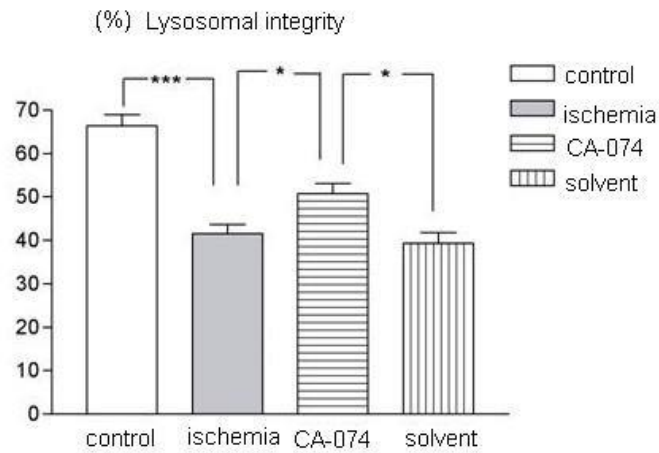


Figure 2. Lysosomal integrity was found to be decreased in ischemia group. CA-074 has been shown to have a protective effect on lysosomal integrity. ***: $p < 0.001$, *: $p < 0.05$.

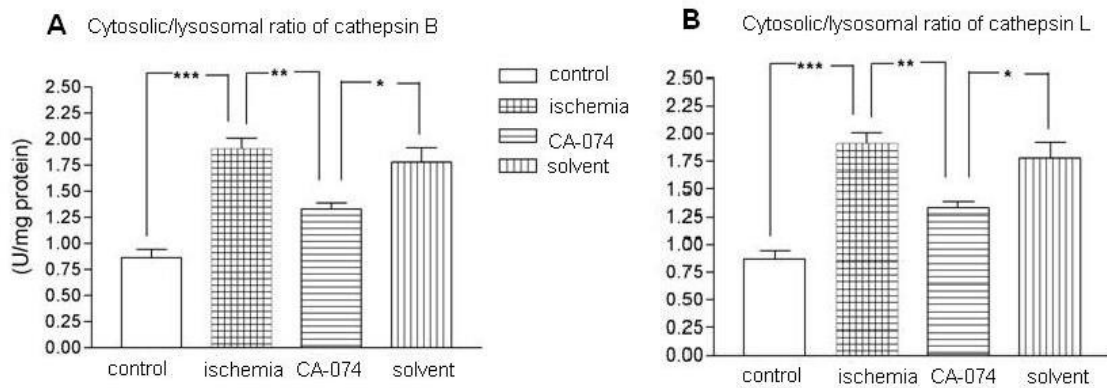


Figure 3. A- Cytosolic/lysosomal ratio of cathepsin B. The increase in ischemia was decreased by treatment with CA-074. ***: $p < 0.001$, **: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$. **B-** Cytosolic/lysosomal ratio of cathepsin L. CA-074 has reduced the increase in ischemia. ***: $p < 0.001$, **: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$.

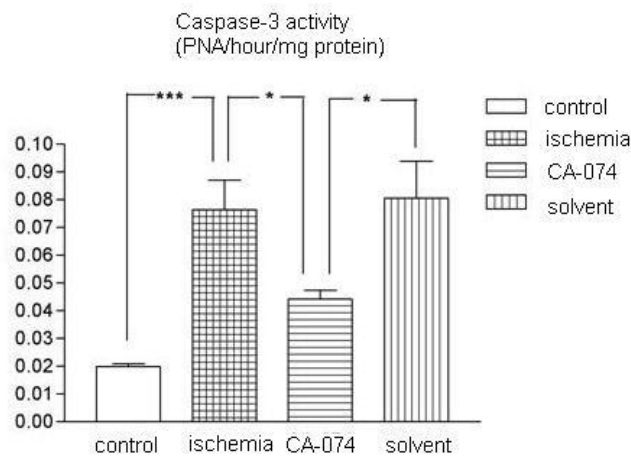


Figure 4. Caspase-3 activity. Caspase-3 activity was significantly increased in ischemia group. This increased activity was found to be inhibited by CA-074. ***: $p < 0.001$, *: $p < 0.05$.

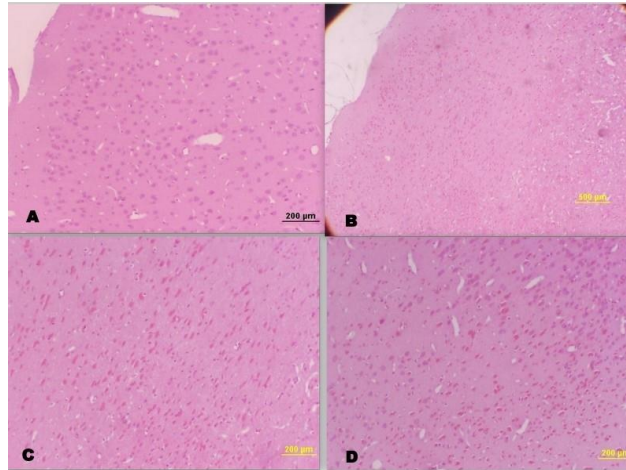


Figure 5.A- Basophilic (intact) neurons are usually observed in the control group. HXE (Bar 200µm). B- It draws attention that necrotic neurons are numerous and common in ischemia group. HXE (Bar 500µm). C- The large number of necrotic neurons have been shown in high magnification in ischemia group. HXE (Bar 200µm). D- Necrotic cells were partially decreased in the group treated with CA-074. HXE(Bar 200µm).

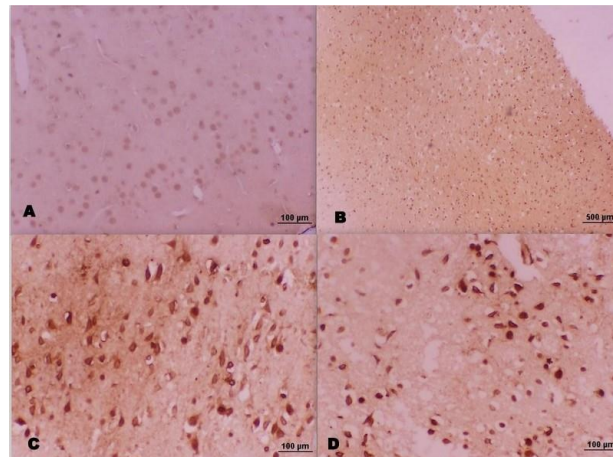


Figure 6.A- The majority of neurons are observed as TUNEL (-) in control group. TUNEL (Bar 100µm). B- It draws attention that apoptotic neurons are numerous and common in ischemia group. TUNEL (Bar 500µm). C- Apoptotic neurons are observed in high magnification in ischemia group. TUNEL (Bar 100µm). D- Treatment group. CA-074 are observed to reduce the number of apoptotic neurons compared to ischemia group. TUNEL (Bar 100µm).

Table 1. The numbers of intact, necrotic and apoptotic neurons (1600 µ² field). M: Mean, S: Standard.

	Control (med) ±Std. Std Error	Ischemia (med) ± Std. Error	CA074 (med) ± Std. Error	DMSO(med) ± Std. Error
Intact neuron	880,0±34,35	183.8±46,32	306,0±32,65	230,0±25,30
Necrotic neuron	14,60±2,040	811,6±62,05	630,0±51,09	744,0±50,56
Apoptotic neuron (TUNEL +)	12,40±1,806	634,2±45,58	472,0±50,17	669,8±34,52

4. Discussion

Lysosomes are classically defined as “suicide bags” of cells (9). Today, in the modern literature, lysosomes are known to have a key role in cell death with their acidic endosomal/lysosomal components (10). In

classical information, cell death has been modeled in two ways; unregulated necrosis and apoptosis (programmed cell death). The recent studies have shown that necrosis has a high regulated mechanism as apoptosis and

specific check points (11,12). Pyroptosis which is the most common form of necrosis requires inflammasome stimulation and caspase-1 activation (13,14). Necroptosis which is another form of necrotic cell death occurs by stimulation of specific receptors such as TNF alpha in the presence of caspase inhibitors (15,16). The recent studies have demonstrated a definition of 'Lysosome-mediated necrosis' which is a different kind of programmed cell necrosis (17,18). Although necrosis and apoptosis have different mechanisms or pathways, they are eventually multifactorial and regulated cascade systems. Acidic endosomal/lysosomal hydrolases especially cathepsins are key molecules in cell death.

Cathepsin B and L are lysosomal cysteine proteases which are present in all mammalian cells and well-defined. The main role of cathepsin B and L is intracellular protein degradation/turnover, antigen presentation, proenzyme activation, hormone maturation and epidermal hemostasis (19,20). The disruption of the lysosomal membrane integrity causes the release of cathepsins B and L into the cytosol, this situation leads the activation of different mechanisms resulting in necrosis. Both histological expression and enzymatic activation of cathepsin B and L have been shown after transient global and focal cerebral ischemia and this was consistent with the neuronal cell death (8,21,22,23,24). CA-074 was developed by Towatari as a specific cathepsin B inhibitor and it prevented delayed cell death observed in pyramidal cells in transient global ischemia, this situation has shown that cathepsin inhibitors can be used in pharmacological treatment of stroke (25).

In our study, cathepsin B and cathepsin L have increased at least two fold in the cerebral infarction area formed in middle cerebral artery feeding area. CA-074 which is known as specific cathepsin B inhibitor has reduced significantly the increase of cathepsin L besides cathepsin B. This observation is also supported with the inhibitory effect of the drug on loss of lysosomal integrity which is the inhibition of calpain-induced lysosomal

rupture and the release of cathepsins B and L into the cytosol.

In our study, CA-074 has prevented the apoptotic cell death: it inhibits also e caspase-3 activity besides the inhibition of cathepsin B and L, this situation shows that CA-074 is effective on apoptotic neuronal death. The activation of calpains causes apoptotic neuronal death by triggering directly caspase activation in traumatic or ischemic cerebral damage (26,27). In addition, cathepsins which are released from lysosome having a permeable or ruptured membrane also cause the activation of caspases: Benchoua et al. have shown that the release of cathepsin B caused the activation of caspase-11 and caspase-1 in the early period in infarct tissue formed depending on permanent middle cerebral artery occlusion in mice (5). This situation suggests that cathepsins may play a role in apoptotic cell death and it is called caspase-dependent apoptotic death pathway. While calpain activation causes necrotic and apoptotic neuronal death, caspase activation is only held responsible for apoptotic neuronal death. The interaction of cathepsins and Bcl-2 family proteins with a proapoptotic function also causes apoptotic death of neurons with mitochondrial pathway by releasing cytochrome c and apoptosis inducing factor (AIF) and "soluble intermembrane mitochondrial proteins (SIMPs)" in the mitochondria (28). In our study, the inhibition of release of cathepsin B and L by CA-074 could suppress mitochondrial apoptosis pathway. Moreover, AIF has been shown to cause caspase-independent cell death in ischemia (29). For example, nitric oxide can directly make apoptotic death by causing mitochondrial dysfunction and translocating AIF from mitochondria to nucleus in developing oligodendrocytes (30). In recent times, calpain I activation was shown to cause the release of AIF in ischemic neuronal damage (31). However, in our study, CA-074 is unlikely to make its anti-apoptotic effect with caspase-independent pathway.

In our study, both quantitative and histological data have shown that necrotic death has occurred more than apoptotic death.

Treatment with CA-074 before ischemia has failed to achieve a significant increase in the number of living neurons. The blood flow has dropped below the critical level in the middle cerebral artery area with permanent middle cerebral artery occlusion, this situation has caused discontinuation of feeders and energy depletion, irreversible necrotic death. In studied performed, threshold of cerebral blood flow has been reported to be as 4.8-8.4 ml/100 g tissue per minute in ischemic core area and as 14.1-35.0 ml / 100 g tissue per minute in the penumbra (32). This situation also explains why the drug is ineffective on necrotic death. In transient ischemic models, although CA-074 has been reported to reduce cell death especially on hippocampal pyramidal neurons (33,34), data is not available on our hands whether it reduces infarction area. Moreover, it has been reported that penumbra region has formed a narrow space compared to ischemic core area in middle cerebral artery infarction in people, it is not determinative for results of treatment, the primary determinant is the response of central area of the region to treatment (35). Although the effective dose of the drug has been reported to be as 4 mg/kg, we believe that it should be tried in high doses. In addition, it has been demonstrated in recent studies that CA-074 Me which is a methyl ester derivative of CA-074 is a more potent inhibitor. This drug could be used in this study, this could be our missing aspect. Therefore, similar studies are needed to be repeated with different doses and derivatives in similar models.

REFERENCES

1. Brojtsch J, Lima H, Kar AK, Jacobson LS, Muehlbauer SM, Chandran K, Diaz-Griffero F. A proteolytic cascade controls lysosome rupture and necrotic cell death mediated by lysosome-destabilizing adjuvants. *PLoS One*. 2014;9(6):1-9.
2. Repnik U, Stoka V, Turk V, Turk B. Lysosomes and lysosomal cathepsins in cell death. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1824:22–33.
3. Guicciardi ME, Gores GJ. Complete lysosomal disruption: a route to necrosis, not to the inflammasome. *Cell Cycle*. 2013; 12(13):1995.
4. Pope, A. and Nixon, R.A. Proteases of human brain. *Neurochem. Res*. 1994; 9:291–323.
5. Benchoua A, Braudeau J, Reis A, Couriaud C, Onteniente B. Activation of proinflammatory caspases by cathepsin B in focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004; 24(11):1272-9.
6. Yamashita T, Kohda Y, Tsuchiya K, Ueno T, Yamashita J, Yoshioka T, Kominami E. Inhibition of ischaemic hippocampal neuronal death in primates with cathepsin B inhibitor CA-074: a novel strategy for neuroprotection based on 'calpain-cathepsin hypothesis'. *Eur J Neurosci*. 1998; 10(5): 1723-33.

Sulfhydryl groups are reactive structural molecules of proteins and play a role in cell division, blood coagulation, continuation of protein systems and enzymatic activation of antioxidant enzymes such as catalase and superoxide dismutase. However, it plays a role in scavenging oxygen derived free radicals (36). Malondialdehyde and sulphhydryl groups are measured as indicators of lipid peroxidation and oxidative stress (37). In our study, lysosomal membrane sulphhydryl (S-H) groups were observed to be decreased significantly in rat cerebral infarction formed with three-vessel occlusion model. This decrease depends on destruction of reactive oxygen species and lipid developing secondary to ischemia. Although CA-074 which is not already an antioxidant has reduced considerably the decrease in sulfhydryl group, it could not prevent the decrease in sulfhydryl group of lysosomal in statistically meaningful way.

The selection of permanent ischemic model can be considered as a disadvantage in this study where cathepsin inhibitor was only used. However, most of ischemic strokes in people occur as infarction.

5. Conclusion

CA-074 has reduced the apoptotic neuronal death by inhibiting cathepsins and caspase activities. It may be useful that CA-074 is used with other therapeutic drugs in stroke due to this feature.

7. Yanamoto H, Nagata I, Niitsu Y, Xue JH, Zhang Z, Kikuchi H. Evaluation of MCAO stroke models in normotensive rats: standardized neocortical infarction by the 3VO technique. *Exp Neurol*. 2003; 182(2):261-74.
8. Yamashima T. Ca²⁺-dependent proteases in ischemic neuronal death: a conserved 'calpain-cathepsin cascade' from nematodes to primates. *Cell Calcium*. 2004; 36(3-4):285-93.
9. De Duve C. In: Hayashi T, ed. *Subcellular Particles* New York: Ronald Press Co., 1952:128-59.
10. Reinheckel T. On the road to inflammation: linking lysosome disruption, lysosomal protease release and necrotic death of immune cells. *Cell Cycle*. 2013; 12(13):1994.
11. Festjens N, Vanden Berghe T, and Vandenabeele P. Necrosis, a wellorchestrated form of cell demise: signalling cascades, important mediators and concomitant immune response. *Biochim Biophys Acta*. 2006; 1757: 1371-1387.
12. Fink SL, Cookson BT. Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages. *Cell Micro*. 2006; 8: 1812-1825.
13. Brennan MA, Cookson BT. Salmonella induces macrophage death by caspase-1-dependent necrosis. *Mol Micro*. 2006; 38: 31-40.
14. Keller M, Ruegg A, Werner S, Beer HD. Active caspase-1 is a regulator of unconventional protein secretion. *Cell*. 2008; 132: 818-831.
15. Berghe TV, Vanlangenakker N, Parthoens E, Deckers W, Devos M, et al. Necroptosis, necrosis and secondary necrosis converge on similar cellular disintegration features. *Cell Death Differ*. 2010; 17: 922-930.
16. Christofferson DE, Yuan JY. Necroptosis as an alternative form of programmed cell death. *Curr Opin Cell Biol*. 2010; 22: 263-268
17. Lima H Jr, Jacobson LS, Goldberg MF, Chandran K, Diaz-Griffero F, et al. Role of lysosome rupture in controlling Nlrp3 signaling and necrotic cell death. *Cell Cycle*. 2013; 12: 1868-1878.
18. Guicciardi ME, Gores GJ. Complete lysosomal disruption: a route to necrosis, not to the inflammasome. *Cell Cycle*. 2013; 12: 1995.
19. Turk B, Turk D, Turk V. Lysosomal cysteine proteases: more than scavengers. *Biochim Biophys Acta*. 2000; 1477(1-2):98-111.
20. Lecaille F, Kaleta J, Brömme D. Human and parasitic papain-like cysteine proteases: their role in physiology and pathology and recent developments in inhibitor design. *Chem Rev*. 2002; 102(12):4459-88.
21. Nitatori T, Sato N, Kominami E, Uchiyama Y. Participation of cathepsins B, H, and L in perikaryal condensation of CA1 pyramidal neurons undergoing apoptosis after brief ischemia. *Adv Exp Med Biol*. 1996; 389:177-85.
22. Hill IE, Preston E, Monette R, MacManus JP. A comparison of cathepsin B processing and distribution during neuronal death in rats following global ischemia or decapitation necrosis. *Brain Res*. 1997; 751(2):206-16.
23. Seyfried D, Han Y, Zheng Z, Day N, Moin K, Rempel S, Sloane B, Chopp M. Cathepsin B and middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Neurosurg*. 1997;87(5):716-23.
24. Kohda Y, Yamashima T, Sakuda K, Yamashita J, Ueno T, Kominami E, Yoshioka T. Dynamic changes of cathepsins B and L expression in the monkey hippocampus after transient ischemia. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996; 228(2):616-22.
25. Towatari T, Nikawa T, Murata M, Yokoo C, Tamai M, Hanada K, Katunuma N. Novel epoxysuccinyl peptides. A selective inhibitor of cathepsin B, in vivo. *FEBS Lett*. 1991;280(2):311-5.
26. Blomgren K, Zhu C, Wang X, Karlsson JO, Leverin AL, Bahr BA, Mallard C, Hagberg H. Synergistic activation of caspase-3 by m-calpain after neonatal hypoxia-ischemia: a mechanism of "pathological apoptosis"? *J Biol Chem*. 2001; 276(13):10191-8.
27. Rami A. Ischemic neuronal death in the rat hippocampus: the calpain-calpastatin-caspase hypothesis. *Neurobiol Dis*. 2003; 13(2):75-88.
28. Tardy C, Codogno P, Autefage H, Levade T, Andrieu-Abadie N. Lysosomes and lysosomal proteins in cancer cell death (new players of an old struggle). *Biochim Biophys Acta*. 2006;1765(2):101-25.
29. Zhu C, Qiu L, Wang X, Hallin U, Candé C, Kroemer G, Hagberg H, Blomgren K. Involvement of apoptosis-inducing factor in neuronal death after hypoxia-ischemia in the neonatal rat brain. *J Neurochem*. 2003; 86(2):306-17.
30. Baud O, Li J, Zhang Y, Neve RL, Volpe JJ, Rosenberg PA. Nitric oxide-induced cell death in developing oligodendrocytes is associated with mitochondrial dysfunction and apoptosis-inducing factor translocation. *Eur J Neurosci*. 2004; 20(7):1713-26.
31. Cao G, Xing J, Xiao X, Liou AK, Gao Y, Yin XM, Clark RS, Graham SH, Chen J. Critical role of calpain I in mitochondrial release of apoptosis-inducing factor in ischemic neuronal injury. *J Neurosci*. 2007; 27(35):9278-93.
32. Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams KR, Latronico N. Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*. 2006;37:1334 -1339.
33. Tsuchiya K, Kohda Y, Yoshida M, Zhao L, Ueno T, Yamashita J, Yoshioka T, Kominami E, Yamashima T. Postictal blockade of ischemic hippocampal neuronal death in primates using selective cathepsin inhibitors. *Exp Neurol*. 1999; 155(2):187-94.
34. Yoshida M, Yamashima T, Zhao L, Tsuchiya K, Kohda Y, Tonchev AB, Matsuda M, Kominami E. Primate neurons show different

- vulnerability to transient ischemia and response to cathepsin inhibition. *Acta Neuropathol.* 2002; 104(3):267-72.
35. Jovin TG, Yonas H, Gebel JM, Kanal E, Chang YF, Grahovac SZ, Goldstein S, Wechsler LR. The cortical ischemic core and not the consistently present penumbra is a determinant of clinical outcome in acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke.* 2003;34(10):2426-33.
36. Dormandy TL. An approach to free radicals in medicine and biology. *Acta Physiol Scand* 1980; 492:153-68.
37. Huang D, Ou B, Prior RL. The chemistry behind antioxidant capacity assays. *J Agric Food Chem* 2005; 53:1841-56.

Ethics

Ethics Ethics Committee Approval: The study was approved by Eskisehir Osmangazi University animal testing local Ethical Committee (Approval Date/ Number: 05.11.2007/27).

Informed Consent:

Author Contributions: Idea/concept: EÖ, RD, ZÖ, HÖ, GK, FA, KU., Design: EÖ, RD, ZÖ, HÖ, GK, FA, KU Data Collection: EÖ, RD, ZÖ, HÖ, GK, FA, KU, Data Processing: EÖ, RD, ZÖ, HÖ, GK, FA, KU Analysis/Comment: EÖ, RD, ZÖ, HÖ, GK, FA, KU Literature research/review: EÖ, RD, ZÖ, HÖ, GK, FA, KU., Writing: EÖ. authors discussed the results and contributed to the final manuscript.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Acknowledgment: The authors express their gratitude to the dental students who participated in the study by filling out the questionnaire.

Research Article / Araştırma Makalesi

Evaluation of Serum Lipid Levels in Patients Using Carbamazepine
Karbamazepin Kullanan Hastalarda Serum Lipid Düzeylerinin Değerlendirilmesi

¹Sinem Gürcü, ²Ali Uncu, ³Gülğün Uncu

¹Eskişehir City Hospital, Department of Pharmacy, Eskişehir, Türkiye
²Eskişehir City Hospital, Medical Biochemistry Clinic, Eskişehir, Türkiye
³Eskişehir City Hospital, Neurology Clinic, Eskişehir, Türkiye

Abstract: Epilepsy is a neurological disease that requires long-term drug therapy. Carbamazepine (CBZ) is a drug that is effective in partial seizures, including complex partial seizures, and tonic-clonic seizures. It was aimed to evaluate the effect on serum lipid profile in patients who used CBZ. Medical biochemistry laboratory data between January and December 2021 were analyzed retrospectively. Patients (n=59) who used monotherapy and at least 2 years of CBZ were included in the study. Patients under 18 years of age were not included. In the control group, 34 healthy people with normal blood parameters, who applied to outpatient clinics for different reasons at the same age, and did not have a disease that would affect the lipid profile, were selected. The mean age of the patients was 36 ±8 years. LDL-cholesterol levels were found to be higher in patients treated with carbamazepine compared to the control group (p<0.05). There was no significant difference in serum triglyceride (TG), and HDL-cholesterol levels in the patient and control groups (p>0.05). There was no gender difference in the effect of carbamazepine on LDL-cholesterol (p>0.05). High serum LDL-cholesterol levels cause atherosclerosis and coronary artery disease. The lipid profile of carbamazepine, which is used regularly at the therapeutic level, changes. Due to the association of high LDL-cholesterol levels with atherosclerosis, it is important to monitor lipid levels in patients using CBZ, especially considering the long duration of use of this pharmacotherapy.
Keywords: Carbamazepine, cholesterol/blood, lipid/blood, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol

Özet: Epilepsi, uzun süreli ilaç tedavisi gerektiren nörolojik bir hastalıktır. Karbamazepin (CBZ), kompleks parsiyel nöbetler dahil parsiyel nöbetlerde ve tonik-klonik nöbetlerde etkili olan bir ilaçtır. Bu çalışmada, karbamazepin kullanan hastalarda serum lipid profili üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. Ocak-Aralık 2021 tarihleri arasındaki tıbbi biyokimya laboratuvar verileri geriye dönük olarak analiz edildi. Çalışmaya monoterapi ve en az 2 yıl CBZ kullanan hastalar (n=59) dahil edildi. 18 yaş altı hastalar dışlandı. Kontrol grubu olarak kan parametreleri normal, farklı nedenlerle polikliniklere başvuran, aynı yaşta, lipid profilini etkileyecek bir hastalığı olmayan 34 sağlıklı kişi seçildi. Hastaların yaş ortalaması 36±8 idi. Karbamazepin ile tedavi edilen hastalarda kontrol grubuna göre LDL-kolesterol düzeyleri daha yüksek bulundu (p<0,05). Hasta ve kontrol grupları arasında trigliserit (TG) ve HDL-kolesterol düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05). Karbamazepinin LDL-kolesterol üzerindeki etkisinde cinsiyet farkı yoktu (p>0,05). Yüksek serum LDL-kolesterol seviyeleri kesinlikle ateroskleroz ve koroner arter hastalığına neden olmaktadır. Terapötik düzeyde düzenli olarak kullanılan karbamazepinin lipid profili değişmektedir. Yüksek LDL-kolesterol düzeylerinin ateroskleroz ile ilişkisi nedeniyle, özellikle bu farmakoterapinin uzun süreli kullanımı göz önüne alındığında, CBZ kullanan hastalarda lipid düzeylerinin izlenmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Karbamazepin, kolesterol/kan, lipid/kan, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol.

ORCID ID of the authors: SG. [0000-0001-8534-7369](https://orcid.org/0000-0001-8534-7369), AU. [0000-0003-4358-8687](https://orcid.org/0000-0003-4358-8687), GU. [0000-0002-2770-0547](https://orcid.org/0000-0002-2770-0547)

Received 19.08.2023

Accepted 13.09.2023

Online published 13.09.2023

Correspondence: Sinem GÜRCÜ- Eskişehir City Hospital, Department of Pharmacy, Eskişehir, Türkiye
e-mail: sinimgurcu@yahoo.com.tr

1. Introduction

Epilepsy is a common serious neurological disorder characterized by recurrent seizures that can occur at any age, race, and social class. Epilepsy begins after birth and affects the entire age range, and has many causes, with many different seizure types and identifiable syndromes. Different studies have been conducted on the prevalence of epilepsy in our country, and it can be said to be approximately 7-10 per thousand (1, 2).

Carbamazepine is a drug that is effective in partial seizures, including complex partial seizures, and tonic-clonic seizures. After absorption from the gastrointestinal tract, it is metabolized in the liver by the cytochrome P-450 enzyme system. Antiepileptic drugs are important in preventing seizures. Depending on the type of epileptic seizure, the duration of treatment may last four to five years, sometimes for a lifetime. The side effects of the use of antiepileptic drugs vary. In addition to its early side effects, behavioral, memory, hormonal, and hematological side effects can be observed in long-term use. Although it is thought that deaths from cardiovascular diseases are more common in epileptic patients compared to the general population and that this situation is not directly related to the use of antiepileptic drugs, the cause is still unknown (3, 4).

Atherosclerosis is the most common cause of death in developed countries; it causes serious mortality and morbidity by causing diseases such as cerebrovascular disease, coronary heart disease, and peripheral artery occlusion (5). The World Health Organization has reported that atherosclerosis will be the first cause of mortality worldwide shortly. Although clinical signs of atherosclerosis are not typically seen until the sixth decade of life, many risk factors for coronary artery disease and stroke facilitate the development of atherosclerosis in the early stages of life (6). The relationship between serum lipid and lipoprotein concentrations and atherosclerosis is known. It has been shown that drugs used for a long time can affect serum lipid surfaces in different ways (7).

2. Materials and Methods

2.1. Study design

All the methods in the study were approved by the Non-Interventional Clinical Research Ethical Committee of Eskişehir Osmangazi University (Date: 15/02/2022 #14). The study was carried out by the statement of the Helsinki Declaration.

Patients over the age of 18 years who were admitted to the neurology outpatient clinic with a diagnosis of epilepsy between January and December 2021 were included in the study. Laboratory data of the patients were retrospectively analyzed. Serum carbamazepine levels of 72 patients were measured between these dates. Patients (n=59) who were on monotherapy and CBZ for at least 2 years were included in the study. Patients with chronic diseases other than epilepsy, pregnant and lactating women, and patients who reported chronic alcohol consumption were excluded.

All these data were obtained from hospital automation records. The control group was composed of 34 healthy individuals who applied to the outpatient clinics for control or administrative reasons, did not have any disease that would affect their lipid profile, had normal blood parameters (blood serum glucose, liver function tests, and serum creatinine within normal limits) and were the same age as the patient group.

Serum carbamazepine was measured with the Chemiluminescence Microparticle Immunoassay (CMIA) method. The serum lipid panels (HDL-cholesterol, and triglyceride) of the patients and controls were studied using the colorimetric, Endpoint Reaction. LDL-cholesterol levels were determined by using the Friedewald Formula ($\text{LDL-cholesterol} = (\text{Total cholesterol} - \text{HDL-cholesterol}) - \text{TG}/5$) if the triglyceride level was below 400 mg/dL and by direct LDL-cholesterol measurement by using the colorimetric method if the triglyceride level was above 400 mg/dL. Architect C8200 Integrated System (Clinical Chemistry and Immunoassay Analyzer, Abbott Diagnostics, USA) device was used for all these analyses.

2.2. Statistical analysis

Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests were used to determine the distribution. Parameters that showed normal distribution were expressed as mean ± standard deviation (SD), and those that did not were expressed as median (25-75 percentile). While evaluating the study data, the Independent Sample T test was used for two-group comparisons of normally distributed parameters, and the Mann-Whitney U test was used for two-group comparisons of non-normally distributed parameters. Statistical analysis was performed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 21. If P<0.05, the difference between the means was considered significant.

3. Results

A total of 59 patients, 24 males, and 35 females, were included in the study. The mean age of female patients was 36 years and 37

years for male patients. The epilepsy duration of the patients included in the study was a minimum of 2 years and a maximum of 23 years. The mean duration of CBZ use was 8.12 ± 4.8 years. CBZ blood levels ranged between 1.39 and 15.6 µg/ml. The duration of antiepileptic use and drug blood levels of the CBZ group are presented in Table 1.

The control group consisted of 17 females and 17 males. The mean age of the control group was 36 years. There was no significant difference between the groups in terms of gender and age (p>0.05).

HDL-cholesterol, triglyceride, and LDL-cholesterol levels of the patient and control groups were compared. The mean values of HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, and TG in the patient and control groups are presented in Table 1. Mean ± SD, median, and percentile values are presented in Table 1.

Table 1. Demographic and clinical parameters of the epilepsy patient and control groups.

Parameters	Control	Patients	p-value
Age (year)	36	36 ± 8	>0.05*
Gender (n)			>0.05**
Female	17	35	
Male	17	24	
Duration of using carbamazepine (year)	none	8,12 ± 4,8	
Carbamazepine drug level (µg/ml)	none	6,05 ± 4,32	
LDL-cholesterol (mg/dL) (Percentile 25 – 75)	101 (101 ±26)	125 (125±42)	<0.05**
HDL-cholesterol (mg/dL) (Percentile 25 – 75)	53 (40 – 66)	54 (40 – 65)	>0.05*
TG (mg/dL) (Percentile 25 – 75)	119 (75 – 133)	143 (107 – 165)	>0.05*

Values are mean ± SD, significance was defined as P < 0.05. *Independent Sample T test
**Mann Whitney U

4. Discussion

Epilepsy is a disease that often requires lifelong medication. Long-term use of medication is associated with serious potential side effects. It has been known for many years that dyslipidemia is an important risk factor for atherosclerosis. LDL-cholesterol plays an important role in the atherosclerotic process by increasing endothelial permeability,

increasing the formation of foam cells, and increasing the retention of lipoproteins in blood vessels (8). In addition, one of the side effects caused by the use of antiepileptics is increased oxidative stress. The cell structure is damaged as a result of chemical reactions of high amounts of free radicals with cell membrane lipids, proteins, and nucleic acids.

As in many diseases, it can be said that atherosclerosis is caused by increased oxidative stress (9). In the literature, there are controversial results of CBZ use on serum lipids. Chuang et al. reported that long-term CBZ and other antiepileptic treatments altered vascular risk factors due to increased serum lipid levels (10).

In a study conducted by Deniz et al. in 2011, LDL-cholesterol levels were found to be significantly higher, whereas no difference was observed in HDL-cholesterol levels (11). In a study conducted by Tekgül et al. on newly diagnosed epilepsy patients, no significant change was found in the lipid profile of patients receiving valproate, phenobarbital, and carbamazepine monotherapy before and 2 years after treatment in any group (12). On the contrary, El-Farahaty et al. observed an increase in LDL-cholesterol, and HDL-cholesterol levels in patients using CBZ, but found no significant change in TG (13). In another study published by Büyükgöl in 2020 LDL-cholesterol levels were found to be significantly lower in patients using CBZ compared to the control group (14).

Isojärvi et al. reported that serum HDL-cholesterol concentrations increased after 2 months of carbamazepine treatment, while serum LDL-cholesterol and triglyceride concentrations increased transiently in the first year of the drug. In the study, the increase in serum total cholesterol levels was associated with an increase in serum γ -glutamyltransferase concentrations (15). In a study conducted by Demircioğlu et al. in children, LDL-cholesterol, and HDL-cholesterol levels were found to be

significantly higher in patients using CBZ (16).

In a study conducted by Mintzer et al. in 2020, an increase in LDL-cholesterol, and HDL-cholesterol levels and no change in triglyceride levels were observed. In addition, they stated that CBZ provided Class II evidence that it increased serum lipids (17). In a study conducted by Apak et al. in 2008, they reported an increase in HDL-cholesterol levels and a decrease in LDL-cholesterol levels (18).

In our study, we found that only LDL-cholesterol levels were higher in patients using CBZ compared with healthy individuals. No significant change was observed in the HDL-cholesterol and TG levels of the patients. This result is partially compatible with the literature. This may be due to the limited sample size and the retrospective design of the study. In addition, since the study was retrospective, the serum cholesterol levels of the patients at the beginning of drug treatment could not be measured. Since groups could not be formed with the current sample size, the relationship between CBZ use duration and serum lipid levels could not be studied. This is one of the limitations of the study.

All these findings suggest that long-term use of CBZ may be associated with an increase in serum LDL-cholesterol levels and may play a role in the development of atherosclerosis. Since antiepileptic treatments are long-term, the potential side effects of drugs used chronically in treatment should be taken into consideration. However, long-term and prospective studies on this subject will provide more definite results.

REFERENCES

1. Karaağaç N, Yeni SN, Şenocak M, et al. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsy*. 1999;40:637-642.
2. Çelik O, Apaydın Kaya Ç. Epilepsi ve Aile Hekimliği. *Jour Turk Fam Phy*. 2023; 14 (2): 64-81.
3. Methaneethorn J, Manupat L, Nattawut L. A systematic review of population pharmacokinetics of carbamazepine. *Sys Rev Pharm*. 2020:653-73.
4. Yip VLM, Pertinez H, Meng X, et al. Evaluation of clinical and genetic factors in the population pharmacokinetics of carbamazepine. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(6):2572-2588.
5. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, et al. Pathophysiology of

- Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3346.
6. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;21;352(16):1685-95.
 7. Yanai H, Hiroshi Y. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. *Global health & medicine.* 2021:15-23.
 8. Kullo IJ, Ballantyne CM. Conditional risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(2):219-30.
 9. Marchio P, Guerra-Ojeda S, Vila JM, et al. Targeting Early Atherosclerosis: A Focus on Oxidative Stress and Inflammation. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;1;2019:8563845.
 10. Chuang YC, Chuang HY, Lin TK, et al. Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia.* 2012;53(1):120-8.
 11. Deniz O, Keklikoglu HD, Keskin S, et al. Uzun süreli valproik asit ve karbamazepin tedavisinin vucut kitle indeksi ve serum lipid düzeyi uzerine etkisi. *Archives of Neuropsychiatry.* 2011;48(2):103-6.
 12. Tekgul H, Demir N, Gokben S. Serum lipid profile in children receiving antiepileptic drug monotherapy: is it atherogenic? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19:1151-1155.
 13. El-Farahaty RM, El-Mitwalli A, Azzam H, et al. Atherosclerotic effects of long-term old and new antiepileptic drugs monotherapy: a cross-sectional comparative study. *J Child Neurol.* 2015;30:451-457.
 14. Büyükçöl H, Güneş M. The Effects of Antiepileptic Medications on Lipid Profile, Thyroid Panel, and Vitamin Level. *Cureus.* 2020;12(10):e11005.
 15. Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Myllylä VV. Serum Lipid Levels During Carbamazepine Medication: A Prospective Study. *Arch Neurol.* 1993;50(6):590-593.
 16. Demircioğlu S, Soylu A, Dirik E. Carbamazepine and valproic acid: effects on the serum lipids and liver functions in children. *Pediatr Neurol.* 2000;23(2):142-6.
 17. Mintzer S, Dimova S, Zhang Y, et al. Effects of lacosamide and carbamazepine on lipids in a randomized trial. *Epilepsia.* 2020;61(12):2696-2704.
 18. Apak İ, Tamam Y, Çakmak G, et al. Uzun Süreli Karbamazepin Monoterapisinin Epilepsi Hastalarında Serum Lipit Düzeylerine Etkisi. *Dicle Tıp Dergisi.* 2008;35(2):128-133.

Authorship Contributions: Concept: SG, AU. Design: SG, AU. Data Collection or Processing: SG, AU, GU. Literature Search: SG, AU. Writing: SG, AU.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Eskisehir Osmangazi University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 2022/14, Date: 15.02.2022).

Informed Consent: The authors declared that getting consent from the patients was unnecessary because the study was a retrospective data analysis.

Research Article / Araştırma Makalesi

Predicting Cardiovascular Risk in Prediabetes Status: The Role of Atherogenic Plasma Index in Individuals with Impaired Fasting Glucose

Prediyabet Durumunda Kardiyovasküler Riskin Öngörülmesi: Bozulmuş Açlık Glukozu olan Bireylerde Aterojenik Plazma İndeksinin Rolü

Hakan Şıvgın

Tokat Gaziosmanpaşa University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Tokat, Türkiye

Abstract: Atherogenic plasma index (API) is a relatively new index used in the general population for predicting the risk of cardiovascular disease. High fasting plasma glucose (FPG) levels have been shown to be associated with diabetes mellitus and metabolic syndrome, and API. However, no study has been conducted on the relationship between impaired fasting glucose identified using fasting and 2-hour plasma glucose in the oral glucose tolerance test, hemoglobin A1c (HbA1c) levels, and API. API was calculated using the logarithm of the molar ratio of triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol. The relationship between glucose metabolism parameters with diabetes status and API was analyzed. The frequency of prediabetes and diabetes in the study participants was 35.3% (n=58) and 25.3% (n=40), respectively. 40 individuals were identified as Type 2 diabetes (fasting glucose >125 mg/dl, OGTT 2nd hour >200 mg/dl), 58 as impaired fasting glucose (IFG) prediabetes (fasting glucose: 100-125 mg/dl, OGTT 2nd hour <140mg/dl), and 66 individuals as a non-diabetic control group (glucose <100 mg/dL). 28.1% of participants were in the low-risk group (API<0.11), 18.2% were in the medium-risk group (API 0.11-0.21), and 53.6% were in the high-risk group (API>0.21). High API (high-risk group) was found to be significantly associated with prediabetes and diabetes status. API was also significantly associated with HbA1c, FPG, and 2-hour plasma glucose levels in the OGTT. AIP was significantly associated with the parameters of diabetes and prediabetes. Simple calculations made from fasting lipid panel results can provide more information in assessing the risk of cardiovascular disease with IFG patients in prediabetes status.

Keywords: Atherogenic Plasma Index, Prediabetes, Diabetes Mellitus, Dyslipidemia

Özet: Aterojenik plazma indeksi (API), kardiyovasküler hastalık riskini tahmin etmek için kullanılan nispeten yeni bir indekstir. API'nin metabolik sendrom, yüksek açlık plazma glukoz (FPG) ve diabetes mellitus ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, açlık plazma glukozu oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. saat plazma glukozu ve hemoglobin A1c (HbA1c) kombinasyon testleri kullanılarak API ile bozulmuş açlık glukozu arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma yapılmamıştır. API, trigliseritin yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterole molar oranının logaritmasını içeren formül kullanılarak hesaplandı. Glikoz metabolizması parametreleri ve saptanan diyabet durumları ile API arasındaki ilişki analiz edildi.: Çalışma katılımcıları arasında prediyabet ve diyabet sıklığı sırasıyla %35,3 (n=58) ve %25,3 (n=40) idi. Katılımcıların %28,1'i düşük risk grubunda (API<0,11), %18,2'si orta risk grubunda (API 0,11-0,21) ve %53,6'sı yüksek risk grubunda (API>0,21) idi. Yüksek AIP (yüksek risk grubu), prediyabet ve diyabet ile önemli ölçüde ilişkiliydi. HbA1c, FPG ve OGTT 2.saat plazma glukoz seviyeleri ile API önemli ölçüde ilişkiliydi. AIP, bozulmuş açlık glukozu ve metabolik sendrom parametreleri ile önemli ölçüde ilişkiliydi. API gibi lipid panelli basit hesaplamalar, prediyabet ve diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmek için bilgi sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Aterojenik Plazma İndeksi, Prediyabet, Diabetes Mellitus, Dislipidemi

ORCID ID of the authors: HS. [0000-0001-5008-6576](https://orcid.org/0000-0001-5008-6576)

Received 18.08.2023

Accepted 08.09.2023

Online published 08.09.2023

Correspondence: Hakan ŞIVGIN- Tokat Gaziosmanpaşa University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Tokat, Türkiye
e-mail: sivginhakan@gmail.com

1. Introduction

Prediabetes is a metabolic condition characterized by blood glucose levels that are higher than normal but not yet high enough to be classified as diabetes. It has been shown that prediabetes is associated with increased cardiovascular risk and mortality (1,2). In prediabetic patients, the rate of developing diabetes is stated to be 70% in some publications. Therefore, early diagnosis increases the clinical importance of the disease by preventing the development of diabetes and diabetes-related clinical complications. The American Diabetes Association (ADA) has defined impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT). Since 2005, ADA has been using the term prediabetes for IFG and IGT (3,4). At the time of type 2 diabetes diagnosis, 10-20% of patients have complications. This situation should lead us to think that prediabetes is not a silent stage but harbors the health risks carried by diabetes. This period leads to a series of problems for the development of both microvascular and macrovascular diseases.

Atherogenic Plasma Index (API) is defined as an indicator used to assess low-density lipoprotein (LDL) particles and plasma atherogenicity, calculated with the formula of the base-10 logarithm of the ratio of plasma triglycerides (TG) to high-density lipoprotein (HDL). Current studies have shown that API not only reflects the real relationship between protective and atherogenic lipoproteins but also has emerged as a strong indicator of atherosclerosis and cardiovascular disease (CVD) (5,6). Looking at the current literature, it is emphasized that API is a strong and reliable biomarker for predicting CVD risk for individuals with metabolic syndrome, hypertension and DM. API is therefore indicated as an indicator of LDL particle size not determined by the normal lipid profile (7-9). According to our extensive literature review, no study has been conducted evaluating the relationship between individuals with impaired fasting glucose identified by fasting plasma glucose, oral glucose tolerance test (OGTT), and HbA1c, and API. We aimed to evaluate the relationship between API and those with

impaired fasting glucose among prediabetic individuals.

2. Materials and Methods

The study was conducted after obtaining ethical approval from Tokat Gaziosmanpasa University Clinical Researches Ethics Committee (Date: 08.06.2023, Decision No: 23-KAEK-192). All study procedures were conducted complying with the ethical guidelines and principles stated in the Declaration of Helsinki. Patients who presented to our internal medicine outpatient clinic with new diagnosed of T2DM and IFG between 01.01.2023 and 01.07.2023, who were screened on FPG, 75 gr OGTT and Hba1c levels evaluated retrospectively.

Participants were categorized into three groups with fasting plasma glucose, 75g oral glucose tolerance test (OGTT) 2-hour plasma glucose values and Hba1c levels based on the American Diabetes Association diagnostic criteria for diabetes, prediabetes and non-diabetic status. Individuals aged 18-77 years, who had not used antidiabetic treatment before were included in the study. Among the groups, 40 individuals had Type 2 diabetes (fasting plasma glucose >125 mg/dL, OGTT 2-hour >200 mg/dL), 58 individuals had impaired fasting plasma glucose (IFG) (fasting plasma glucose: 100-125 mg/dL, OGTT 2-hour <140 mg/dL) indicating prediabetes, and 66 individuals without diabetes were designated as the non-diabetic control group (glucose <100 mg/dL). The medical histories of all participants were collected, and systemic physical examinations were performed. Individuals with heart failure, acute and chronic kidney disease, chronic liver disease, hypothyroidism, hyperthyroidism, use of antihyperlipidemic drugs, steroids, omega-3, vitamin D, vitamin E, and acute infectious diseases were excluded from the study. Blood samples were taken from the antecubital vein after an 8-10 hour fasting period to determine biochemical and hemogram levels. 75 g OGTT was applied to individuals whose fasting plasma glucose measurement was found to be above 100mg/dl. The OGTT was conducted using a

solution prepared by dissolving 75 grams of glucose in 200 ml of water after an 8-12 hour fasting period. Individuals were instructed to remain as still as possible and refrain from eating, drinking, and smoking during the test. The test was concluded by collecting a venous plasma sample for glucose measurement at the 2-hour mark after ingestion of the solution. According to AIP results and regarding previous literature reports subjects were grouped into three groups: low (<0.11), intermediate ($0.11-0.21$) and increased (>0.21) risk (7-9). Atherogenic plasma index (API) and body mass index were calculated with the formulas given below:

BMI: weight (kg) divided by the square of height (m^2)

API: $\text{Log}_{10} [\text{TG}/\text{HDL-C}]$

Statistical Analysis

Statistical analysis was conducted using IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 25.0 software (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Descriptive statistics including mean (μ), standard deviation (SD), median, and lower quartile values were calculated for continuous variables. In cases of non-homogeneous distribution, median values were considered to account for the potential impact of distribution skewness. Categorical data were presented as percentages. Non-parametric analysis methods were employed for tests of significance involving continuous variables, considering sample sizes and distribution characteristics. Specifically, for comparing independent groups, the Mann-Whitney U test was utilized for groups of two, while the Kruskal-Wallis analysis of variance was applied for groups with more than two categories. Pearson and Spearman tests were chosen appropriately for significance testing of categorical variables. For normally distributed variables, Student's t-test was employed for pairwise comparisons, while for variables with non-normal distribution, the Mann-Whitney U test was used. The chi-square test was used to assess statistical significant differences between categorical variables. The obtained results were subjected to statistical evaluation at a

95% confidence interval with a significance level of $p < 0.05$.

3. Results

A total of 164 individuals with screened diabetes status, 127 (77.4%) female and 37 (22.6%) male, with an overall mean age of 41.01 (SD ± 12.21 , ranging from 18-77) years were enrolled in the study. The study was conducted on three groups: 40 (24.3%) newly diagnosed Type 2 diabetes, 58 (35.3%) prediabetes with IFG and 66 (40.2%) nondiabetic control group evaluated at the Internal Medicine Clinic of Tokat Gaziosmanpasa University Hospital between January 1 and July 1 2023. When focusing on the main subject of the study the Atherogenic Plasma Index (API), the minimum, maximum and mean values were found to be -0.41, 1.11 and 0.33 ± 0.33 mmol/L respectively for all participants.

Comparing clinical and biochemical findings among the three study groups (diabetes, prediabetes, and nondiabetic control), statistically significant differences ($p < 0.01$) were observed in terms of BMI, API, total cholesterol, triglycerides, HDL-C, LDL-C, fasting plasma glucose, HbA1c, creatinine and GFR (Glomerular Filtration Rate) values. Specifically in the diabetes group, the highest values were observed for BMI, API, total cholesterol, triglycerides, LDL-C, glucose, HbA1c and creatinine, while the non-diabetic healthy control group had the lowest averages for these parameters. Conversely, the mean HDL and GFR values were lowest in the diabetes group and highest in the control group. No significant differences were observed in AST, ALT and hemoglobin values across the three study groups. When evaluating only the diabetic and prediabetic groups (Table 2), significant differences ($p < 0.01$) were noted for API, TG, LDL-C, fasting plasma glucose, OGTT 2nd hour plasma glucose and HbA1c, which were higher in the diabetic group. Total cholesterol and creatinine values were also significantly ($p < 0.05$) higher in the diabetic group, while GFR values were significantly lower. In Table 3, participants were categorized into risk groups based on API, irrespective of diabetes

status. The distribution showed that 28.1% (n=47) were in the low-risk group (API <0.11), 18.2% (n=30) intermediate-risk group (API=0.11 – 0.21), and 53.6% (n=88) were in the high-risk group (API >0.21). Significant differences (p<0.01) were observed among API risk groups concerning age, BMI, API, total cholesterol, triglycerides, LDL-C, HDL-C, fasting plasma glucose, HbA1c, creatinine and GFR values. A significant difference (p<0.05) was observed in ALT values. The means of age, BMI, API, total cholesterol, triglycerides, LDL-C, fasting plasma glucose, HbA1c, creatinine and AST values were highest in the high-risk group, while HDL values were lowest in the high-risk group.

Table 4 presents diabetes status and rates according to API risk groups. High API risk

status (API >0.21) was significantly associated with diabetic individuals (p<0.001). The likelihood of prediabetic individuals being in the high API risk group was higher compared to nondiabetic individuals (32.7% vs. 22.8%, p<0.04). Similarly, diabetic individuals had a higher likelihood of being in the high API risk group compared to prediabetic individuals (57.4% vs. 32.7%, p=0.002). As shown in Table 5, API was significantly correlated with HbA1c levels, fasting plasma glucose, and OGTT 2nd hour plasma glucose levels. According to the diagnostic diabetes test parameters, API was positively strong correlated with HbA1c. Compared to HbA1c, fasting plasma glucose and OGTT 2nd hour plasma glucose were statistically significant smaller positively correlated with API.

Table 1. Comparison of clinical and biochemical findings of the diabetic, prediabetic and non-diabetic control group

	Mean±SD			p
	Diabetic (n=40)	Prediabetic (IFG) (n=58)	Non-diabetic (Control) (n=66)	
Age (Years)	50.98±10.24	42.03±11.62	34.06±9.03	0.0001**
BMI (kg/m ²)	30.80±4.63	31.6±7.56	25.64±5.86	0.0001**
API (mmol/L)	0.63±0.28	0.40±0.30	0.09±0.20	0.0001*
Total Cholesterol (mg/dL)	209.75±42.74	189.55±43.30	171.62±36.81	0.0001*
Triglycerides (mg/dL)	228.83±130.48	143.66±92.80	75.18±29.79	0.0001**
HDL-C (mg/dL)	46.93±9.05	49.05±12.18	57.13±11.07	0.0001*
LDL-C (mg/dL)	132.30±28.56	112.93±29.25	98.27±27.90	0.0001*
FPG (mg/dL)	162.63±66.84	106.00±6.59	90.79±4.49	0.0001**
HbA1c (%)	8.15±2.03	5.78±0.41	5.31±0.33	0.0001**
Creatinine (mg/dL)	0.76±0.34	0.66±0.16	0.70±0.17	0.090**
GFR (ml/dk)	98.85±25.77	109.96±16.66	121.19±11.49	0.0001**
AST (IU/L)	20.70±7.09	19.21±5.94	18.29±5.69	0.150**
ALT (IU/L)	21.65±12.11	19.31±8.31	17.68±10.52	0.157**
Hemoglobin (g/dL)	13.35±1.46	13.37±1.40	12.78±1.74	0.072*

* Student's t-Test

** Mann Whitney U test

BMI: Body Mass Index HbA1c: Glycated Hemoglobin FPG: Fasting Plasma Glucose IFG: Impaired Fasting Glucose LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol ALT: Alanine aminotransferase AST: Aspartate transaminase BMI: Body Mass Index API: Atherogenic Plasma Index GFR: Glomerular Filtration Rate

Table 2. Comparison of clinical and biochemical findings of the diabetic and prediabetic group

	Mean±Sd		
	Diabetic (n=40)	Prediabetic (IFG) (n=58)	P
Age (Years)	50.98±10.24	42.03±11.62	0.0001**
BMI (kg/m2)	30.80±4.63	31.6±7.56	0.543**
API(mmol/L)	0.63±0.28	0.40±0.30	0.0001*
Total Cholesterol (mg/dL)	209.75±42.74	189.55±43.30	0.025*
Triglycerides (mg/dL)	228.83±130.48	143.66±92.80	0.0001**
HDL-C (mg/dL)	46.93±9.05	49.05±12.18	0.351*
LDL-C (mg/dL)	132.30±28.56	112.93±29.25	0.002*
FPG (mg/dL)	162.63±66.84	106.00±6.59	0.0001**
OGTT 2 nd Hour PG (mg/dl)	216.56±71.42	132.34±7.13	0.001**
HbA1c (%)	8.15±2.03	5.78±0.41	0.0001**
Creatinine (mg/dL)	0.76±0.34	0.66±0.16	0.060**
GFR (ml/dk)	98.85±25.77	109.96±16.66	0.011**
AST (IU/L)	20.70±7.09	19.21±5.94	0.262**
ALT (IU/L)	21.65±12.11	19.31±8.31	0.259**
Hemoglobin (g/dL)	13.35±1.46	13.37±1.40	0.948*

* Student's t-Test

** Mann Whitney U test

BMI: Body Mass Index HbA1c: Glycated Hemoglobin LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol FPG: Fasting Plasma Glucose IFG: Impaired Fasting Glucose OGTT 2nd Hour PG: Oral Glucose Tolerans Test 2nd Hour Plasma Glucose ALT: Alanine aminotransferase AST: Aspartate transaminase BMI: Body Mass Index API: Atherogenic Plasma Index GFR: Glomeruler Filtration Rate

Table 3. Comparison of clinical and biochemical findings according to atherogenic plasma index risk groups

	Mean±Sd			p
	Low Risk (API < 0,11) (n=46)	İntermediate Risk (API=0,11-0,21) (n=30)	High Risk (API > 0,21) (n=88)	
Age (Years)	34.57±1.44	39.00±2.65	45.06±1.16	0.0001*
BMI (kg/m2)	25.42±0.84	27.41±0.96	31.44±0.73	0.0001**
API(mmol/L)	-0.02±0.01	0.15±0.02	0.58±0.02	0.0001**
Total Cholesterol (mg/dL)	169.67±5.29	169.20±6.86	202.61±4.55	0.0001*
Triglycerides (mg/dL)	59.24±2.12	77.77±3.25	197.60±11.87	0.0001*
HDL-C (mg/dL)	61.94±1.50	53.52±1.90	45.89±0.96	0.0001*
LDL -C(mg/dL)	97.30±4.02	97.77±5.20	124.08±3.11	0.0001*
FPG (mg/dL)	99.30±3.61	103.28±7.96	124.03±4.40	0.004**
HbA1c (%)	5.58±0.12	5.62±0.21	6.66±0.17	0.0001**
Creatinine (mg/dL)	0.66±0.18	0.63±0.08	0.73±0.24	0.017**
GFR (ml/dk)	120.49±1.88	114.86±2.63	106.15±2.37	0.0001**
AST (IU/L)	17.67±0.69	19.90±1.64	19.76±0.59	0.141**
ALT (IU/L)	16.13±1.04	19.20±2.67	20.85±1.02	0.041**
Hemoglobin (g/dL)	12.84±0.23	12.84±0.22	13.38±0.17	0.093*

* Student's t-Test

** Mann Whimey U test

BMI: Body Mass Index HbA1c: Glycated Hemoglobin FPG: Fasting Plasma Glucose LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol ALT: Alanine aminotransferase AST: Aspartate transaminase BMI: Body Mass Index API: Atherogenic Plasma Index GFR: Glomeruler Filtration Rate

Table 4. Distribution of groups according to diabetes status and API risk groups

Parameters	Low (API<0.11) (n=46)	Risk Intermediate (API=0.11-0.21) (n=30)	Risk High Risk (API >0.21) (n=88)
Non-diabetic Group (n=66) n(%)	43 (65.1%)	8 (12.1%)	15 (22.8%)
Prediabetic Group (n=58) n(%)	28 (48.3%)	11 (18.0%)	19 (32.7%)
Diabetic Group (n=40) n(%)	12 (32.6%)	5 (13.0%)	23 (57.4%)

Chi-Square test (p<0.001),
API: Atherogenic Plasma Index

Table 5. Bivariate correlation results between API and diagnostic diabetes test parameters in all participants

Parameters	Correlation Coefficient	p
HbA1c (%)	0.320	<0.001*
FPG (mg/dL)	0.249	<0.001*
OGTT 2nd hour PG (mg/dL)	0.236	<0.001**

* Pearson correlation

**Spearman's rho

HbA1c: Glycated Hemoglobin FPG: Fasting Plasma Glucose OGTT 2nd Hour PG: Oral Glucose Tolerans Test 2nd Hour Plasma Glucose

4. Discussion

Exposure to chronic hyperglycemia in diabetic patients may result in macrovascular complications, but data on the risk of prediabetic levels of hyperglycemia and the possibility of macrovascular disease are limited. Since high blood glucose has been identified as a direct or indirect cause of atherosclerosis or clinical cardiovascular disease, prediabetes may also be a risk factor for macrovascular disease. Diabetic dyslipidemia is one of the most important associated metabolic features of diabetes that is closely related to macrovascular complications.(10) Diabetic dyslipidemia is typically characterized by elevated plasma triglyceride and low-density lipoprotein levels and low plasma high-density lipoprotein levels.(11) The reason for including patients with IFG in our study is that IFG has an isolated first phase insulin secretion defect (early phase), whereas IGT (Impaired Glucose Tolerance) is associated with both first (late phase) and second phase secretion defects. We aimed to investigate the relationship between PAI and the identification of

individuals with IFG, a prediabetic condition in which only early phase insulin secretion is impaired.

According to the National Diabetes Statistics Report published by the Diabetes Collaboration Society in 2014, 37% of the US population is prediabetic.(12) According to the 2005-2006 data of the North American Cohort (NHANES), 34.62% of the population is prediabetic, 19.4% has impaired fasting glucose (IPG), 5.4% has impaired glucose tolerance (IGT) and 9.8% has a combination of these two statuses.(13) In the TURDEP 2 study conducted in our country, the prevalence of prediabetes increased to 30.4% when APG and OGTT were analyzed together.(14,15) The reason we selected patients with IFG in our study is that IFG is the earliest diagnosed, first recognized and increasingly prevalent prediabetic condition. Currently, the diagnostic methods used to determine prediabetes have a diagnostic accuracy of around 50%. (16) In one study, combined tests were evaluated in order to

improve the diagnosticity of the used tests and from lowest to highest diagnosticity, OGTT-FPG, OGTT A1C, FPG-A1C and FPG-OGTT-A1C combinations were ranked.(17) In our study, we used a combination of OGTT and A1C in addition to FPG for diagnostic sensitivity to detect prediabetic with impaired fasting glucose. When we evaluated the plasma atherogenic index according to risk groups in our study, FPG, OGTT 2nd hour PG, HbA1C values were found to be statistically significantly lower in the low-risk group compared to the intermediate and high risk groups. The main outcome of the study was firstly that higher API values were significantly associated with abnormal glucose metabolism parameters such as higher HbA1c, FPG and OGTT 2nd hour plasma glucose levels. The main outcome of the study was firstly that higher API values were significantly associated with abnormal glucose metabolism parameters such as higher HbA1c, FPG and OGTT 2nd hour plasma glucose levels. Consistently, API was significantly associated with diabetes status in our study. The mean PAI values of both IFG and diabetic patients were in the high-risk group. We observed an increasing pattern of mean API values from non-diabetics to diabetics. Diabetics were statistically more likely to be in the API high-risk group compared between those with IFG.(57.4% vs. 32.7%, $p=0.002$). Those with IFG were also more likely to be in the API high-risk group compared to non-diabetics (32.7% vs. 22.8%, $p<0.04$) According to the our study's analysis we found that the API had a significant linear positive correlation with prediabetes and diabetes status. According to the diagnostic tests for diabetes, the strongest positive significant correlation between API and HbA1c level. And also there was a slight but statistically significant positive correlation between API with FPG and OGTT 2nd hour PG.

In cross-sectional studies, mild and moderate hyperglycemia in the range lower than the diabetic limit has been shown to increase the frequency of coronary disease.(18) A systematic review by Ford et al. investigated the association between prediabetes and cardiovascular risk factors. (19) In this meta-

analysis, in 18 studies analyzed on the basis of impaired fasting glucose (FPG>110 mg/dl), the risk value for cardiovascular disease ranged between 0.65-2.5, with a mean risk increase of 1.2. In 8 studies with an FPG cut-off of 100 mg/dL, the increased risk for cardiovascular disease ranged from 0.87-1.40, with a mean risk increase of 1.18. In a study by Jing Liu and colleagues, the risk of cardiovascular disease was 1.29 times higher, the risk of coronary heart disease was 1.42 times higher, and the risk of ischemic stroke was 1.39 times higher in those with IFG (100-125 mg/dl) compared to those with normal fasting glucose.

With our current data, patients with IFG were statistically in the high-risk group for cardiovascular disease risk in terms of API (32.7% vs. 22.8%). It has been suggested that this moderate increase in cardiovascular disease risk (approximately 20%) observed in prediabetic patients cannot be explained only by the direct effect of the high blood glucose level in the prediabetic range. Metabolic syndrome components such as obesity, dyslipidemia, hypertension, proinflammatory and prothrombotic status, which are often associated with prediabetes, may also contribute to the increase in cardiovascular disease risk (21).

Therefore, the effect of these risk factors should be taken into account when investigating the relationship between blood glucose levels and API. In terms of metabolic syndrome and dyslipidemia, high TG, low HDL and increased LDL profile were found in the diabetic and prediabetic group with IFG compared to the control group in our study. In relation to BMI, the prediabetic group with IFG had a statistically higher BMI, compared to the diabetic and control group.

In conclusion, API was significantly associated with diabetes and metabolic syndrome parameters. In this perspective, higher API may be a sign of prediabetes, diabetes, metabolic syndrome, more atherogenic lipid profile and possible existing CAD.

While this index may help to more accurately assess cardiovascular risk in diabetic patients, It may also be helpful in assessing cardiovascular risk in prediabetics with IFG who are easy to detect early. In addition, screening for prediabetes or even diabetes can

be considered in individuals with highed API levels. Larger series of prospective and multicenter studies will be needed to provide more insight into the relationship between API and prediabetic conditions.

REFERENCES

1. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *The New England journal of medicine* 2011;364(9):829–41.
2. Balkau B. The DECODE study. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. *Diabetes & Metabolism* 2000;26(4):282–6.
3. Li YW, Kao TW, Chang PK, Chen WL, Wu LW. Atherogenic index of plasma as predictors for metabolic syndrome, hypertension and diabetes mellitus in Taiwan citizens: a 9-year longitudinal study. *Scientific Reports* 2021;11(1).
4. American Diabetes Association. Screening for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003;27(Supplement 1):S11–4.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2004;28(Supplement 1):S4–36.
6. Sharma N, Baliarsingh S. High fasting serum glucose in non-diabetic subjects ≥ 45 years is an indicator of future cardiovascular events as it is positively associated with atherogenic index of plasma. *Archives of Physiology and Biochemistry* 2012;118(2):43–6.
7. Zhou K, Qin Z, Tian J, Cui K, Yan Y, Lyu S. The Atherogenic Index of Plasma: A Powerful and Reliable Predictor for Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes. *Angiology* 2021;72(10):934–41.
8. Qin Z, Zhou K, Li Y, Cheng W, Wang Z, Wang J, et al. The atherogenic index of plasma plays an important role in predicting the prognosis of type 2 diabetic subjects undergoing percutaneous coronary intervention: results from an observational cohort study in China. *Cardiovascular Diabetology* 2020;19(1).
9. Lumu W, Silver Bahendeka, Wesonga R, Kibirige D, Ronald Mutebi Kasoma, Ssendikwanawa E. Atherogenic index of plasma and its cardiovascular risk factor correlates among patients with type 2 diabetes in Uganda. *African Health Sciences* 2023;23(1):515–27.
10. Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;316(7134):823–8.
11. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated With the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2001;24(4):683–9.
12. CDC. Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States [Internet]. 2014. Available from: <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/statsreport14/national-diabetes-report-web.pdf>
13. Karve A, Hayward RA. Prevalence, Diagnosis, and Treatment of Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance in Nondiabetic U.S. Adults. *Diabetes Care* 2010;33(11):2355–9.
14. Færch K, Borch-Johnsen K, Holst JJ, Vaag A. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia* 2009;52(9):1714–23.
15. Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Jayyousi A. Prediabetes and risk of diabetes and associated complications. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2016;19(5):394–9.
16. Balion CM, Raina PS, Gerstein HC, Santaguida PL, Morrison KM, Booker L, et al. Reproducibility of impaired glucose tolerance (IGT) and impaired fasting glucose (IFG) classification: a systematic review. *Clinical Chemical Laboratory Medicine* 2007;45(9).
17. Okosun IS, Seale JP, Lyn R, Davis-Smith YM. Improving Detection of Prediabetes in Children and Adults: Using Combinations of Blood Glucose Tests. *Frontiers in Public Health* 2015;3.
18. Hsu WC, Yen AMF, Liou HH, Wang HC, Chen THH. Prevalence and Risk Factors of Somatic and Autonomic Neuropathy in Prediabetic and Diabetic Patients. *Neuroepidemiology* 2009;33(4):344–9.
19. Grundy SM. Pre-Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;59(7):635–43.
20. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-Diabetes and the Risk for Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;55(13):1310–7.

21. Liu J, Grundy SM, Wang W, Smith SC, Lena Vega G, Wu Z, et al. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. American Heart Journal 2007;153(4):552–8.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Tokat Gaziosmanpaşa University Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 23-KAEK-192, Date: 08.06.2023).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Surgical and Medical Practices: HS Concept: HS Design: HS Data Collection or Processing: HS Analysis or Interpretation: HS Literature Search: HS Writing: HS

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Case Report / Olgu Sunumu

COVID-19: A Threat of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Attack
COVID-19: Kronik İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati Atağı İçin Bir Tehdit'

Duygu Arslan Mehdiyev, Demet İlhan Algın, Gülgün Uncu, O.Osman Erdinc

Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Neurology, Eskisehir, Türkiye

Abstract: Although COVID-19 has emerged as a disease affecting the respiratory system, increasing data show it is not limited to the respiratory system but also affects both the central and peripheral nervous systems. Since it affects many people and has been declared a pandemic, information about the course of the disease and the treatment plan during and/or after COVID-19 in patients with chronic neurological disease is becoming increasingly important. A 42-year-old male patient who was hospitalized in the infectious diseases service because of being COVID-19 positive was evaluated with difficulty breathing and swallowing and weakness in four extremities. On neurological examination, muscle strength was 3/5 in all four extremities according to the Medical Research Council (MRC) scale, and there was widespread hypoesthesia in all four extremities. Deep tendon reflexes were completely absent. The first complaints of our patient started six years ago, and the diagnosis of CIDP was made two years after the first complaint, with typical clinical features and electrophysiological findings. In this case report, we share a patient with COVID-19 and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), and we aim to report the clinical worsening of CIDP with COVID-19.

Keywords: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy, COVID-19

Özet: COVID-19 solunum sistemini etkileyen bir hastalık olarak ortaya çıkmış olsa da, artan veriler solunum sistemi ile sınırlı olmadığını, hem merkezi hem de periferik sinir sistemini de etkilediğini göstermektedir. Pandemi olarak ilan edilmesi ve birçok insanı etkilemesi nedeniyle, kronik nörolojik hastalığı olan hastalarda COVID-19 sırasında ve/veya sonrasında hastalığın seyri ve tedavi planı ile ilgili bilgiler giderek önem kazanmaktadır. COVID-19 pozitif olması nedeniyle enfeksiyon hastalıkları servisine yatırılan 42 yaşındaki erkek hasta, solunum ve yutma güçlüğü, dört ekstremitede güçsüzlük şikayeti ile değerlendirildi. Nörolojik muayenesinde dört taraflı kas gücü 3/5 ve dört ekstremitede yaygın hipoestezi saptandı. Derin tendon refleksi genellikle yoktu. Hastamızın ilk şikayetleri 6 yıl önce başlamış, tipik klinik özellikleri, elektrofizyolojik bulguları sonucunda 2 yıl sonra CIDP tanısı konmuştu. Bu vaka raporunda, COVID-19 ve kronik inflammatuar demiyelinizan polinöropatili (KİDP) bir hastayı paylaşıyoruz ve COVID-19 ile KİDP'nin klinik kötüleşmesini bildirmeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: CIDP, COVID-19, polinöropati atağı

ORCID ID of the authors: DAM. [0000-0002-0438-4502](https://orcid.org/0000-0002-0438-4502), DİA. [0000-0002-3322-5105](https://orcid.org/0000-0002-3322-5105), GU. [0000-0002-2770-0547](https://orcid.org/0000-0002-2770-0547)
OOE. [0000-0002-2149-392X](https://orcid.org/0000-0002-2149-392X)

Received 01.02.2023

Accepted 21.07.2023

Online published 31.07.2023

Correspondence: Duygu ARSLAN MEHDİYEV - Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Neurology,
Eskisehir, Türkiye e-mail: nefinarslan@hotmail.com

1. Introduction

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy is the most common demyelinating polyneuropathy type. It causes symmetrical muscle involvement that lasts longer than 8 weeks, may progress with attacks, and is characterized primarily by diffuse sensory involvement. It is thought to be an autoimmune disease, but it has demonstrated no genetic predisposition (1). Steroids, IVIG, and plasma exchange are used in the treatment, and its most important feature is that it is a treatment-responsive neuropathy.

Although it is known that COVID-19 is a disease that affects the respiratory system primarily, it has been shown that central nervous system involvement is not uncommon in recent studies and reported cases. Demonstration of the presence of SARS-CoV-2 in the cerebrospinal fluid of patients diagnosed with COVID-19 also supports nervous system involvement (2). Also, our knowledge about the course of the disease and the treatment strategy increases day by day in patients with existing chronic neurological diseases after COVID, but it is still not sufficient.

After COVID-19, neurological complications such as acute cerebrovascular events, encephalitis, and Guillain-Barre syndrome (GBS) have been reported (3). Cases of COVID-19 with a diagnosis of myasthenia gravis have been reported. However, in the literature, we found only one case with a diagnosis of CIDP that worsened in terms of CIDP because of COVID-19 (4).

2. Case Report

The first complaint of our 42-year-old male patient started six years ago. Because of typical clinical features, electrophysiological findings, and albuminocytologic dissociation in the cerebrospinal fluid, he was diagnosed with CIDP 2 years after the first symptoms.

Steroid treatment was tried, but we could not achieve a significant response. Then, the patient was followed with intravenous

immunoglobulin (IVIG) therapy every 21 days, and the active course of the disease regressed. During the COVID-19 pandemic, the patient's mother had respiratory symptoms, and the polymerase chain reaction (PCR) result for COVID-19 was positive. The PCR test was performed because the patient had contact with his mother. There was a ground-glass appearance in the lower zones of both lungs on thorax computed tomography (CT). In laboratory tests, hemogram, d-dimer, and fibrinogen were within normal limits at admission. Ferritin was slightly higher at 273 ng/ml (normal: 15–260). During the follow-up period, d-dimer increased to 2.11 mg/LL (normal: 0-0.55), and ferritin increased to 1213 ng/ml. CRP 37.5 mg/LL (normal: 0-5), procalcitonin 0.16 (<0.5: bacterial infection other than systemic infection or viral infection), and CKMB 2.4 ng/ml (normal: 0-5.2) were detected. The patient was consulted by the infectious diseases and clinical microbiology departments, and favipiravir, dexamethasone, and symptomatic therapy was started. Then the patient was evaluated for CIDP exacerbation because of difficulty breathing and swallowing and weakness in four extremities. His neurological examination revealed a four-sided muscle strength of 3/5 and diffuse hypoesthesia in all four extremities. It had been 18 days since the last IVIG dose.

Electromyography (EMG) performed approximately 1 month before the CIDP attack revealed sensorimotor polyneuropathy accompanied by common symmetrical demyelinating-type conduction blocks (Table 1). Post-attack CIDP EMG revealed temporal dispersion, conduction blocks in the peroneal and tibial nerves, and extended sensorimotor polyneuropathy (Table 1).

Hence, a total of 2 g/kg IVIG treatment was given to the patient for 5 days. Significant improvement was observed in the patient's clinic, and we discharged him on the 12th day after we completed the treatment process.

Table 1. Pre-attack and Post-attack CIDP nerve conduction study findings of the patient

Pre-attack CIDP nerve conduction study findings of the patient

Peripheral Nerve	Distal latency (m/sn)	Amplitude(M-mV/S-uV) Distal/Proximal	Nerve conduction velocity (m/sn)	F-M latency (ms)
Median motor right	3.67	8.2 / 6.9	52.5	28.5
Median motor left	3.54	7.8/ 7.1	51.2	26.7
Ulnar motor right	2.82	9.3/ 7.1	51.8	30.6
Peroneal motor right	13.1	2.2/ 2.2	33.9	NR
Peroneal motor left	10.5	2.7/ 2.4	34.2	NR
Tibial motor right	3.56	8.0/ 1.2	28.3	54.8
Median sensory right	NR	NR	NR	
Median sensory left	NR	NR	NR	
Ulnar sensory right	NR	NR	NR	
Radial sensory right	2.79	9.3	41.4	
Sural sensory right	3.16	2.3	42.9	
Sural sensory left	2.9	3.4	44.3	
Peroneus superfic sensory right	NR	NR	NR	

Post-attack CIDP nerve conduction study findings of the patient

Median motor right	4.02	7.1/ 3.1	39.4	NR
Median motor right	3.67	7.0/ 3.8	39.8	NR
Ulnar motor right	3.8	7.8/ 6.2	47.5	NR
Peroneal motor right	17.5	0.83/ 0.46	25.6	NR
Peroneal motor left	13.6	1.6 / 1.1	29.7	NR
Tibial motor right	6.72	4.5/ 1.5	28.3	NR
Median sensory right	NR	NR	NR	
Median sensory left	NR	NR	NR	
Ulnar sensory right	NR	NR	NR	
Radial sensory right	NR	NR	NR	
Sural sensory right	NR	NR	NR	
Sural sensory left	NR	NR	NR	
Peroneus superfic sensory right	NR	NR	NR	

(No Response ; NR)

3. Discussion and Conclusion

Although the mechanism of peripheral nervous system involvement in COVID-19 is not fully understood, it is thought that it is primarily related to the immune system and that the virus has a direct cytotoxic effect on peripheral nerves in Guillain-Barré syndrome (GBS) (5). Another theory emphasizes molecular similarity mechanics.

Cases of GBS seen after COVID-19 are older, with a more severe clinical course and more common demyelinating neuropathy, unlike typical GBS (5). Although a case of myasthenia gravis developing after COVID-19 has not been reported, worsening after COVID-19 has been reported in patients diagnosed with existing myasthenia gravis (5).

A 69-year-old female patient with no known neurological disease in the literature was diagnosed with CIDP induced by COVID-19 (6). Apart from this, two patients with

COVID-19 diagnosed with CIDP have been reported. A 69-year-old male patient presented with a fever and neurological clinical deterioration (7). On the other hand, a 53-year-old female patient was diagnosed with COVID-19 after she was admitted with only neurological deterioration without fever, respiratory, or gastroenterological complaints (8). In both patients, COVID-19 was negative in nasopharyngeal samples and positive in samples taken by bronchoscopy. It has been interpreted that inadequate coughing because of muscle weakness in GBS and CIDP patients may explain the lower viral load in the upper respiratory tract than in the lower respiratory tract (8). It showed clinical improvement in both patients with IVIG therapy. The diagnosis of COVID-19 after clinical worsening occurred in both patients and our patient suggests that COVID-19 is associated with neurological deterioration.

Clinical improvement with IVIG treatment given to patients for CIDP attacks also supports this hypothesis.

Although the data are insufficient to prove the relationship between COVID-19 and CIDP worsening at this stage, it suggests that care

should be taken in terms of possible clinical worsening in cases of suspected and/or diagnosed COVID-19 in patients followed up with a diagnosis of immune-mediated chronic neuropathy. More case data and research are needed on this subject.

REFERENCES

1. Mathey K. E, Park B. S, Hughes A.C. R, Pollard D. J, Armati J. P, Barnett H. M, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:973-985.
2. Moriuchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases* 2020;94:55-58.
3. Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020; 38:1549.e3-1549.e7.
4. Abu-Rumeileh S, Garibashvili T, Ruf Wolfgang, Fangerau T, Kassubek J, Althaus K, et al. Exacerbation of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in concomitance with COVID-19. *J Neurol Sci* 2020; 418: 117106.
5. Paybast S, Gorji R, Mavandadi S. Guillain-Barre Syndrome as a Neurological Complication of Novel COVID-19 Infection: A Case Report and Review of the Literature. *Neurologist* 2020;25:1-18.
6. Patel D, Mandal G, Chukwueke L, Woods K. A Rare Case of COVID-19-Induced Chronic Demyelinating Polyneuropathy. *Cureus*. 2022 ;14(5):e25165.
7. Abu-Rumeileh S, Garibashvili T, Ruf W, Fangerau T, Kassubek J, Althaus K, Otto M, Senel M. Exacerbation of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in concomitance with COVID-19. *J Neurol Sci*. 2020;418:117106.
8. Van Looy E, Veenker L, Steyaert A, Leenders J, Malfroid G, De Cauwer H. COVID-19-induced exacerbation of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol*. 2021:3129-3131.

Informed Consent: The authors declared that informed consent form was signed by the patient.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by the authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions: Surgical and Medical Practices: DAM, DÍA, OOE. Concept: DAM, DÍA, OOE. Design: DAM, DÍA, GU. Data Collection or Processing: DAM, DÍA. Analysis or Interpretation: DAM, DÍA, GU. Literature Search: DAM, GU. Writing: DAM.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Case Report / Olgu Sunumu

Nadir Bir Olgu Sunumu: Pediatrik Hastada Dış Kulak Yolundaki Keneye Bağlı İzole Periferik Fasiyal Paralizi

A Rare Case Report: Isolated Peripheral Facial Paralysis Due to Tick in the External Ear Canal in a Pediatric Patient

¹Gökhan Yılmaz, ²Gamze Öztürk Yılmaz

¹Bitlis Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Bitlis, Türkiye
²Bitlis Tatvan Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Bitlis, Türkiye

Abstract: A ten-year-old girl was brought to our clinic with complaints of right ear pain for five days, inability to close her right eye for three days, and immobility at the corner of her mouth. On physical examination, a tick in the right external ear canal and grade 6 peripheral facial paralysis, according to House-Brackmann staging, were observed. The tick was removed alive and medical treatment was started. On the ninth day of follow-up, it was observed that his paralysis had completely resolved. In this article, a case of isolated peripheral facial paralysis due to a tick in the external auditory canal is presented with clinical findings, diagnosis and treatment process in the light of current literature.

Anahtar Kelimeler: Facial paralysis, Tick, Ear

Özet: On yaş kız hasta beş gündür sağ kulak ağrısı, üç gündür sağ gözünü kapatamama ve ağız köşesinde hareketsizlik şikayetleri ile kliniğimize getirildi. Fizik muayenede sağ dış kulak yolunda kene ve House-Brackmann evrelemesine göre grade 6 periferik fasiyal paralizi izlendi. Kene canlı olarak çıkartıldı ve medikal tedavi başlandı. Takiplerin dokuzuncu gününde paralizinin tamamen düzelmiş olduğu görüldü. Bu makalede dış kulak yolundaki keneye bağlı gelişen izole periferik fasiyal paralizi olgusu klinik bulgular, tanı ve tedavi süreci ile birlikte güncel literatür eşliğinde sunulmuştur.

Keywords: Fasiyal paralizi, Kene, Kulak

ORCID ID of the authors: G.Y. [0000-0002-1900-3565](https://orcid.org/0000-0002-1900-3565), GÖY. [0000-0002-9478-7603](https://orcid.org/0000-0002-9478-7603)

Received 01.05.2023

Accepted 14.06.2023

Online published 15.06.2023

Correspondence: Gökhan YILMAZ- Bitlis Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Bitlis, Türkiye
e-mail: gokhan824@gmail.com

1. Giriş

Keneler insanlar dahil omurgalıları konak olarak seçen zorunlu kan emici artropodlardır. İnsanlarda aşırı duyarlılık reaksiyonları, felç, kene ensefaliti gibi toksine bağlı nörolojik komplikasyonlara sebep olmalarının yanında Lyme, Tifo, Tularemi, Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi gibi hastalıkların patojenleri için vektörlük yaparlar. Erken tanı ve tedavi ile kenenin uzaklaştırılması sonucu semptomlar geri dönüşlü olsa da yaklaşık %10 mortalite oranı bildirilmiştir. Literatürde kenenin kulağa penetrasyonu sonucu izole fasiyal paralizi nadir olarak bildirilmiştir. İzole fasiyal paralizi kenenin kulak arkasına veya dış kulak yoluna tutunmasından sonraki üç günden üç haftaya kadar görülebilir. İyileşme ise kenenin çıkartılması sonrası genellikle hemen başlar (1-3).

Bu makalede nadir rastlanan bir vaka olan sağ dış kulak yoluna yerleşmiş kene sonrası izole sağ periferik fasiyal paralizi görülen on yaşındaki hastanın klinik bulguları, tanı ve tedavi süreci güncel literatür eşliğinde sunulmuştur.

2. Olgu Sunumu

On yaş kız hasta beş gündür sağ kulakta ağrı ve kaşınma, üç gündür sağ gözünü kapatamama, sağ ağız köşesinde hareketsizlik şikayetleri ile ailesi tarafından Kulak Burun Boğaz polikliniğimize getirildi. Hastanın ailesinden köyde yaşadıkları, hastayı hemen getiremedikleri, ateşinin yükselmediği ve bilinen ek hastalığının olmadığı öğrenildi. Fizik muayenede sağ dudak komissüründe

hareket olmadığı, sağ gözünü hiç kapatamadığı ve sağ kaşını kaldıramadığı görüldü. House-Brackmann evrelemesine göre grade 6 periferik fasiyal paralizi olarak değerlendirildi (Şekil 1a, 1b). Otoskopik muayenede sağ dış kulak yolu kemik kısım ile kulak zarının üzerinde kene görüldü (Şekil 2). Diğer kulak burun boğaz muayeneleri ve nörolojik muayenesi normal değerlendirildi. Vücudunda döküntü izlenmedi. Poliklinik ortamında forseps yardımıyla kene canlı olarak çıkartıldı, kulak zarı ve dış kulak yolunda kenenin tutunduğu yerdeki hiperemi haricinde patoloji görülmedi. Ardından dış kulak yolu alkol ile dezenfekte edildi. Yapılan odyometrik incelemede işitme normal sınırlardaydı. Kenenin tür incelemesi için merkezimizde mikrobiyolojik incelemeler yapılmadı. Hastanın ateş yüksekliği yoktu ve laboratuvar tetkiklerinde hemogram, sedimentasyon, C-reaktif protein, koagülasyon, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal aralıktaydı. Tedavide 1 mg/kg /gün metilprednizolon, 1 mg/kg lansoprazol, 80 mg/kg Amoksisilin-Klavulanik Asit başlandı. Üç günde bir alınan hemogram, biyokimya ve koagülasyon tetkikleri normal seyretti. Lyme Hastalığı yönünden serumda B. Burgdorferi'ye spesifik IgM ve IgG değerleri negatif geldi. Kontrastlı kulak ve beyin manyetik rezonans görüntüleme sonuçlarında patoloji görülmedi. Takiplerde ek semptom ve komplikasyon yaşanmadı. İkinci günde düzelmeye başlayan paralizinin dokuzuncu günde tamamen düzelmiş olduğu görüldü (Şekil 3a, 3b). Bu olgu sunumu için hastanın velisinden sözlü ve yazılı onam alınmıştır.



Şekil 1a, 1b. Periferik fasiyal paralizinin tedavi öncesi görünümü



Şekil 2. Dış kulak yolundaki kenenin görünümü



Şekil 3a, 3b. Hastanın tedavi sonrası görünümü

3. Tartışma

Kene kaynaklı felçler özellikle sert kene türleri (*Ixodes* ve *Dermacentor*) ile ilişkilidir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar ülkemizin sert kene grubundan olan *Hyalomma marginatum* için endemik bir bölge olduğunu ve sert kenelerin sebep olduğu felçler için risk altında olduğumuzu göstermiştir. Kene ısırığı sonucu salgılanan tükürüğün lokal anestetik etkisi sebebiyle konak tarafından genellikle fark edilmez (1). Klinik tablo botulismus ve Guillian-Barre sendromunu taklit edip akut asenden flask motor paralizi şeklinde olabileceği gibi izole fasiyal paralizi olarak da görülebilir (2). Kene felcinin kenenin ürettiği nörotoksinin kaynaklandığı bilinmektedir. Salgılanan bu toksin kas liflerinde motor nöron aksiyon potansiyellerini ve presinaptik asetilkolin salınımını inhibe ederek miyonöral

iletimi tamamen bloke eder (3). Dış kulak yoluna kene tutunmasına bağlı izole fasiyal paralizi birkaç teori ile açıklanabilir. Kulak zarındaki perforasyon varlığında kene tükürüğündeki toksin orta kulağa geçerek oradan fallop kanalındaki doğal bir açıklıktan fasiyal sinire ulaşabilir. Kulak zarının sağlam olması durumunda ise inflamatuvar sürecin kalıcı dehissanslardan doğrudan fallop kanalına invazyonu veya enfeksiyöz organizmaların fallop kanalındaki fasiyal sinirde ödem ve inflamasyon meydana getirmeleri ile olabilir (4). Kulak zarı sağlam olarak görülen hastamızda izole fasiyal paralizinin nörotoksinin dehissanslardan fallop kanalına geçişi sonucu olmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Kene kaynaklı izole fasiyal paralizi sıklıkla iyi seyirli bir hastalık olup kenenin tutunması sonrası saatler günler içinde ortaya çıkar. En sık 1-5 yaş arası çocuklarda ve özellikle kızlarda bildirilmiştir. Saçlı deri, kulak arkası, dış kulak yolu riskli bölgelerdir. İlk belirti sıklıkla kulak ağrısıdır. Hastalığın kenelerin aktivasyon dönemi olan nisan-ağustos aylarında arttığı bilinmektedir. Paralizinin şiddeti kenenin tutunma süresine ve toksinin bulaşma olasılığına bağlıdır. Ayırıcı tanıda Lyme hastalığı ve Bell paralizi bulunmaktadır. Türk literatüründe Gürbüz ve ark. 3 yaşında kız hastada grade 4, Doğan ve ark. 33 yaşında erkek hastada grade 2, Uğuz ve ark. ise 47 yaşında erkek hastada grade 3 keneye bağlı izole periferik fasiyal paralizi olgusu olmak üzere üç vaka bildirilmiştir. Üçünde de etken *Hyalomma marginatum* olarak analiz edilmiştir (1-3). Kliniğimize temmuz ayında başvuran on yaşındaki kız hastada grade 6 periferik fasiyal paralizi görüldü. Kırsal bölgede yaşayan hastamızın ailesinden alınan anamneze göre ilk olarak kulak ağrısı başlamış ardından yaklaşık iki gün sonra yüzünün sağ tarafında asimetri meydana gelmiştir. Olgumuzun Lyme hastalığı için serolojisi negatif olup kenenin tür tayini yapılamadı.

Tedavi kenenin erken dönemde saptanması ve çıkartılmasıdır (1). Dış kulak yolundaki kenenin çıkartılması için uygun imkanlar sağlanmalı ve deneyimli sağlık çalışanı tarafından yapılmalıdır (5). Literatürde kenenin mekanik olarak direkt çıkartılması veya rahatsız edici bir solüsyon (alkol, kokain, sıvı parafin, zeytinyağı, sodyum bikarbonat) verilerek kenenin kendiliğinden çıkmasının sağlanması olmak üzere iki yaklaşım tarif edilmiştir. Fakat en sık önerilen ve en başarılı çıkartma yöntemi kenenin mekanik olarak çıkartılmasıdır (3,6). Bunun için kenenin yeri tespit edildikten sonra en kısa sürede, kenenin ağız kısmı koparılmadan ve ezilmeden bir forseps veya pens yardımı ile çıkarılması önerilmektedir (2). Kene çıkartıldıktan sonra geride kenenin parçalarının kalıp kalmadığı kontrol edilmeli ve ısırılan yer dezenfekte edilmelidir. Kene çıkartıldıktan sonra iyileşme

REFERENCES

1. Uğuz M, Erdoğan NM, Eken E. Kene ilişkili Fasiyal Paralizi. Türkiye parazitoloji Derg. 2015; 39: 248–251.

süreci iki haftaya kadar uzayabilmekle birlikte saatler içinde de görülebilmektedir (1). Fasiyal paralizi tedavisi için kortikosteroidler en çok tercih edilen tedavi seçeneğidir (5). İdiyopatik fasiyal paralizide çocuklarda oral kortikosteroidlerin özellikle ilk üç gün içerisinde başlanması önerilir. Önerilen tedavi rejimi 1-2 mg/kg/gün olup doz azaltılarak sonlandırılmalıdır (7). Ayrıca çocuklarda kortikosteroidlerin iyileşme sürecini hızlandırdığı bildirilmiştir (8). Kene kaynaklı fasiyal paralizin tedavisinde kortikosteroidlerin etkinliği kanıtlanamamış olsa da sinirdeki ödem ve inflamasyonun azaltılması için reçete edilmektedir (5). Hastamızın sağ dış kulak yolundaki kene öncesinde hiçbir işlem uygulanmadan forseps yardımı ile çıkartıldı ve ardından dış kulak yolu alkol ile dezenfekte edildi. sistemik kortikosteroid ve antibiyotik tedavisi başlandı. Literatürle uyumlu olarak ikinci günde düzelmeye başlayan paralizin dokuzuncu günde tamamen düzelmiş olduğu görüldü.

Keneye bağlı hastalıkları en aza indirmek için kişisel ve çevresel korunma yöntemleri sağlanmalıdır. Özellikle Kırım Kongo Kanamalı Ateşi'nin endemik olduğu bölgelerde kimyasal ilaçlamalar yapılmalı, açık alanlarda açık renkli ve mümkünse kapalı kıyafetler tercih edilmelidir. Maruz kalan kişilerin fizik muayenesinde dış kulak yolu gibi nadir temas yerlerine de dikkat edilmelidir (2,9). Kırsalda yaşayan hastamız ile ailesi keneye bağlı hastalıklar ve korunma yöntemleri konusunda bilgilendirildi.

4. Sonuç

Ölümcül hastalıklara sebep olabilen kenenin olabilecek en kısa sürede deneyimli kişiler tarafından çıkartılması gerekmektedir. Özellikle endemik bölgelerde izole periferik fasiyal paralizi vakalarında dış kulak yolu gibi nadir temas bölgeleri de muayene edilmelidir. Unutulmamalıdır ki kenenin erkenden tespit edilmesi ve çıkartılması ile paralizide kısa sürede iyileşme görülmektedir ayrıca ölümcül komplikasyonlar engellenebilmektedir.

2. Gürbüz MK, Erdoğan M, Doğan N, Birdane L, Cingi C, Cingi E. Olgusu: kene ısırması ile oluşan izole

- fasiyal paralizi. Türkiye Parazitoloji Derg. 2010; 34: 61-64.
- Doğan M, Devge C, Tanrıöver O, Pata YS, Sönmezoğlu M. Kulak Kanalı İçinde Hyalomma Cinsi Kene Isırığına Bağlı Fasiyal Sinir Paralizi. Türkiye parazitoloji Derg. 2012; 36: 254–257.
 - Patil MM, Walikar BN, Kalyanshetkar SS, Patil SV. Tick induced facial palsy. Indian Pediatr. 2012; 49: 57–58.
 - Rajinder S, Nik Adilah NO. Intra-aural tick resulting in facial nerve paresis. Malays Fam Physician. 2017; 12: 25-27.
 - Zamzil AA, Baharudin A, Shahid H, Din Suhaimi S, Nor Affendie MJ. Isolated facial palsy due to intra-aural tick (ixodoidea) infestation. Arch Orfac Sci. 2007;2: 51–53.
 - Ciorba A, Corazzi V, Conz V, Bianchini C, Aimoni C. Facial nerve paralysis in children. World J Clin Cases. 2015;3: 973-979.
 - Hanci F, Türay S, Bayraktar Z, Kabakuş N. Childhood Facial Palsy: Etiologic Factors and Clinical Findings, an Observational Retrospective Study. J Child Neurol. 2019; 34: 907-912.
 - Kader Ç, Erbay A. Dış Kulak Yolunda Kene Tutunması: Bir Olgu Sunumu. Klimik Dergisi 2013; 26: 116-118.

Etik Bilgiler

Aydınlatılmış Onam: Hastaya aydınlatılmış onam formu imzalatıldığı beyan edilmiştir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: GÖY. Konsept: GÖY. Tasarım: GY. Veri Toplama veya İşleme: GY, GÖY. Analiz veya Yorum: GY, GÖY. Literatür Taraması: GY,GÖY. Yazma: GÖY.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir..

Derleme / Review

Üniversite Öğrencilerine Yönelik Ruh Sağlığı Hizmetlerinde İnternet Tabanlı Müdahaleler: Bir Gözden Geçirme
Internet-Based Interventions in Mental Health Services for University Students: A Review

¹Ömer Özer, ²Burak Köksal

¹Anadolu Üniversitesi, Açık Öğretim Fakültesi, Sosyal Hizmet ve Danışmanlık ABD, Eskişehir, Türkiye
²Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Rehberlik ve Psikolojik Danışmanlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tokat, Türkiye

Özet: Üniversite öğrencilerinde ruh sağlığı problemleri yaygındır. Ancak damgalama, ulaşım, yüksek maliyet, uzmana ulaşamama, uzun bekleme listeleri gibi nedenlerden dolayı üniversite öğrencilerinin psikolojik yardım alma eğilimleri düşüktür. Üniversite öğrencilerinin psikolojik yardım alma engellerini ortadan kaldıracak alternatif psikolojik destek müdahaleleri geliştirilmektedir. Teknolojik gelişmelerin psikoloji alanına yansımalarının bir sonucu olan internet tabanlı müdahaleler farklı gruplar ve farklı problem alanlarında etkililiği kanıtlanmış müdahalelerdir. Çeşitli kuramsal yaklaşımlara dayalı olarak geliştirilebilen internet tabanlı müdahaleler bilgisayar ya da mobil cihazlar yolu ile sunulmaktadır. İnternet tabanlı müdahaleler yüz yüze sunulan psikolojik yardım sürecine yardımcı bir araç olarak ya da tek başına bir müdahale olarak kullanılabilir. Müdahaleler bir uzman desteği eşliğinde ya da kullanıcının yalnız başına kullanacağı şekilde dizayn edilebilmektedir. Bu derleme çalışmasının ilk bölümünde internet tabanlı müdahalelerin tanımı, kapsamı, türleri, etkililiği, avantajları ile birlikte internet tabanlı müdahalelerde katılım ve erken bırakma, olumsuz/yan etkiler ele alınmıştır. İkinci bölümde internet tabanlı müdahalelerin farklı problem alanları üzerindeki etkililiği üniversite öğrencileri üzerindeki çalışmalar bağlamında değerlendirilmiştir. Son bölümde Türkiye'deki mevcut durum ele alınmış ve bu alanda çalışacak araştırmacılara önerilerde bulunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: İnternet tabanlı müdahale, Psikolojik yardım, Ruh sağlığı, Üniversite öğrencileri

Abstract: Mental health problems are common among university students. However, university students are less likely to seek psychological help due to stigmatization, distance, high psychotherapy costs, difficulty accessing specialists, and long waiting lists. Internet-based interventions, which result from the reflection of technological developments in psychology, are interventions that have proven to be effective in different groups and in various problem areas. Developed on the basis of different theoretical approaches, internet-based interventions are delivered via computers or mobile devices. Internet-based interventions can be used both in clinical samples and in the general population, as an additional tool in face-to-face psychological help or as a separate intervention. Interventions can be designed to be used by the user alone or with the support of an expert. The first part of this review discusses the definition, scope, types, effectiveness, advantages, participation and early dropout, and negative/adverse effects of internet-based interventions. In the second part, the effectiveness of internet-based interventions in different problem areas is evaluated in the context of studies conducted on university students. The current situation in Turkey is also discussed and suggestions are made for researchers who will study this field.

Keywords: Internet-based intervention, Psychological help, Mental, health, University students

ORCID ID of the authors: ÖÖ. [0000-0003-2740-2723](https://orcid.org/0000-0003-2740-2723), BK. [0000-0003-2447-0923](https://orcid.org/0000-0003-2447-0923)

Received 04.06.2023

Accepted 11.07.2023

Online published 18.08.2023

Correspondence- Ömer ÖZER- Anadolu Üniversitesi, Açık Öğretim Fakültesi, Sosyal Hizmet ve Danışmanlık ABD, Eskişehir, Türkiye
e-mail: omer_ozer@anadolu.edu.tr

1. Giriş

Üniversite yılları birçok yenilik ile birlikte farklı problemlerin de ortaya çıktığı önemli bir yaşam dönemidir. Üniversite öğrencileri bu dönemde sosyal, mesleki, eğitsel ve bireysel alanlarda sorunlar yaşamaktadırlar (1,2). Öğrencilerin yaşadığı bu sorunların depresyon, anksiyete ve stres gibi ruh sağlığı problemleri ile yakından ilişkili olduğu belirtilmektedir (3). Ruh sağlığı sorunları ilk olarak ergenlik ve gençlik döneminde başlamaktadır (4). Buna bağlı olarak üniversite döneminde de ruh sağlığı sorunları yaygın olarak görülmektedir (5,6). Bu sorunlar yıllar içerisinde de katlanarak artış göstermektedir (7,8).

Üniversite döneminde ruhsal rahatsızlıklar her ne kadar yaygın olarak görülse de damgalanma korkusu, gizlilik, sorununu tek başına çözmeye çalışma gibi farklı nedenlerle, bireylerin profesyonel bir uzmandan psikolojik yardım alma düzeylerinin düşük olduğu ifade edilebilir (9,10). Türkiye'deki üniversite öğrencilerinin öncelikli yardım alma kaynaklarının profesyonel bir uzman yerine aile ve arkadaş olduğu bilinmektedir (11,12). Ancak üniversite öğrencileri, özellikle ilk yıllarda ailesinden ve arkadaşlarından ayrılmaları ve yeni bir ortamda bulunmaları nedeniyle bu destek kaynaklarından da uzaklaşmaktadırlar. Buna bağlı olarak da üniversitelerin psikolojik danışma ve rehberlik merkezlerine daha çok bir ve ikinci sınıfta başvurumaktadırlar (13,14). Öğrencilerin yaşadığı ruh sağlığı sorunlarının yaygınlığı dikkate alındığında, bu problemlerle başa çıkmak için psikolojik danışma merkezlerine başvurma oranının düşük olduğu ifade edilebilir (15). Buna rağmen üniversite psikolojik danışma ve rehberlik merkezlerinin birçoğunun kaynaklarının yetersiz kalması nedeniyle bu merkezlerde bekleme listeleri oluşmaktadır (16). Bütün bunlar birlikte değerlendirildiğinde üniversite öğrencilerinin yardım alma engellerini ortadan kaldıracak ve öğrencilerin ilgisini çekebilecek alternatif psikolojik yardım seçeneklerine ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

İnternet tabanlı psikolojik yardım

müdahaleleri, üniversite öğrencileri için ruh sağlığı hizmetlerine erişimi artıracak alternatif bir yaklaşımdır (17). İnternet tabanlı sistemler ve mobil uygulamalar, kendi kendine yardım kitapları gibi kullanıcıların psikolojik sorunlarını yönetmek için faydalı beceriler öğrenmelerine olanak sağlarken diğer yandan bir kendi kendine yardım kitabına göre daha aktif bir katılıma zemin oluşturmaktadır (18). Literatürde üniversite öğrencilerinin (ruh sağlığı problemi yaşasın ya da yaşamasın) ruh sağlığı ile ilgili internet üzerinden bilgi aradıkları ve internet tabanlı müdahaleleri kullanma niyetlerinin yüksek olduğu belirtilmektedir (19). Özellikle üniversite öğrencilerinin bilgisayar, internet ve akıllı telefonları yaygın bir biçimde kullandıkları dikkate alındığında, teknolojiyle bütünleşmiş psikolojik yardım müdahalelerinin ruh sağlığı hizmetlerinin sunumunda önemli bir araç olabileceği ifade edilebilir.

İnternet tabanlı müdahaleler alanyazında 30 yıldan fazla bir süredir araştırılmaktadır ancak Türkiye'de bu alanla ilgili çalışmalar görece sınırlıdır (20). Üniversite öğrencilerini konu edinen bir çalışmaya ise rastlanılamamıştır. Bu çalışmada üniversite öğrencileri üzerinde gerçekleştirilmiş çalışmalarla sınırlandırarak internet tabanlı müdahalelerin dayandığı kuramsal yaklaşımlar, türleri, uzman desteği, müdahalelerin etkililiği, müdahalelerin avantajlarını içeren bir genel değerlendirme yapılmıştır. Daha sonra internet tabanlı müdahalelerde iki önemli konu olan katılım /erken bırakma ve dezavantajlar/ yan etkiler ele alınmıştır. Son bölümde ise farklı problem alanlarında üniversite örneğinde gerçekleştirilen müdahale çalışmaları derlenmiş ve Türkiye'deki mevcut durum değerlendirilmiştir. Çalışmanın psikolojik yardım alanında çalışan araştırmacılara genel bir bakış sunacağı, bu alanda çalışmak isteyen araştırmacıların konuya olan ilgisini destekleyeceği ve bu sayede araştırmacılar için bir başlangıç noktası oluşturacağı düşünülmektedir.

2. İnternet Tabanlı Müdahaleler

İnternet tabanlı müdahaleleri tanımlamadan önce aslında bu müdahalelerin özünü oluşturan kendi kendine yardım (self-help) kavramını tanımlamak yararlı olacaktır. Kendi kendine yardım, standart bir psikolojik tedavi protokolünü içerisinde barındıran kılavuzlar, kitaplar, ses dosyaları, videolar veya bu formatların bazı kombinasyonlarının kişinin kendisi tarafından yürüttüğü tedavi yöntemini tanımlamaktadır (21,22). Temel olarak bibliyoterapi olarak da bilinen müdahaleler, kendi kendine yardım uygulamalarının ilk örneklerini oluşturmaktadır. Kendi kendine yardım müdahaleleri teknoloji alanındaki yaşanan hızlı değişimler, internet erişim oranının artması, mobil cihazlarla internet erişiminin mümkün olması sayesinde internet tabanlı bir yapıya evrilmiştir.

İnternetin, psikolojik müdahalelerin geliştirilmesi ve sunumunda kullanılması ile birlikte e-terapi, siber terapi, e-sağlık, tele-sağlık, bilgisayar destekli müdahaleler, internet destekli müdahaleler vb. birçok terim kullanılmaya başlanmıştır (23). Burada aynı müdahaleye farklı terimler kullanılması gibi ya da birbirinden tamamen farklı olan müdahaleler için de aynı terimin kullanılarak karıştırılması mümkün olabilmektedir. Kapsayıcı bir ifade ile psikolojik yardım alanındaki internet tabanlı müdahaleler; psikolojik bozuklukları önlemek, tedavi etmek ya da kullanıcıların iyi oluş düzeylerini ve başa çıkma becerilerini artırmak amacıyla, etkisi bilimsel olarak kanıtlanmış psikoterapötik müdahalelerin, çevrimiçi web sayfası, mobil uygulama ya da bilgisayar yazılımları aracılığı ile kullanıcının genelde ruh sağlığı uzmanı olan bir rehber eşliğinde ya da tamamen kendi başına kullanabileceği biçimde sunulması şeklinde tanımlanabilir. İnternet tabanlı müdahaleler psikolojik yardım hizmetlerinin sunumu ve dağıtımında önemli avantajlara sahiptir. İnternet tabanlı müdahaleler, ulaşım engelleri, bulunduğu bölgede ruh sağlığı uzmanının bulunmaması, maddi engeller nedeniyle tedaviye erişememe gibi zorlukları ortadan kaldırırken yer ve zamanı kendine yönelik ayarlayabilme (24), anonimliği koruyarak damgalanmayı önleme (24,25), kendini daha rahat ifade edebilme

(26,27) erişilebilir olma, ulaşım ve zamandan tasarruf sağlama (28) gibi avantajları itibarıyla kullanışlı ve işlevsel görünmektedir.

Birçok avantajı içerisinde barındıran internet tabanlı müdahaleler genel bir sınıflama olarak üç grupta ele alınır (29). Bunlar; bilgi verici eğitimsel internet tabanlı müdahaleler (yalnızca bilgi verme amaçlı) (Örn. <https://helpguide.org/>), bireyin kendi başına yürüttüğü internet tabanlı müdahaleler (bir müdahale programını kişi kendi yürütür ayrıca destek verilmez) (Örn. <https://moodgym.com.au/>) ve bir uzman tarafından destek sunulan internet tabanlı müdahalelerdir (hazırlanmış müdahale programını kişi yürütür ve uzman/koç tarafından da kişiselleştirilmiş dönütler verilir)(Örn: <https://caring-universities.com/>). Bilgi verici eğitimsel müdahaleler hariç diğer iki gruptaki internet tabanlı müdahalelerde içerikler genel olarak modüller halinde sunulmaktadır. Pek çok internet tabanlı müdahale, belirli sayıda bölümden oluşmaktadır ve belirli bir süre içerisinde kullanılmak üzere tasarlanmaktadır. Bir bölümden diğer bölüme geçiş, zamana göre (haftada veya ayda), bölüm içeriğini tamamlamaya göre veya ikisinin ortak bir kombinasyonuna göre değişebilmektedir (30,31). Bu bağlamda internet tabanlı müdahaleler, metinler, sesler veya videolar aracılığıyla didaktik bilgileri içermeye, öğrenmeyi desteklemek için etkinlik izleme, düşünce kayıtları veya sıkıntı derecelendirmeleri gibi etkileşimli araçları kullanma, kullanıcının ilerlemesini izleyebileceği grafikleri sağlama, kullanıcının devam etmesini sağlamak için de otomatik e-posta ile hatırlatmalarda bulunma gibi birçok özelliği bir arada bulundurmaktadır (31).

İnternet tabanlı müdahaleler rehberli/uzman destekli (guided) veya rehbersiz/uzman desteksiz (unguided) olarak gerçekleştirilebilmektedir. Türkiye’de aktif olarak kullanılan rehbersiz internet tabanlı müdahale www.kendikendineyardim.org adresinde hizmet vermektedir. İnternet tabanlı müdahalelerde kullanıcılar bir uzman tarafından yüz yüze, telefon veya e-posta temasları ile desteklendiğinde genellikle daha büyük etkiler elde edilmektedir (32,33).

İnternet tabanlı müdahalelerin depresyon üzerinde etkililiği ile ilgili gerçekleştirilen bir meta analiz çalışmasında rehberli müdahalenin etki büyüklüğü $d = 0.61$ olarak tespit edilirken rehbersiz müdahalenin etki büyüklüğü ise $d = 0.25$ düzeyinde kalmıştır (32). Hatta anksiyete ve depresyon problemlerinde uzman destekli kendine yardım müdahalelerinin yüz yüze psikoterapiler kadar etkili olduğu belirtilmektedir (34,35). Rehberli internet tabanlı müdahale ve yüz yüze psikoterapilerin karşılaştırıldığı 1418 kişinin dahil edildiği meta analiz çalışmasında iki müdahalenin etkililiği arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı tespit edilmiştir (34). Ayrıca terapötik olma amacı taşıyan bu desteğin bir ruh sağlığı uzmanı tarafından gerçekleştirilmediğinde de terapist destekli çalışmalar kadar etkili olduğu belirtilmektedir (33). Uzman desteği, otomatik e-posta, web tasarımı ve etkileşimli görevler gibi bireyin internet tabanlı müdahaleye uyumunu ve bağlılığını kolaylaştıran önemli bir değişkendir (36). Uzman desteğinin yoğunluğu harcanılan süreyle ilgilidir ve yoğunluğun belirli eşğin üstüne çıkmasının daha fazla fayda getirmediği belirtilmektedir (37). Rehberli çalışmalar daha etkili görünse de daha küçük bir gruba erişebilmektedir. Bununla birlikte rehbersiz çalışmaların maliyetinin düşük olması ve daha fazla kişiye ulaşabilme imkanı iki yöntemin işlevselliği ve kullanılabilirliği açısından kafa karıştırıcı olmaktadır (38).

İnternet tabanlı müdahalelerin sunum biçiminin yanı sıra bu müdahalelerin geliştirilmesinde temel alınan kuramsal yaklaşımlar da farklılaşabilmektedir. Temel alınan yaklaşımların müdahale yöntem ve teknikleri internet tabanlı müdahale içerikleri olarak kullanılmaktadır. Alanyazında kabul ve kararlılık terapisi (39,40), problem çözme terapisi (41), farkındalık temelli uygulamalar (42), diyalektik davranışçı terapi (43,44), çözüm odaklı terapi (45) ve pozitif psikoloji (46,47) gibi farklı yaklaşımlar doğrultusunda geliştirilen internet tabanlı müdahaleler bulunmaktadır. Ancak genel olarak bakıldığında internet tabanlı müdahalelerin ağırlıklı olarak bilişsel davranışçı terapi

yaklaşımı temelinde yapılandırıldığı görülmektedir (48,49). Farklı yaklaşımlara dayalı geliştirilebilen internet tabanlı müdahaleler birçok farklı problem alanında da etkili olmaktadır. Birçok sorun alanı ve ruhsal rahatsızlıkların tedavisinde etkililiği araştırılan internet tabanlı müdahalelerinin depresyon, anksiyete (49,50), somatik bozukluklar (51,52), alkol kullanımı (53,54), yeme bozuklukları (55), sosyal fobi (56) ve travma sonrası stres bozukluğu (57) gibi farklı alanlarda etkili olduğu kanıtlanmıştır.

2.1. İnternet Tabanlı Müdahalelerde Katılım ve Erken Bırakma

İnternet tabanlı müdahaleler söz konusu olduğunda bazı çalışmalar bu müdahalelerin kullanılabilirliği ve kabul edilebilirliği üzerine yoğunlaşmaktadır. Teknoloji kabulü ile bağlantılı olarak internet tabanlı müdahalelerin de kabul edilme oranının yüksek olduğu söylenebilir. Gericke ve ark. (2021) (24), üniversite öğrencileri ile yaptıkları görüşmelerde internet tabanlı müdahalelerin daha etkili ve kabul edilebilir hale gelmesi için; internet tabanlı müdahalelere başvuru için ön koşul olarak semptomların farkında olunması ve kabul edilmesi; internet tabanlı müdahalelerin anonimliğe, rahatlığa ve erişilebilirliğe değer vermesi; internet tabanlı müdahalelerin kendini açmayı, duygusal ifadeyi ve öz farkındalığı kolaylaştırması; internet tabanlı müdahalelerin pratik ve etkili beceri öğrenimine imkan tanınması; internet tabanlı müdahalelerin geri bildirimler ile geleneksel psikoterapiyi taklit edebilmesi, daha az metin ağırlıklı ve daha etkileşimli olması gibi unsurların ortaya çıktığını belirtmektedir. İnternet tabanlı müdahaleler üzerindeki bir meta analiz çalışmasında başarılı internet tabanlı müdahaleler için birkaç özellik sıralanmaktadır. Bunlar; kullanıcıların haftalar ve aylar boyunca katılımını gerektiren yoğun içeriklerinin olması; kişiselleştirilmiş geri bildirimler ve kendini izlemeyi teşvik eden etkileşimli görevlerin yanı sıra kullanıcının uyku ve yeme alışkanlıklarını takip etme, fiziksel aktiviteler oluşturma gibi internette olmadığı zamanlarda da gerçekleştirmesi gereken ödevler oluşturmaları; terapötik yaklaşımına uyumlu eğitim materyali sunması

(çoğunda özellikle BDT yaklaşımı kullanılmakta); daha fazla psikolojik desteğe ihtiyaç duyulması halinde profesyonel yardıma teşvik etmesidir (58).

Üniversite öğrencileriyle gerçekleştirilen araştırmalarda internet tabanlı müdahalelerin kabul edilebilirliğinin yüksek olduğu görülmektedir. Depresif duygudurum ve anksiyetenin önlenmesine yönelik bir programda üniversite öğrencilerinin %71'i programı yararlı bulduğunu ifade etmektedir (59). Depresif duygudurum yaşayan üniversite öğrencileri ile gerçekleştirilen başka bir çalışmada kullanıcıların internet tabanlı müdahalelerin erişilebilir olduğunu, semptomların hafiflemesini sağladığını ve kullanma deneyimlerini çoğunlukla olumlu olduğunu belirtmişlerdir (24). Kabul kararlılık terapisine dayalı geliştirilen bir önleme programında programın üniversite öğrencilerince kabul gördüğü, sistemin kullanılabilirliği değerlendirildiğinde de kullanıcıların sistemi bir başka kişiye tavsiye ederim düzeyine denk gelen bir kullanılabilirlik bildirdikleri vurgulanmaktadır (60). İnternet tabanlı müdahaleler ile ilgili çalışmaların ağırlıklı olarak yetişkinler ve klinik örneklemelere odaklandığı görülmektedir. Bu bağlamda üniversite öğrencilerinde internet tabanlı müdahalelerin kabul edilebilirliğini artırmak için bu müdahalelerin geliştirilme sürecinde öğrencilere özgü düzenlemelerin gerçekleştirilmesi gereklidir.

İnternet tabanlı müdahalelerdeki diğer bir önemli değişken ise erken bırakmadır. Erken bırakma kullanıcının internet tabanlı bir müdahalenin belirlenen protokolünün tamamını gerçekleştirmeden müdahaleden ayrılması ve değerlendirme ölçümlerini tamamlamaması olarak tanımlanmaktadır (61). Bazı çalışmalar, üç veya daha az bölümü tamamlamayı ve sonrasında programdan ayrılmayı da erken bırakma olarak kabul etmektedirler (62,63). Üniversite öğrencileri ile gerçekleştirilen çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilse de genelde yüksek bırakma oranlarının olduğu görülmektedir (64,65). Bölüm sayısının fazla olduğu internet tabanlı müdahalelerde öğrencilerin ilerleyen bölümleri tamamlama oranları çok daha

düşüktür (17). Depresyonu olan kişilerle yürütülen bir çalışmada, kullanıcılar gençse, erkekse, eğitim düzeyi düşükse ve eşlik eden anksiyete varsa, yüz yüze bilişsel davranışçı terapi müdahalelerine kıyasla internet tabanlı bilişsel davranışçı terapi müdahalelerinden ayrılma olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (66). Birey, duygu durumundaki olumlu gelişmeler nedeniyle de internet tabanlı müdahaleleri erken bırakabilir. Ancak daha sıklıkla görülen erken bırakma nedeni sunulan internet tabanlı müdahalenin yeterince tatmin etmemesidir (17). İnternet tabanlı bir müdahalede katılımcıya 2-3 paragraflık kısa destekleyici bir hatırlatıcı otomatik e-posta gönderildiğinde katılımcıların programı tamamlama oranının yüzde 36'dan 58'e çıkabildiği belirtilmektedir (67). Erken bırakma, yukarıda açıklananlar gibi çoklu değişkenlerin birleşik etkisinden etkilenebilir ancak bilinen bir gerçek var ki o da erken bırakma internet tabanlı müdahalenin benimsenmesini ve kişinin iyi bir tedavi almasını engellemektedir (63). Bütün bunlar birlikte değerlendirildiğinde üniversite öğrencilerinin tercihlerini dikkate alarak geliştirilecek kısa süreli, kullanışlı internet tabanlı müdahalelere ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2. İnternet Tabanlı Müdahalelerde Olumsuz/Yan Etkiler

Psikolojik yardım süreçlerinde istenmeyen olaylar/durumlar; yeni semptomların ortaya çıkması, var olan belirtilerin artması, bozukluğun iyileşmemesi veya kötüye gitmesi, sürecin uzaması, danışanın uyumsuzluğu, danışan-terapist arasındaki gerginlikler, aşırı yakın danışan-terapist ilişkisi, psikoterapi sürecine bağımlılık, aile ilişkilerinde bozulma ve değişiklikler, iş ilişkilerinde bozulma ve gerginlikler, danışanın yaşam koşullarındaki olumsuz değişiklikler ve damgalanma olarak sıralanabilir (68). İstenmeyen olaylar tedavi süreciyle ilgili ya da tamamen tedavi ile alakasız olabilmektedir. Örneğin psikolojik danışma sürecindeki bir danışanın sevdiği yakını kaybetmesi istenmeyen bir olaydır ancak psikolojik danışma kaynaklı değildir (69). Psikolojik danışma kaynaklı olumsuzluklar ise müdahalenin uygulanasına göre ikiye ayrılmaktadır. Eğer olumsuz

tepkiler, etik ilkelere uygun olmayan, bilimsel olarak ispatlanmış müdahale protokolleri ya da kuramsal yaklaşımlara aykırı bir pratiğin sonucunda ortaya çıktı ise buna malpraktis denir. Burada kasten veya ihmaliyle danışana zarar verilmektedir. Ancak bundan bağımsız olarak sadece profesyonel standartlara uygun olarak yürütülen süreçlerde, müdahale ile ilgili ortaya çıkan istenmeyen olay/durumlar yan etki olarak değerlendirilmektedir. Tüm psikoterapötik müdahalelerde olduğu gibi internet tabanlı müdahalelerde de yan etkilerin olması olasıdır. Kabul edilebilirlik, etkililik ve maliyet analizi çalışmaları kadar olmasa da müdahalenin olası olumsuz etkileri alanyazında çalışılan bir konudur. Sosyal kaygı müdahalesindeki yan etkileri değerlendiren bir çalışmada 133 katılımcıdan 19'u (%14) psikolojik yardım süreci ile ilgili olduğunu düşündüğü istenmeyen olumsuz olayları yaşadığını belirtmişlerdir. En sık vurgulanan yan etkiler ise yeni semptomların ortaya çıkması, semptomların kötüleşmesi ve iyi oluşun azalması olarak belirtilmektedir. Ancak etkilerin kalıcı olmadığı, çalışma sonrasında hiçbir katılımcının sosyal kaygı düzeyinde bir artış görülmediği ifade edilmiştir (70). Karyotaki (2018) (71) tarafından gerçekleştirilen ve 13 çalışmanın dahil edildiği internet tabanlı müdahaleler ile ilgili bir meta analiz çalışmasında 3805 katılımcıdan elde edilen veriler değerlendirilmiştir. Dahil edilen çalışmalarda örneklem %7.2'sinin klinik olarak anlamlı bozulma gösterdiği (müdahale grupları için %5.8, kontrol grubu için %9.1) ifade edilmektedir. Meta analiz bulguları kötüye gidişin kontrol gruplarındaki bireylerden daha az olduğunu vurgulamaktadır. Olumsuz etkileri yordayabileceği düşünülen yaş, cinsiyet, semptom düzeyi, eğitim düzeyi ve komorbidite faktörlerinin hiçbirinin olumsuz etkilerin bir yordayıcısı olmadığı gözlenmiştir. Bir başka meta analiz çalışmasında (72) düşük eğitim düzeyine sahip bireylerde olumsuz sonuçların daha olası olduğu bu yüzden daha düşük eğitim düzeyine sahip bireylerle çalışırken tedavi sürecinde izlemenin önemli olduğu ifade edilmektedir. Katılımcıların %8.6'sının olumsuz etki bildirdiği nitel bir çalışmada, kullanıcıyla ilgili ve programla

ilgili olmak üzere olumsuz etkiler iki kategoride değerlendirilmiştir. Katılımcı ile ilgili olumsuz etkiler, içgörü düzeyi ve semptom düzeyi olarak belirtilirken programın kendisi ile olumsuz etkiler ise çevrimiçi yöntem (birbirini takip eden modüllerin ve görevlerin rahatsız edici olması), iletişim (otomatik cevaplardan kaynaklanan kişisel eğitimin eksikliği) ve uygulama (katılımcıların programı tasarladıkları gibi kullanamamaktan ve diğerlerinin nasıl kullandığı ile ilgili olumsuz düşünceler) olarak kategorilendirilmiştir (73).

3. Üniversite Öğrencilerinde İnternet Tabanlı Müdahaleler

Üniversite öğrencilerinde internet kullanımının yaygın ve teknoloji kabulünün yüksek olduğu düşünüldüğünde internet tabanlı müdahalelerin bu grup için işlevsel bir kaynak olacağı açıktır. Alanyazında birçok etkililik çalışması yetişkinler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Yine birçok çalışmanın klinik düzeyde belirti gösteren, tanı almış bireylerle gerçekleştirildiği ifade edilebilir. Bu bağlamda üniversite öğrencilerine özgü düzenlemeler içeren müdahale programlarının geliştirilmesi önemlidir. Bu bölümde alanyazında yer alan ve üniversite öğrencilerini konu edinen deneysel araştırmalar değerlendirilmektedir. Bu kapsamda depresyon, anksiyete, stres, sosyal kaygı, yeme bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu ile ilgili çalışmaların yanında herhangi bir tanıya odaklanmayan transdiagnostik yaklaşıma dayalı müdahaleler, diğer problem alanları ve psikolojik sağlamlık ile ilgili çalışmalar değerlendirilmiştir.

3.1. Depresyon, Anksiyete ve Stres

Depresyon üniversite öğrencilerinde en sık görülen ruh sağlığı problemlerinin başında gelmektedir. İsteksizlik, mutsuzluk, üzümlük, uyku sorunları, hareket ve düşüncelerde yavaşlama gibi belirtileri olan duyu durum halidir (74). Meta analiz çalışmalarında internet tabanlı müdahalelerin depresyonu azaltmada orta düzeyde etkili olduğu ve uzman desteği de eklendiğinde etkilerin arttığı bildirilmektedir (32,49). Bu kapsamda üniversite öğrencilerinin depresyon

düzeylerini azaltmaya yönelik olarak geliştirilen birçok internet tabanlı müdahale araştırması da bulunmaktadır (75,76). Üniversite öğrencileriyle gerçekleştirilen bir çalışmada rehbersiz internet tabanlı müdahalenin öğrencilerin depresyon düzeylerini düşürmede etkili olduğu belirtilirken yüksek seviyelerde erken bırakma oranlarının olduğuna da dikkat çekilmektedir (76). Ancak üniversite öğrencileri gerçekleştirilen bazı araştırmalarda da internet tabanlı müdahalelerin kontrol gruplarına kıyasla anlamlı düzeyde bir etkisinin olmadığı araştırma sonuçları da mevcuttur (75). Bir meta analiz çalışmasında internet tabanlı müdahalelerin üniversite öğrencilerinin depresyon düzeylerini düşürmede küçük etkiler gösterdiği belirtilmektedir (77).

Üniversite öğrencilerinin yoğun olarak yaşadığı ve üzerinde sık araştırma gerçekleştirilen diğer bir ruh sağlığı problemi ise anksiyetedir. Anksiyete, gelecekle ilgili tehditler, yaşanabilecek potansiyel olumsuzluklara yönelen kontrol edilemezlik duygusudur (78). Anksiyete bozuklukları içerisinde panik bozukluk, fobiler, yaygın kaygı bozukluğu vb. gibi farklı bozukluklar yer almaktadır. Bunlara özgü internet tabanlı müdahaleler bulunmakla birlikte çalışmalar daha çok genel bir anksiyete başlığı altında toplanmaktadır (79,80). Anksiyete ile ilgili 3724 katılımcının yer aldığı 34 araştırmanın meta analiz çalışmasında, internet tabanlı müdahalelerin anksiyete belirtilerini azaltmada orta ve büyük etki büyüklüğüne sahip olduğu belirtilmektedir (81). Üniversite öğrencileri ile gerçekleştirilen çalışmalarda sadece anksiyete problemine odaklanan araştırmaların (82,83) yanı sıra depresyon ve anksiyete problemlerinin ikisine birlikte odaklanan birçok çalışmanın da olduğu görülmektedir (84). Toplumdaki diğer gruplarda internet tabanlı müdahalelerin anksiyete üzerinde orta ve büyük düzeyde etkili olduğu (85,86) tespit edilse de üniversite öğrencilerindeki etki düzeylerinin daha düşük olduğu bildirilmektedir (77).

Üniversite öğrencilerinde yaygın olarak yaşanan diğer bir problem ise streştir. Stres, depresyon ve anksiyeteye eşlik etmekte hatta bu sorunların gelişmesine katkı sağlamaktadır

(87). Araştırmalarda stres daha çok diğer ruh sağlığı problemleri ile birlikte inceleniyor olsa da üniversite öğrencilerinde direkt olarak strese yönelen internet tabanlı müdahale çalışmaları da bulunmaktadır (88,89). Bu çalışmalarda da internet tabanlı müdahalelerin stres üzerinde küçük-orta büyüklükte etkili olduğu belirtilmektedir.

3.2. Alkol ve Madde Kullanımı

Alkol kullanımı, madde ya da sigara bağımlılığı problem alanları internet tabanlı müdahalelerin sıklıkla kullanıldığı problem alanlarıdır (90,91). Yetişkinler için hazırlanan ve ticari olarak da kullanılan bir programın üniversite öğrencilerine uyarlaması yapılmış ve program kullanımından sonra üniversitenin ilk yarıyılına kıyasla alkol tüketiminin azaldığı ve akademik başarıyı pozitif etkilediği bulunmuştur (92). Kişinin alkol kullanımı ile ilgili bilgilerini sorgulayarak bu bilgileri toplumun geri kalanı ile karşılaştırıp geribildirim üreten, sonrasında kısa bilgilendirme ve yerel yardım kaynaklarını öneren temel düzeyde bir uygulamanın hem önleme hem de alkol düzeyini azaltmada etkili olduğu ifade edilmektedir (93). Üniversite öğrencilerinde alkol kullanımına yönelik çalışmaların derlendiği meta analiz çalışmasında 36 çalışma ele alınmış ve müdahalelerin genel olarak kişisel geri bildirim ve çok bileşenli müdahaleler olarak iki gruba ayrılacağı, özellikle çok bileşenli (sadece geri bildirim ve yönlendirmeden ibaret olmayan) müdahalelerin alkol kullanımını azaltma konusunda daha etkili olduğu belirtilmektedir. Buradaki alkol kullanımına yönelik müdahalelerinin önemli bir kısmı AlcoholEdu isimli uygulamayı temel olarak geliştirilmiştir ve müdahalelerin etkileri altı ay sonrası izleme ölçümlerinde de devam etmektedir (94). Bu alandaki diğer meta analiz çalışmaları da benzer bulguları vurgulamakta, internet tabanlı müdahalelerin haftalık alkol tüketimini azalttığını, küçük düzeyde anlamlı etkisinin olduğunu ve en güçlü etkinin ise kişiselleştirilmiş geribildirim olduğunu vurgulamaktadır (95,96). Alkol çalışmalarını dahil etmeyen ancak tütün ve diğer maddeleri bir arada değerlendiren meta analiz çalışmasında 12 çalışma araştırmaya dahil edilmiş ve küçük etki büyüklüğü

raporlanmıştır (97). Çalışmada özellikle tütün harici maddelerle ilgili araştırmaların oldukça sınırlı olduğu ifade edilmiştir. Çalışmalar internette bağımsız çalışan bilgisayar programları, kısa mesaj (SMS) temelli müdahaleler, mobil uygulamalar ve internet temelli müdahalelerden oluşan farklı formatlarda sunulmaktadır.

3.3. Sosyal Kaygı

Üniversite öğrencilerinde sosyal kaygı yaşam kalitesini düşüren önemli bir sorundur. Sosyal kaygısı olan bireylerin psikolojik yardım arama gönüllülükleri de oldukça düşüktür. Bu bağlamda sosyal kaygının azaltılmasına yönelik olarak alanyazında internet tabanlı müdahaleler önemli bir araştırma alanı haline gelmiş ve birçok çalışmada ele alınmıştır (98–100). Bu alanda gerçekleştirilmiş bir meta analiz çalışmasında internet tabanlı müdahalelerin sosyal kaygıyı azaltmada ($d = 0.86$), yaşam kalitesini ($d = 0.53$) ve komorbid anksiyete ve depresyonu ($d = 0.40$) iyileştirmede orta-yüksek derecede etkili olduğu ifade edilmektedir (101). Üniversite öğrencilerini konu edinen çalışmalar değerlendirildiğinde hem uzman destekli hem uzman desteksiz müdahalelerin etkili olduğu ifade edilebilir. Akran rehberliğini de içeren bir randomize kontrollü çalışmada katılımcıların sosyal kaygı düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı ve iyileşmenin kalıcı olduğu ifade edilmektedir (102). Kendi kendine yardım içeren PDF formatındaki dosyaların kullanıldığı ve uzman destekli olarak yapılandırılan bir çalışmada hem sosyal kaygı hem sosyal etkileşim kaygısında anlamlı düzeyde büyük etki büyüklüğü raporlanmıştır (103). Klinik düzeyde sosyal kaygıya sahip olmayan, psikoloji dersine katılan öğrenciler ile gerçekleştirilen bir diğer çalışmada ise müdahalenin etkili olduğu, etki büyüklüğünün küçük olduğu ancak herhangi bir uzman desteği olmadan da tek başına bir tedavi seçeneği olabileceği belirtilmektedir (104). Sosyal anksiyetesi yüksek olan bireyler için internetin adeta evde olmak gibi güvenlik kaynağı olabileceği (105), bireylerin yardım almadaki gönüllülükleri ve başka bir insanla iletişime geçmekteki kaygıları (danışman, terapist dahi olsa) dikkate alındığında internet tabanlı müdahalelerin bu kişilere

ulaşabilmenin etkili bir yolu olduğunu ifade etmek yanlış olmayacaktır.

3.4. Yeme Bozuklukları

İnternet tabanlı müdahalelerin sıklıkla kullanıldığı diğer bir alan olan yeme bozuklukları, blumiya, anoreksiya ve tıknircasına yemeyi içeren çatı bir kavramdır. Yaygınlık çalışmalarını değerlendiren bir çalışmada yeme bozukluklarına ilişkin yaygınlığın batı ülkeleri ile geri kalan ülkeler arasında farklılıklar olduğu ve %0.1 ile %7.3 arasında değiştiği ifade edilmektedir (106). Üniversite öğrencilerinde yeme bozukluklarının yaygınlığını değerlendiren ve 951 öğrenci üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada yaygınlık oranları %2.2 olarak bulunmuştur (107). Yeme bozuklukları üzerine geliştirilen sekiz araştırmanın dahil edildiği bir sistematik derleme çalışmasında rehberli müdahalelerin orta-yüksek bir etki büyüklüğüne sahip olduğu, rehbersiz müdahalelerin ise anlamlı bir etkiye sahip olmadığı ifade edilmektedir (55). Üniversite öğrencileri üzerinde gerçekleştirilen internet tabanlı müdahalelerin değerlendirildiği başka bir çalışmada yeme bozuklukları belirtileri üzerinde orta düzey etki büyüklüğü olduğu belirtilmektedir (77). Üniversite öğrencisi 107 kadının dahil edildiği bir çalışmada üç haftada tamamlanacak şekilde tasarlanan altı oturumluk müdahale sonrasında katılımcıların yeme bozukluğu riski ve semptomlarının azaldığı tespit edilmiştir (108). Yeme bozukluğu semptomlarında internet tabanlı müdahalelerin etkili olduğunu ifade eden başka çalışmalar da söz konusudur ancak bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır (109).

3.5. Travma Sonrası Stres Bozukluğu

İnternet tabanlı müdahalelerin kullanıldığı ve etkili olduğu başka bir ruh sağlığı problemi ise travma sonrası stres bozukluğudur (TSSB). Travma sonrası stres bozukluğunda bireyler travmatik olayla ilgili uyarılardan kaçınma, düşünce yapısında bozulma, damgalanma ve suçluluk yaşayabilmektedirler. Travma odaklı olarak geliştirilen internet tabanlı müdahalelerde de daha çok bu alanlara yönelik müdahalelerde bulunmaktadır.

TSSB için bilinen ilk internet tabanlı kendi kendine yardım müdahalesi “Interapy” protokülünün içeriğinde kendi kendine yüzleşme (acı verici uyaranlara maruz kalma), bilişsel yeniden yapılandırma ve sosyal paylaşım gibi unsurlar yer almaktadır (110). Travma odaklı BDT temelinde geliştirilen internet tabanlı müdahalelerde de psikoeğitim, maruz bırakma, gevşeme yönetimi, bilişsel yeniden yapılandırma ve ev ödevlerini içermektedir (111). Meta analiz çalışmaları TSSB için internet tabanlı müdahalelerin etkili olduğunu kanıtlamaktadır (112,113). TSSB ile ilgili gerçekleştirilen toplamda 3832 kişinin yer aldığı 33 araştırmanın dahil edildiği bir meta analiz çalışmasında, internet tabanlı müdahalelerin TSSB semptomlarını azaltmada etkili olduğu, uzman desteğinin bu etkiyi arttırdığı bildirilmektedir (114). Tecavüze bağlı TSSB tanısı olan 87 kadın üniversite öğrencisiyle gerçekleştirilen rehberli internet tabanlı müdahale araştırmasında TSSB semptomlarının azaltmada büyük etkiye sahip olduğu ve izleme ölçümlerinde de bu etkinin korunduğu tespit edilmiştir (115). Farklı travmalara bağlı olarak TSSB geliştiren üniversite öğrencilerinde de internet tabanlı müdahaleler etkili olmaktadır (116,117).

3.6. Uyku Bozuklukları

Uyku bozuklukları birçok probleme eşlik eden ve üniversite öğrencilerinde sık görülen ruh sağlığı problemlerinden biridir (118,119). Üniversite öğrencilerinin %62’si uyku yetersizliği bildirmektedir (120). İnternet tabanlı müdahaleler uyku bozukluklarında kullanılmakta ve etkili olduğu bildirilmektedir (121,122). Uyku bozukluğuna yönelik BDT tabanlı bir internet tabanlı müdahale içeriğinde; müdahaleyi tanıtmaya ve tedavi için bir gerekçe sağlama, uyku-uyanıklık programını düzenleme, uyku hijyeni eğitimi, bilişsel yeniden yapılandırma ve nüksü önleme aşamaları yer almaktadır (123). Uykusuzluk ve kaygı problemi yaşayan üniversite öğrencileri ile gerçekleştirilen bir çalışmada internet tabanlı müdahale sonrasında üniversite öğrencilerinin uyku kalitesinde artışların olduğu ve müdahalenin uykusuzluk için orta düzeyde etkili olduğu bulunmuştur (82). Uyku problemi yaşayan 36

milletten toplam 81 uluslararası öğrenci ile gerçekleştirilen bir çalışmada kısa internet tabanlı müdahalenin uyku problemleri üzerinde etkili olduğu bulunmuştur (124). Üniversite öğrencilerinde uyku problemlerinin yüksek yaygınlığı ve ciddi sonuçlarına rağmen sınırlı sayıda çalışma üniversite öğrencilerinde uyku bozukluklarının etkililiğini incelemektedir. Bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

3.7. Transdiagnostik Müdahaleler

Farklı ruh sağlığı problemlerine yönelik transdiagnostik (tanırları üstü-ötetimsel) yapıda internet tabanlı müdahaleler geliştirilmektedir. Transdiagnostik yaklaşım ruhsal bozuklukların ortaya çıkmasında ve sürmesinde altta yatan ortak psikopatolojik süreçlere odaklanmaktadır. Böylelikle kategorik açıdan bu bozukluklar farklı şekilde tanı alsan dahi birbirleriyle ne açıdan örtüştükları ya da ayrıştıkları tespit edilebilir. Transdiagnostik yaklaşım bu yönleri kullanarak ruhsal bozuklukları tedavi etmeyi amaçlamaktadır (125). Bu bağlamda üniversite öğrencilerinde depresyon, anksiyete ve strese düzeylerini azaltmaya odaklanan ve transdiagnostik olarak isimlendirilen pek çok araştırma bulunmaktadır (126–128).

Farkındalık ve BDT tekniklerinin birleştirildiği rehberli bir çalışmada farkındalık uygulaması üzerine psikoeğitim içeren 12 video, anonim olarak tartışma forumları, profesyonel tarafından yönlendirilen 20 dakikalık canlı video konferansları içermektedir (129). Bu internet tabanlı müdahalenin sonuçlarına göre depresyon ve anksiyete semptomlarında önemli ölçüde azalma olurken algılanan stres üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı belirtilmektedir. Ötetimsel bir yaklaşım olan kabul ve kararlılık terapisi yaklaşımına dayalı şimdiki anla temas, bilişsel ayrışma ve bağlamsal benlik boyutlarını içeren kısa internet tabanlı bir çalışma üç haftalık bir müdahaleyi kapsamaktadır. Araştırmanın sonuçlarına göre müdahale sonrasında öğrencilerin depresyon, anksiyete ve stres düzeylerinde azalma tespit edilirken üç hafta sonra gerçekleştirilen izleme ölçümünde kontrol grubu ile arasında bir fark tespit

edilememiştir (130). Kabule dayalı davranışçı terapi kapsamında geliştirilen internet tabanlı bir müdahale programının içeriği psiko eğitim, farkındalık ve değerlerden oluşmaktadır (131). Üç haftalık program sürecinde hem hatırlatma ve hem de uzman desteğini içeren e-posta gönderilmiştir. Öğrencilerin %37'sinin tamamladığı bu çalışmada depresyon, anksiyete ve stres düzeylerinde anlamlı düşüşler olduğu bildirilmektedir. Başka bir çalışmada ruminasyon odaklı bilişsel davranışçı terapiye (ROBDT) dayalı internet tabanlı bir müdahalede rehberli, rehbersiz ve kontrol grupları karşılaştırılmıştır (132). Rehberli ROBDT'nin hem geçmiş depresyonu hem de temel stresi kontrol ederken, kontrol grubuna göre depresyon yaşama riskini %34 oranında azalttığı, anksiyete ve depresyon semptomlarını azaltmada kısa ve orta vadede etkili olduğu ancak bu iyileşmelerin sürdürülemediği tespit edilmiştir. Üniversite öğrencilerinde depresyon, kaygı ve stres üzerine üç program sunan (anksiyeteden uzaklaşma, depresyondan uzaklaşma ve stresten uzaklaşma) rehberli bir internet tabanlı BDT müdahalesinin etkileri incelenmiştir (133). Öğrenciler üç gruptan birine ayrılmıştır. Her üç program da sekiz hafta sürmekte ve davranışsal aktivasyon, bilişsel yeniden yapılandırma ve zorlu temel inançlar gibi BDT'nin temel kavramlarını içermektedir ancak programların içeriklerinde sorun alanına göre bazı farklılıkları barındırmaktadır. Araştırmanın sonuçlarına göre depresyon, kaygı ve stres semptomlarının, 3 programın da kullanıcılarında, küçük (0,3) ila çok büyük (1,2) grup içi etki boyutlarıyla zaman içinde azaldığı belirtilmektedir. Öte tanısal yaklaşıma göre geliştirilmiş müdahale programının kullanıldığı bir araştırmadan 66 öğrenci çalışmaya dahil edilmiş ve depresyon anksiyete ve stres düzeylerinde azalma olduğu bulunmuştur (134). Endonezyada üniversite öğrencileri ile yürütülen bir başka çalışmada 50 katılımcı araştırmaya dahil edilmiş ve internet tabanlı müdahalenin bireylerin depresif duygudurum ve anksiyete düzeyini azalttığı, yaşam kalitesini artırdığı ifade edilmiştir (135). Ancak aynı protokolü kullanan bir başka çalışma da müdahale, psikolojik belirtileri azaltmamıştır (136).

Kabul ve kararlılık terapisi temelinde geliştirilen YOLO (yalnızca bir kez yaşarsınız) isimli bir internet tabanlı müdahale iki çalışmada denenmiştir (137,138). Her iki çalışmada da üniversite öğrencilerinin anksiyete ve depresyon düzeylerinde küçük etki büyüklüklerinde anlamlı iyileşmeler olduğu bildirilmektedir. Farklı kuram ve modellerin temel alınarak geliştirilen internet tabanlı müdahalelerin daha kısa veya uzun olarak sunulduğu, öğrencilerin depresyon, anksiyete ve stres düzeylerinde küçük-büyük etki büyüklüklerinde değişimlerin olduğu görülmektedir.

3.8. Diğer Problem ve Uygulama Alanları

Depresyon, anksiyete, stres, sosyal kaygı, yeme bozuklukları üniversite öğrencilerinde internet tabanlı müdahaleler bağlamında sıklıkla çalışılan problem alanlarıdır. Genel olarak öz bildirime dayalı ölçme araçlarından yüksek puan almak ya da klinik tanı görüşmeleri kullanmak yolu ile çalışma gruplarının oluşturulduğu bu alanlar dışında, üniversite öğrencileri üzerinde bir klinik bir tanı olmayan farklı problem alanlarında gerçekleştirilmiş internet tabanlı müdahaleler de söz konusudur. Orbach ve ark. (2007) (139), sınav kaygısında BDT temelli internet tabanlı müdahalenin durumluk kaygı düzeyini azaltmada etkili bir yöntem olduğunu vurgulamaktadır. Bir başka çalışmada öğrencilerin kendilerine yönelik özeleştiril negatif düşünceleri hedef alınmış, tek oturumdan oluşan internet tabanlı müdahalenin bu düşüncelerin azaltılmasında etkili olduğu, müdahalenin üniversite öğrencilerinde kullanılabilirliğe sahip olduğu ifade edilmiştir (140). Üniversite öğrencilerinde sıklıkla görülen erteleme davranışının azaltılmasına yönelik hem uzman destekli hem uzman desteksiz sunulan bir müdahale programında 150 öğrenci araştırmaya dahil edilmiş, internet tabanlı müdahalelerin erteleme davranışını azaltmada kullanılabilecek etkili bir araç olabileceği gösterilmiştir (141). Tek oturumdan oluşan internet bağımlılığı müdahalesinin değerlendirildiği bir çalışmada uygulamanın etkili olduğu, etkileşimli olup olmasının sonuçlar üzerinde etkili olmadığı, kazanımların bir ay sonraki izleme ölçümünde

korunduğu ifade edilmektedir (142).

İntiharla ilgili internet tabanlı müdahaleler de alanyazında yer almaktadır. İntihar eğilimi olan üniversite öğrencilerinin yardım arama eğilimlerini artırmayı hedefleyen internet tabanlı bir müdahale programı risk grubundaki öğrencileri psikolojik yardım almaya yönlendirme amaçlı kullanılmıştır. Çalışma bu sayede üniversite öğrencilerinin yardım alma gönüllülüğünün arttığını ifade etmektedir (143). İnternet tabanlı intiharı önleme programının kabul edilebilirliğini değerlendiren iki çalışma söz konusudur (144,145). Çevrimiçi ortamda bir tarama ve müdahale geliştirmeyi amaçlayan bir pilot çalışmada motivasyonel görüşme ilkeleri bağlamında yapılandırılan müdahale programının üniversite öğrencilerinin damgalanma düzeyini azalttığı ve yardım alma eğilimini artırdığı ifade edilmiştir (146). Diğer problem alanları ile kıyaslandığında intihara yönelik müdahaleler oldukça sınırlıdır. Bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Mükemmeliyetçilik ile başa çıkma internet tabanlı müdahalelerde ele alınan bir başka konudur. Galloway ve ark. (147) mükemmeliyetçiliği depresyon, anksiyete ve stres için önemli bir ötetansal öge olarak değerlendirdikleri meta analiz çalışmasında, 15 araştırmayı çalışmaya dahil etmiş. İnternet tabanlı BDT müdahalelerinin mükemmeliyetçiliği azaltmada etkili olduğunu, depresyon, anksiyete, yeme bozukluğu ve stresin azaltılmasında etkili bir değişken olabileceğini ifade etmektedir. İnternet tabanlı müdahalelerin üniversite öğrencilerinde uyum bozucu mükemmeliyetçiliğin azaltılmasında etkili olduğu (148), sekiz modülden oluşan bir başka müdahale programında yarisından az modülü tamamlayan katılımcılarda dahi mükemmeliyetçilik düzeyinin azaldığı bulunmuştur (149).

Üniversite öğrencilerine yönelik önleyici veya pozitif değişkenlere odaklanan internet tabanlı müdahaleler de gerçekleştirilmektedir. İnternet tabanlı önleyici müdahalelerin gençlerde psikolojik iyi oluşu ve psikolojik sağlamlığı arttırmada etkinliğini değerlendiren

çalışmalar bulunmaktadır (150,151). Üniversite öğrencileriyle gerçekleştirilen bir çalışmada internet tabanlı müdahalenin öğrencilerin iyi oluş, psikolojik sağlamlık ve benlik saygısı düzeylerini artırdığı belirtilmektedir (152). Bunlara ek olarak farklı önleyici çalışmalar da bulunmaktadır. Cinsel şiddetin önlenmesine yönelik internet tabanlı bir müdahalenin sonuçlarına göre deney grubundakilerin kontroldekilere göre cinsel şiddete tanık olduğunda daha sık müdahalede bulunma ve daha az cinsel şiddet uygulama, cinsel saldırı, etkili rıza konusunda daha fazla bilgiye sahip olma, tecavüz kurbanları için daha fazla empati kurma, kadınlara karşı daha az düşmanlık besleme ve rıza dışı seks için daha az olumlu sonuç beklentileri içinde olduklarını tespit etmişlerdir (153). Bütün bu çalışmalar internet tabanlı müdahalelerin yalnızca ruh sağlığı problemlerinin sağaltımında değil üniversite öğrencilerinde pozitif değişkenlerin gelişiminde ve farklı konularda da önleyici olarak uygulanabildiğini göstermektedir.

4. Türkiye'deki Çalışmalar ve Mevcut Durum

Alanyazında 30 yıldan daha uzun bir geçmişi olmasına rağmen Türkiye'de internet tabanlı müdahaleler ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Bu alan görece yeni bir çalışma alanıdır. İnternet tabanlı müdahaleler ve dijital müdahaleler söz konusu olduğunda Türkiye'de ağırlıklı olarak derleme ve gözden geçirme çalışmaları söz konusudur, deneysel bir araştırmaya ise rastlanmamıştır (20). Çocukların bilişsel hatalarına ve psikolojik belirtilerine yönelik bir müdahale platformu (154), COVID 19 sürecinde kullanıcıların psikolojik belirtilerle başa çıkmalarına rehbersiz kendi kendine yardım müdahalesi olarak tasarlanmış internet tabanlı müdahale programı (155) ve obsesif kompulsif bozukluğa yönelik geliştirilen müdahale programı (156) bu alanda var olan müdahale programlarıdır. Kendi kendine yardım platformu www.kendikendineyardim.org adresinde yayın yapmaktadır. Depresif duygudurum, kaygı ve stres modüllerinden oluşan müdahale programına ilişkin program geliştirme süreci aktarılmış ve kullanılabilirlik değerlendirmesi yapılmıştır. Ancak programla ilgili herhangi

bir etkinlik çalışması gerçekleştirilmemiştir (20). Göcek-Yorulmaz (2020) (156) tarafından geliştirilen programın OKB üzerinde etkisi olduğu ifade edilmiştir. Ancak oldukça küçük bir çalışma grubu üzerinde gerçekleştirilmiştir. Program aktif olarak genel kullanıma açık değildir.

5. Sonuç ve Öneriler

Bu derleme çalışmasında internet tabanlı müdahalelerin kapsamı, etkililiği, türleri, uzman desteğinin rolü hakkında genel bir çerçeve sunulmuş, internet temelli müdahalelerde erken bırakma, yan etkiler bileşenleri açıklanmaya çalışılmıştır. Daha sonra üniversite örneklemini üzerinde gerçekleştirilen internet tabanlı müdahalelerin etkililiğini değerlendiren çalışmalar transdiyagnostik müdahaleler, depresif duygudurum, anksiyete, stres, sosyal kaygı, alkol ve madde kullanımı, yeme bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu müdahaleleri başlıklarında, ek olarak erteleme, mükemmeliyetçilik, sınav kaygısı, akılcı olmayan inançlar, psikolojik sağlamlık ile ilgili çalışmalarda diğer problemler başlıklarında değerlendirilmiş, bu kapsamda randomize kontrollü çalışmalar ve meta analizler ele alınmıştır.

Alanyazındaki sonuçlar internet tabanlı müdahalelerin hem klinik hem genel popülasyon da hem de üniversite öğrencileri üzerinde etkililiğini vurgulamaktadır. Depresyon, anksiyete, stres semptomlarında küçük, yeme bozukluğu ve öğrencilerin sosyal ve akademik işlevselliği üzerinde orta düzeyde etki büyüklüğü olduğu ancak öğrencilerin iyi oluş düzeyinde anlamlı bir etki bulunmadığı vurgulanmaktadır (77). Bunun yanında yetişkinler ya da tanı almış gruplarla kıyaslandığında üniversite öğrencileri üzerindeki çalışmaların sayısı sınırlı olduğu söylenebilir. Üniversite öğrencilerinin neredeyse tamamı internet kullanmaktadır ve bu durum interneti psikolojik yardım hizmetlerinin sunumunda önemli bir araç haline getirmektedir. Ancak internet tabanlı müdahaleler geliştirilirken üniversite öğrencilerine özgü düzenlemelerin yapılması önemli bir durum olarak görülmektedir. Yardım alma davranışının

görece sınırlı olduğu toplumlarda internet üzerinden psikolojik yardım sunmak, bu toplumdaki üniversite öğrencilerine yönelik ruh sağlığı uygulamalarına da katkıda bulunacaktır. Bu sayede daha fazla kişiye nitelikli psikolojik destek hizmeti sunmak mümkün olabilecektir.

Uygulayıcılar/alan çalışanları perspektifinden bakıldığında ise internet tabanlı müdahalelerin farklı kombinasyonlarla psikolojik yardım süreçlerine dahil edildiği görülmektedir. Bunlardan en yaygın olanı internet tabanlı müdahaleleri tek başına bir müdahale yöntemi olarak uzman destekli ya da uzman desteksiz şekilde kullanmaktır. Bunun yanında bazı programlar internet tabanlı müdahale ile birlikte yüz yüze grup oturumlarını da içermektedir (103,157). İnternet tabanlı müdahalelerdeki materyaller yüz yüze psikolojik danışma oturumları arasında bir sonraki oturum için hazırlık ya da oturum sonrasında üzerinde çalışılan becerilerin geliştirilmesi için de kullanılabilir. Bu sayede hem danışan hem de danışman için zaman tasarrufu sağlayan bir müdahale olarak da kullanılabilir (158). Ancak bu konudaki araştırmalar görece sınırlıdır. Sonraki araştırmalar karma müdahalelere ve bu müdahaleler içindeki internet/yüz yüze müdahale oranlarını belirlemeye odaklanabilir.

Etkililiğini gösteren önemli kanıtların yanında tüm bireyler için uygun bir müdahale olmaması, internet erişimindeki zorluklar, uzaktan tanı koymada güçlükler ve sınırlılıklar olması internet tabanlı müdahalelerin dezavantajlı yolları olarak ifade edilebilir. Benzer bir şekilde internet tabanlı müdahalelerin olumsuz etkileri dikkate alındığında mevcut durum kötüleşme ya da semptomlarda artış gözlenmesi dahi danışanların problemle başa çıkma düzeyleri artmadığında ya da bekledikleri ilerlemeyi göstermediklerinde umutsuzluk yaşamaları ve motivasyon kaybına uğramaları da olasıdır. Diğer yandan aslında yüz yüze müdahaleden fayda görece danışanlar doğrudan internet tabanlı bir müdahale kullandıklarında zaman kaybedebilirler. Yine intihar eğilimi olan bireylerin takip edilmesinde belirli güçlükler yaratabilir. İnternet tabanlı müdahalelerde

erken bırakma oranları oldukça yüksektir (66,159). Erken bırakan danışanların daha sonraki sürecini takip eden bir araştırmaya ise rastlanılmamıştır. Bu nedenle uygulamanın dezavantajlarını değerlendirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır. Bir diğer zorluk ise internet ya da teknolojik cihazlara erişimden kaynaklanabilir. Nihayetinde internet tabanlı müdahaleler kanıt dayalı müdahaleleri geniş gruplara ulaştırma amacı güder ancak teknolojiye erişim bu hedefin önünde bir engelleyici olabilir. İleri yaştaki bireyler uygulamaları karmaşık bulabilirler. Bu bağlamda kullanılabilirlik araştırmalarının gerçekleştirilmesi, kullanıcı dostu arayüzlerin geliştirilmesi önemlidir.

Türkiye’de internet tabanlı müdahalelere yönelik çalışmaların başlangıç aşamasında olduğu ifade edilebilir. Bu bağlamda farklı problem alanlarına odaklanan internet tabanlı müdahaleler ya da farklı problemleri bir arada tedavi etmeye çalışan transdiagnostik müdahalelerin geliştirilmesi gerekmektedir. Farklı yaş gruplarına yönelik müdahale programlarına ihtiyaç vardır. Türkiye’de psikolojik yardım almak hala birçok insan için önemli bir damgalanma tehdidini içermektedir ve psikolojik yardım alma yaygın değildir. Ayrıca birçok kişi kanıt temelli yaklaşımlara da erişememektedir. Özellikle üniversitelerde yardım alınabilecek uzman sayısı sınırlıdır (2,160) ve hatta bazı üniversitelerde yardım alınabilecek bir birim dahi bulunmamaktadır. Farklı problem alanlarında ya da transdiagnostik yaklaşımlarla yapılandırılacak internet tabanlı müdahalelerin kabul edilebilirlik, etkililik çalışmalarının gerçekleştirilmesinin toplum ruh sağlığına katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Bu kapsamda ilerleyen dönemde randomize kontrollü çalışmaların gerçekleştirilmesi de araştırmacılara önerilmektedir.

REFERENCES

1. Donat A, Bilgiç B, Eskioçak A, Koşar D. Üniversite öğrencilerinin sorunları ve çözüm önerileri. *Yükseköğretim ve Bilim Dergisi*. 2019;(3):451–9.
2. Erkan S, Özbay Y, Çankaya ZC, Terzi Ş. Üniversite öğrencilerinin yaşadıkları problemler ve psikolojik yardım arama gönüllükleri. *Eğitim ve Bilim*. 2012;37(164).
3. Köksal B, Topkaya N. Üniversite Öğrencilerinin Yaşadığı Sorunlar ve Sorun Alanlarının Depresyon, Anksiyete ve Stresle İlişkisi. *Türk Eğitim Bilimleri Dergisi*. 2021;19(2):926–49.
4. Auerbach RP, Mortier P, Bruffaerts R, Alonso J, Benjet C, Cuijpers P, et al. WHO World Mental Health Surveys International College Student Project: Prevalence and distribution of mental disorders. *Journal of abnormal psychology*. 2018;127(7):623.
5. Cuijpers P, Auerbach RP, Benjet C, Bruffaerts R, Ebert D, Karyotaki E, et al. The world health organization world mental health international college student initiative: an overview. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. 2019;28(2):e1761.
6. Hunt J, Eisenberg D. Mental health problems and help-seeking behavior among college students. *Journal of adolescent health*. 2010;46(1):3–10.
7. Duffy ME, Twenge JM, Joiner TE. Trends in mood and anxiety symptoms and suicide-related outcomes among US undergraduates, 2007–2018: Evidence from two national surveys. *Journal of Adolescent Health*. 2019;65(5):590–8.
8. Twenge JM, Cooper AB, Joiner TE, Duffy ME, Binau SG. Age, period, and cohort trends in mood disorder indicators and suicide-related outcomes in a nationally representative dataset, 2005–2017. *Journal of abnormal psychology*. 2019;128(3):185.
9. Eisenberg D, Downs MF, Golberstein E, Zivin K. Stigma and help seeking for mental health among college students. *Medical Care Research and Review*. 2009;66(5):522–41.
10. Goodwin J, Behan L, Kelly P, McCarthy K, Horgan A. Help-seeking behaviors and mental well-being of first year undergraduate university students. *Psychiatry research*. 2016;246:129–35.
11. Kızıldağ S, Zorbaz SD, Gençtanırım D, ARICI F. Hacettepe Üniversitesi öğrencilerinin psikolojik danışma yardımı almaya ve bu yardımın sunulduğu birimlere ilişkin görüşleri. *Mersin Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*. 2012;8(3):185–96.
12. Topkaya N, Meydan B. Üniversite öğrencilerinin problem yaşadıkları alanlar, yardım kaynakları ve psikolojik yardım alma niyetleri. *Trakya Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*. 2013;3(1).
13. Ceyhan E, Ceyhan AA. Loneliness and depression levels of students using a university counseling center. 2011;
14. Koç Ş, Öksüz E, Ayhan F. The Reasons University Students Apply to the Center of Psychological Counseling and Guidance: A Retrospective Study. *Turkish Psychological Counseling and Guidance Journal*. 2022;12(64):155–69.
15. Ebert DD, Mortier P, Kaehlke F, Bruffaerts R, Baumeister H, Auerbach RP, et al. Barriers of

- mental health treatment utilization among first-year college students: First cross-national results from the WHO World Mental Health International College Student Initiative. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. 2019;28(2):e1782.
16. Xiao H, Carney DM, Youn SJ, Janis RA, Castonguay LG, Hayes JA, et al. Are we in crisis? National mental health and treatment trends in college counseling centers. *Psychological services*. 2017;14(4):407.
 17. Lattie EG, Adkins EC, Winquist N, Stiles-Shields C, Wafford QE, Graham AK. Digital Mental Health Interventions for Depression, Anxiety, and Enhancement of Psychological Well-Being Among College Students: Systematic Review. *Journal of Medical Internet Research*. 2019 Jul 22;21(7):e12869.
 18. Andersson G, Bergström J, Buhrman M, Carlbring P, Holländare F, Kaldö V, et al. Development of a new approach to guided self-help via the Internet: The Swedish experience. *Journal of Technology in Human Services*. 2008;26(2-4):161-81.
 19. Montagni I, Tzourio C, Cousin T, Sagara JA, Bada-Alonzi J, Horgan A. Mental Health-Related Digital Use by University Students: A Systematic Review. *Telemed J E Health*. 2020 Feb;26(2):131-46.
 20. Özer Ö, Ceyhan AA, Struijs SY. User profile of an online cognitive behavioral therapy self-help platform in Turkey. *Curr Psychol [Internet]*. 2023 May 31 [cited 2023 Jun 4]; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s12144-023-04787-8>
 21. Cuijpers P, Schuurmans J. Self-help interventions for anxiety disorders: an overview. *Current psychiatry reports*. 2007;9(4):284-90.
 22. Gould RA, Clum GA. A meta-analysis of self-help treatment approaches. *Clinical psychology review*. 1993;13(2):169-86.
 23. Barak A, Hen L, Boniel-Nissim M, Shapira N. A Comprehensive Review and a Meta-Analysis of the Effectiveness of Internet-Based Psychotherapeutic Interventions. *Journal of Technology in Human Services*. 2008 Jul 3;26(2-4):109-60.
 24. Gericke F, Ebert DD, Breet E, Auerbach RP, Bantjes J. A qualitative study of university students' experience of Internet-based CBT for depression. *Counselling and Psychotherapy Research*. 2021;21(4):792-804.
 25. Oti O, Pretorius C, Pitt I. Experience of students in using online mental health interventions: A qualitative study. 2022;
 26. Chan JK, Farrer LM, Gulliver A, Bennett K, Griffiths KM. University students' views on the perceived benefits and drawbacks of seeking help for mental health problems on the Internet: a qualitative study. *JMIR human factors*. 2016;3(1):e4765.
 27. Richards D, Timulak L. Satisfaction with therapist-delivered vs. self-administered online cognitive behavioural treatments for depression symptoms in college students. *British Journal of Guidance & Counselling*. 2013 Apr 1;41(2):193-207.
 28. Linardon J, Messer M, Lee S, Rosato J. Perspectives of e-health interventions for treating and preventing eating disorders: descriptive study of perceived advantages and barriers, help-seeking intentions, and preferred functionality. *Eat Weight Disord*. 2021 May 1;26(4):1097-109.
 29. Barak A, Klein B, Proudfoot JG. Defining internet-supported therapeutic interventions. *Annals of behavioral medicine*. 2009;38(1):4-17.
 30. Andersson G, Titov N. Advantages and limitations of Internet-based interventions for common mental disorders. *World Psychiatry*. 2014;13(1):4-11.
 31. Mohr DC, Burns MN, Schueller SM, Clarke G, Klinkman M. Behavioral Intervention Technologies: Evidence review and recommendations for future research in mental health. *General Hospital Psychiatry*. 2013 Jul 1;35(4):332-8.
 32. Andersson G, Cuijpers P. Internet-Based and Other Computerized Psychological Treatments for Adult Depression: A Meta-Analysis. *Cognitive Behaviour Therapy*. 2009 Dec 1;38(4):196-205.
 33. Richards D, Richardson T. Computer-based psychological treatments for depression: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review*. 2012 Jun 1;32(4):329-42.
 34. Carlbring P, Andersson G, Cuijpers P, Riper H, Hedman-Lagerlöf E. Internet-based vs. face-to-face cognitive behavior therapy for psychiatric and somatic disorders: an updated systematic review and meta-analysis. *Cognitive behaviour therapy*. 2018;47(1):1-18.
 35. Cuijpers P, Donker T, Straten A, Li J, Andersson G. Is guided self-help as effective as face-to-face psychotherapy for depression and anxiety disorders? A systematic review and meta-analysis of comparative outcome studies. *Psychological medicine*. 2010;40(12):1943-57.
 36. Baumeister H, Reichler L, Munzinger M, Lin J. The impact of guidance on Internet-based mental health interventions — A systematic review. *Internet Interventions*. 2014 Oct 1;1(4):205-15.
 37. Titov N. Internet-delivered psychotherapy for depression in adults. *Current opinion in psychiatry*. 2011;24(1):18-23.
 38. Johansson R, Andersson G. Internet-based psychological treatments for depression. Expert review of neurotherapeutics. 2012;12(7):861-70.
 39. Han A, Kim TH. The Effects of Internet-Based Acceptance and Commitment Therapy

- on Process Measures: Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Medical Internet Research*. 2022;24(8):e39182.
40. Thompson EM, Destree L, Albertella L, Fontenelle LF. Internet-based acceptance and commitment therapy: a transdiagnostic systematic review and meta-analysis for mental health outcomes. *Behavior Therapy*. 2021;52(2):492–507.
 41. Cuijpers P, de Wit L, Kleiboer A, Karyotaki E, Ebert DD. Problem-solving therapy for adult depression: an updated meta-analysis. *European Psychiatry*. 2018;48(1):27–37.
 42. Zhang Y, Xue J, Huang Y. A meta-analysis: Internet mindfulness-based interventions for stress management in the general population. *Medicine*. 2020;99(28).
 43. Carter JC, Kenny TE, Singleton C, Van Wijk M, Heath O. Dialectical behavior therapy self-help for binge-eating disorder: A randomized controlled study. *International Journal of Eating Disorders*. 2020;53(3):451–60.
 44. Wilks C, Yin Q, Ang SY, Matsumiya B, Lungu A, Linehan M. Internet-delivered dialectical behavioral therapy skills training for suicidal and heavy episodic drinkers: protocol and preliminary results of a randomized controlled trial. *JMIR research protocols*. 2017;6(10):e7767.
 45. Kramer J, Conijn B, Oijejaar P, Riper H. Effectiveness of a web-based solution-focused brief chat treatment for depressed adolescents and young adults: randomized controlled trial. *Journal of medical internet research*. 2014;16(5):e3261.
 46. Burckhardt R, Manicavasagar V, Batterham PJ, Miller LM, Talbot E, Lum A. A Web-Based Adolescent Positive Psychology Program in Schools: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2015 Jul 28;17(7):e187.
 47. Woodworth RJ, O'Brien-Malone A, Diamond MR, Schütz B. Web-Based Positive Psychology Interventions: A Reexamination of Effectiveness. *Journal of Clinical Psychology*. 2017;73(3):218–32.
 48. Büscher R, Torok M, Terhorst Y, Sander L. Internet-based cognitive behavioral therapy to reduce suicidal ideation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA network open*. 2020;3(4):e203933–e203933.
 49. Karyotaki E, Efthimiou O, Miguel C, Berman FM genannt, Furukawa TA, Cuijpers P, et al. Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy for Depression: A Systematic Review and Individual Patient Data Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021 Apr 1;78(4):361–71.
 50. Păsărelu CR, Andersson G, Bergman Nordgren L, Dobrea A. Internet-delivered transdiagnostic and tailored cognitive behavioral therapy for anxiety and depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cognitive behaviour therapy*. 2017;46(1):1–28.
 51. Sander L, Rausch L, Baumeister H. Effectiveness of internet-based interventions for the prevention of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *JMIR Mental Health*. 2016;3(3):e6061.
 52. Taylor CB, Graham AK, Flatt RE, Waldherr K, Fitzsimmons-Craft EE. Current state of scientific evidence on Internet-based interventions for the treatment of depression, anxiety, eating disorders and substance abuse: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *European Journal of Public Health*. 2021 Jul 1;31(Supplement_1):i3–10.
 53. Andrade ALM, Lacerda RB, Gomide HP, Ronzani TM, Sartes LMA, Martins LF, et al. Web-based self-help intervention reduces alcohol consumption in both heavy-drinking and dependent alcohol users: a pilot study. *Addictive behaviors*. 2016;63:63–71.
 54. Schaub MP, Tiburcio M, Martínez-Vélez N, Ambekar A, Bhad R, Wenger A, et al. The effectiveness of a web-based self-help program to reduce alcohol use among adults with drinking patterns considered harmful, hazardous, or suggestive of dependence in four low-and middle-income countries: randomized controlled trial. *Journal of medical Internet research*. 2021;23(8):e21686.
 55. Dölemeyer R, Tietjen A, Kersting A, Wagner B. Internet-based interventions for eating disorders in adults: a systematic review. *BMC Psychiatry*. 2013 Aug 6;13(1):207.
 56. Berger T, Hohl E, Caspar F. Internet-based treatment for social phobia: a randomized controlled trial. *Journal of clinical psychology*. 2009;65(10):1021–35.
 57. Kuester A, Niemyer H, Knaevelsrud C. Internet-based interventions for posttraumatic stress: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Psychology Review*. 2016;43:1–16.
 58. Rogers MA, Lemmen K, Kramer R, Mann J, Chopra V. Internet-Delivered Health Interventions That Work: Systematic Review of Meta-Analyses and Evaluation of Website Availability. *Journal of Medical Internet Research*. 2017 Mar 24;19(3):e7111.
 59. Rith-Najarian LR, Chorpita BF, Gong-Guy E, Hammons HR, Chavira DA. Feasibility of a web-based program for universal prevention of anxiety and depression in university students: An open trial. *Journal of American College Health*. 2022 Nov 17;70(8):2519–26.
 60. Levin ME, Pistorello J, Seeley JR, Hayes SC. Feasibility of a Prototype Web-Based Acceptance and Commitment Therapy Prevention Program for College Students. *Journal of American College Health*. 2014 Jan 2;62(1):20–30.
 61. Christensen H, Griffiths KM, Farrer L. Adherence in Internet Interventions for Anxiety and Depression: Systematic Review.

- Journal of Medical Internet Research. 2009 Apr 24;11(2):e1194.
62. Delgadillo J, McMillan D, Lucock M, Leach C, Ali S, Gilbody S. Early changes, attrition, and dose-response in low intensity psychological interventions. *British Journal of Clinical Psychology*. 2014;53(1):114–30.
 63. Duhne PGS, Delgadillo J, Lutz W. Predicting early dropout in online versus face-to-face guided self-help: A machine learning approach. *Behaviour Research and Therapy*. 2022;159:104200.
 64. Fleming T, Bavin L, Lucassen M, Stasiak K, Hopkins S, Merry S. Beyond the Trial: Systematic Review of Real-World Uptake and Engagement With Digital Self-Help Interventions for Depression, Low Mood, or Anxiety. *Journal of Medical Internet Research*. 2018 Jun 6;20(6):e9275.
 65. Wojtowicz M, Day V, McGrath PJ. Predictors of Participant Retention in a Guided Online Self-Help Program for University Students: Prospective Cohort Study. *Journal of Medical Internet Research*. 2013 May 22;15(5):e2323.
 66. Karyotaki E, Kleiboer A, Smit F, Turner DT, Pastor AM, Andersson G, et al. Predictors of treatment dropout in self-guided web-based interventions for depression: an ‘individual patient data’ meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2015 Oct;45(13):2717–26.
 67. Titov N, Dear BF, Johnston L, Lorian C, Zou J, Wootton B, et al. Improving Adherence and Clinical Outcomes in Self-Guided Internet Treatment for Anxiety and Depression: Randomised Controlled Trial. *PLOS ONE*. 2013 Jul 3;8(7):e62873.
 68. Linden M. How to Define, Find and Classify Side Effects in Psychotherapy: From Unwanted Events to Adverse Treatment Reactions: Side Effects in Psychotherapy: The UE-ATR Checklist. *Clin Psychol Psychother*. 2013 Jul;20(4):286–96.
 69. Schermuly-Haupt ML, Linden M, Rush AJ. Unwanted Events and Side Effects in Cognitive Behavior Therapy. *Cogn Ther Res*. 2018 Jun;42(3):219–29.
 70. Boettcher J, Rozental A, Andersson G, Carlbring P. Side effects in Internet-based interventions for Social Anxiety Disorder. *Internet Interventions*. 2014 Mar 1;1(1):3–11.
 71. Karyotaki E, Kemmeren L, Riper H, Twisk J, Hoogendoorn A, Kleiboer A, et al. Is self-guided internet-based cognitive behavioural therapy (iCBT) harmful? An individual participant data meta-analysis. *Psychol Med*. 2018 Nov;48(15):2456–66.
 72. Ebert DD, Donkin L, Andersson G, Andrews G, Berger T, Carlbring P, et al. Does Internet-based guided-self-help for depression cause harm? An individual participant data meta-analysis on deterioration rates and its moderators in randomized controlled trials. *Psychol Med*. 2016 Oct;46(13):2679–93.
 73. Fenski F, Rozental A, Heinrich M, Knaevelsrud C, Zagorscak P, Boettcher J. Negative effects in internet-based interventions for depression: A qualitative content analysis. *Internet Interventions*. 2021 Dec 1;26:100469.
 74. Oltmanns TF, Martin MT, Davison GC, Neale JM. *Case studies in abnormal psychology*. John Wiley & Sons; 2011.
 75. Geisner IM, Varvil-Weld L, Mittmann AJ, Mallett K, Turrisi R. Brief web-based intervention for college students with comorbid risky alcohol use and depressed mood: does it work and for whom? *Addictive behaviors*. 2015;42:36–43.
 76. Kvillemo P, Brandberg Y, Bränström R. Feasibility and outcomes of an internet-based mindfulness training program: a pilot randomized controlled trial. *JMIR mental health*. 2016;3(3):e5457.
 77. Harrer M, Adam SH, Baumeister H, Cuijpers P, Karyotaki E, Auerbach RP, et al. Internet interventions for mental health in university students: A systematic review and meta-analysis. *International journal of methods in psychiatric research*. 2019;28(2):e1759.
 78. Barlow DH. Unraveling the mysteries of anxiety and its disorders from the perspective of emotion theory. *American psychologist*. 2000;55(11):1247.
 79. Davies EB, Morriss R, Glazebrook C. Computer-Delivered and Web-Based Interventions to Improve Depression, Anxiety, and Psychological Well-Being of University Students: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Medical Internet Research*. 2014 May 16;16(5):e3142.
 80. van Straten A, Cuijpers P, Smits N. Effectiveness of a web-based self-help intervention for symptoms of depression, anxiety, and stress: randomized controlled trial. *Journal of medical Internet research*. 2008;10(1):e954.
 81. Domhardt M, Geßlein H, von Rezori RE, Baumeister H. Internet- and mobile-based interventions for anxiety disorders: A meta-analytic review of intervention components. *Depression and Anxiety*. 2019;36(3):213–24.
 82. Morris J, Firkins A, Millings A, Mohr C, Redford P, Rowe A. Internet-delivered cognitive behavior therapy for anxiety and insomnia in a higher education context. *Anxiety, Stress, & Coping*. 2016;29(4):415–31.
 83. Richards D, Timulak L, Doherty G, Sharry J, McLoughlin O, Rashleigh C, et al. Low-intensity internet-delivered treatment for generalized anxiety symptoms in routine care: protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15(1):1–11.
 84. Melnyk BM, Amaya M, Szalacha LA, Hoying J, Taylor T, Bowersox K. Feasibility, acceptability, and preliminary effects of the COPE online cognitive-behavioral skill-

- building program on mental health outcomes and academic performance in freshmen college students: A randomized controlled pilot study. *Journal of Child and Adolescent Psychiatric Nursing*. 2015;28(3):147–54.
85. Etzelmueller A, Vis C, Karyotaki E, Baumeister H, Titov N, Berking M, et al. Effects of internet-based cognitive behavioral therapy in routine care for adults in treatment for depression and anxiety: systematic review and meta-analysis. *Journal of medical Internet research*. 2020;22(8):e18100.
86. Spek V, Cuijpers PIM, Nyklíček I, Riper H, Keyzer J, Pop V. Internet-based cognitive behaviour therapy for symptoms of depression and anxiety: a meta-analysis. *Psychological medicine*. 2007;37(3):319–28.
87. Monroe SM, Reid MW. Life stress and major depression. *Current Directions in Psychological Science*. 2009;18:68–72.
88. Amanvermez Y, Karyotaki E, Cuijpers P, Salemink E, Spinhoven P, Struijs S, et al. Feasibility and acceptability of a guided internet-based stress management intervention for university students with high levels of stress: Protocol for an open trial. *Internet Interventions*. 2021;24:100369.
89. Harrer M, Adam SH, Fleischmann RJ, Baumeister H, Auerbach R, Bruffaerts R, et al. Effectiveness of an internet-and app-based intervention for college students with elevated stress: randomized controlled trial. *Journal of medical Internet research*. 2018;20(4):e136.
90. Chulasai P, Chinwong D, Vientong P, Lertsinudom S, Kanjanarat P, Hall JJ, et al. Smartphone Application for Smoking Cessation (Quit with US): A Randomized Controlled Trial among Young Adult Light Smokers in Thailand. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022 Jan;19(14):8265.
91. Liu L, Zhao Y, Li J, Zhang N, Lan Z, Liu X. Efficacy of digital therapeutics in smoking cessation: A systematic review and meta-analysis. *Medicine in Novel Technology and Devices*. 2023 Mar 1;17:100209.
92. Gilbertson RJ, Norton TR, Beery SH, Lee KR. Web-Based Alcohol Intervention in First-Year College Students: Efficacy of Full-Program Administration Prior to Second Semester. *Substance Use & Misuse*. 2018 May 12;53(6):1021–9.
93. Walters ST, Vader AM, Harris TR. A controlled trial of web-based feedback for heavy drinking college students. *Prev Sci*. 2007 Mar;8(1):83–8.
94. Bedendo A, Andrade ALM, Noto AR. Intervenções via Internet para redução do consumo de álcool entre universitários: uma revisão sistemática. *Rev Panam Salud Publica*. 2018 Jun 28;42:e54.
95. Leeman RF, Perez E, Nogueira C, DeMartini KS. Very-Brief, Web-Based Interventions for Reducing Alcohol Use and Related Problems among College Students: A Review. *Frontiers in Psychiatry* [Internet]. 2015 [cited 2023 Feb 26];6. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2015.00129>
96. Prosser T, Gee KA, Jones F. A meta-analysis of effectiveness of E-interventions to reduce alcohol consumption in college and university students. *Journal of American College Health*. 2018 May 19;66(4):292–301.
97. Gulliver A, Farrer L, Chan JK, Tait RJ, Bennett K, Calcar AL, et al. Technology-based interventions for tobacco and other drug use in university and college students: a systematic review and meta-analysis. *Addiction Science & Clinical Practice*. 2015 Feb 24;10(1):5.
98. Boettcher J, Magnusson K, Marklund A, Berglund E, Blomdahl R, Braun U, et al. Adding a smartphone app to internet-based self-help for social anxiety: A randomized controlled trial. *Computers in Human Behavior*. 2018 Oct 1;87:98–108.
99. Botella C, Gallego MJ, Garcia-Palacios A, Guillen V, Baños RM, Quero S, et al. An Internet-Based Self-Help Treatment for Fear of Public Speaking: A Controlled Trial. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*. 2010 Aug;13(4):407–21.
100. Titov N, Andrews G, Schwencke G, Robinson E, Peters L, Spence J. Randomized Controlled Trial of Internet Cognitive Behavioural Treatment for Social Phobia with and Without Motivational Enhancement Strategies. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010 Oct;44(10):938–45.
101. Tulbure BT. The Efficacy of Internet-Supported Intervention for Social Anxiety Disorder: A Brief Meta-Analytic Review. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*. 2011 Jan 1;30:552–7.
102. Bautista CL, Ralston AL, Brock RL, Hope DA. Peer coach support in internet-based cognitive behavioral therapy for college students with social anxiety disorder: efficacy and acceptability. *Cogent Psychology*. 2022 Dec 31;9(1):2040160.
103. Tillfors M, Carlbring P, Furmark T, Lewenhaupt S, Spak M, Eriksson A, et al. Treating university students with social phobia and public speaking fears: Internet delivered self-help with or without live group exposure sessions. *Depress Anxiety*. 2008;25(8):708–17.
104. McCall HC, Richardson CG, Helgadottir FD, Chen FS. Evaluating a Web-Based Social Anxiety Intervention Among University Students: Randomized Controlled Trial. *Journal of Medical Internet Research*. 2018 Mar 21;20(3):e8630.
105. Erwin BA, Turk CL, Heimberg RG, Fresco DM, Hantula DA. The Internet: home to a severe population of individuals with social anxiety disorder? *Journal of Anxiety Disorders*. 2004 Jan 1;18(5):629–46.

106. Makino M, Tsuboi K, Dennerstein L. Prevalence of Eating Disorders: A Comparison of Western and Non-Western Countries. *MedGenMed*. 2004 Sep 27;6(3):49.
107. Kugu N, Akyuz G, Dogan O, Ersan E, Izgic F. The prevalence of eating disorders among university students and the relationship with some individual characteristics. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006 Feb;40(2):129–35.
108. Stice E, Rohde P, Durant S, Shaw H. A preliminary trial of a prototype internet dissonance-based eating disorder prevention program for young women with body image concerns. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2012;80:907–16.
109. Taylor CB, Kass AE, Trockel M, Cuning D, Weisman H, Bailey J, et al. Reducing eating disorder onset in a very high risk sample with significant comorbid depression: A randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2016;84:402–14.
110. Lange A, Schrieken B, van de Ven JP, Bredeweg B, Emmelkamp PM, Van Der Kolk J, et al. “Interapy”: The effects of a short protocolled treatment of posttraumatic stress and pathological grief through the Internet. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*. 2000;28(2):175–92.
111. Simon N, McGillivray L, Roberts NP, Barawi K, Lewis CE, Bisson JI. Acceptability of internet-based cognitive behavioural therapy (i-CBT) for post-traumatic stress disorder (PTSD): a systematic review. *European Journal of Psychotraumatology*. 2019 Dec 31;10(1):1646092.
112. Lewis C, Roberts NP, Bethell A, Robertson L, Bisson JI. Internet-based cognitive and behavioural therapies for post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;(12).
113. Sijbrandij M, Kunovski I, Cuijpers P. Effectiveness of Internet-Delivered Cognitive Behavioral Therapy for Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Depression and Anxiety*. 2016;33(9):783–91.
114. Simblett S, Birch J, Matcham F, Yaguez L, Morris R. A Systematic Review and Meta-Analysis of e-Mental Health Interventions to Treat Symptoms of Posttraumatic Stress. *JMIR Mental Health*. 2017 May 17;4(2):e5558.
115. Littleton H, Grills AE, Kline KD, Schoemann AM, Dodd JC. The From Survivor to Thrive program: RCT of an online therapist-facilitated program for rape-related PTSD. *Journal of Anxiety Disorders*. 2016 Oct 1;43:41–51.
116. Allan NP, Short NA, Albanese BJ, Keough ME, Schmidt NB. Direct and Mediating Effects of an Anxiety Sensitivity Intervention on Posttraumatic Stress Disorder Symptoms in Trauma-Exposed Individuals. *Cognitive Behaviour Therapy*. 2015 Nov 2;44(6):512–24.
117. Reyes AT, Bhatta TR, Muthukumar V, Gangozo WJ. Testing the acceptability and initial efficacy of a smartphone-app mindfulness intervention for college student veterans with PTSD. *Archives of Psychiatric Nursing*. 2020 Apr 1;34(2):58–66.
118. Peltzer K, Pengpid S. Nocturnal sleep problems among university students from 26 countries. *Sleep Breath*. 2015 May;19(2):499–508.
119. Schlarb AA, Friedrich A, Claßen M. Sleep problems in university students – an intervention. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Jul 26;13:1989–2001.
120. Becker SP, Jarrett MA, Luebke AM, Garner AA, Burns GL, Kofler MJ. Sleep in a large, multi-university sample of college students: sleep problem prevalence, sex differences, and mental health correlates. *Sleep Health*. 2018 Apr;4(2):174–81.
121. Lappalainen P, Granlund A, Siltanen S, Ahonen S, Vitikainen M, Tolvanen A, et al. ACT Internet-based vs face-to-face? A randomized controlled trial of two ways to deliver Acceptance and Commitment Therapy for depressive symptoms: An 18-month follow-up. *Behaviour Research and Therapy*. 2014 Oct 1;61:43–54.
122. Zhou ES, Recklitis CJ. Internet-delivered insomnia intervention improves sleep and quality of life for adolescent and young adult cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Sep;67(9):e28506.
123. Ritterband LM, Thorndike FP, Gonder-Frederick LA, Magee JC, Bailey ET, Saylor DK, et al. Efficacy of an Internet-based behavioral intervention for adults with insomnia. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Jul;66(7):692–8.
124. Spanhel K, Burdach D, Pfeiffer T, Lehr D, Spiegelhalter K, Ebert DD, et al. Effectiveness of an internet-based intervention to improve sleep difficulties in a culturally diverse sample of international students: A randomised controlled pilot study. *J Sleep Res*. 2022 Apr;31(2):e13493.
125. Barlow DH, Farchione TJ, editors. *Applications of the unified protocol for transdiagnostic treatment of emotional disorders*. New York, NY: Oxford University Press; 2018. 353 p.
126. Ahmad F, Morr CE, Ritvo P, Othman N, Moineddin R, Team MVC. An Eight-Week, Web-Based Mindfulness Virtual Community Intervention for Students’ Mental Health: Randomized Controlled Trial. *JMIR Mental Health*. 2020 Feb 18;7(2):e15520.
127. Lee RA, Jung ME. Evaluation of an mHealth App (DeStressify) on University Students’ Mental Health: Pilot Trial. *JMIR Mental Health*. 2018 Jan 23;5(1):e8324.

128. Levin ME, Haeger JA, Pierce BG, Twohig MP. Web-based acceptance and commitment therapy for mental health problems in college students: A randomized controlled trial. *Behavior Modification*. 2017;41(1):141–62.
129. Morr CE, Ritvo P, Ahmad F, Moineddin R, Team MVC. Effectiveness of an 8-Week Web-Based Mindfulness Virtual Community Intervention for University Students on Symptoms of Stress, Anxiety, and Depression: Randomized Controlled Trial. *JMIR Mental Health*. 2020 Jul 17;7(7):e18595.
130. Larsson A, Hartley S, McHugh L. A randomised controlled trial of brief web-based acceptance and commitment Therapy on the general mental health, depression, anxiety and stress of college Students. *Journal of Contextual Behavioral Science*. 2022 Apr 1;24:10–7.
131. Eustis EH, Hayes-Skelton SA, Orsillo SM, Roemer L. Surviving and Thriving During Stress: A Randomized Clinical Trial Comparing a Brief Web-Based Therapist-Assisted Acceptance-Based Behavioral Intervention Versus Waitlist Control for College Students. *Behavior Therapy*. 2018 Nov 1;49(6):889–903.
132. Cook L, Mostazir M, Watkins E. Reducing Stress and Preventing Depression (RESPOND): Randomized Controlled Trial of Web-Based Rumination-Focused Cognitive Behavioral Therapy for High-Ruminating University Students. *Journal of Medical Internet Research*. 2019 May 13;21(5):e11349.
133. Palacios JE, Richards D, Palmer R, Coudray C, Hofmann SG, Palmieri PA, et al. Supported Internet-Delivered Cognitive Behavioral Therapy Programs for Depression, Anxiety, and Stress in University Students: Open, Non-Randomised Trial of Acceptability, Effectiveness, and Satisfaction. *JMIR Mental Health*. 2018 Dec 14;5(4):e11467.
134. Day V, McGrath PJ, Wojtowicz M. Internet-based guided self-help for university students with anxiety, depression and stress: A randomized controlled clinical trial. *Behaviour Research and Therapy*. 2013 Jul 1;51(7):344–51.
135. Rahmadiana M, Karyotaki E, Schulte M, Ebert DD, Passchier J, Cuijpers P, et al. Transdiagnostic Internet Intervention for Indonesian University Students With Depression and Anxiety: Evaluation of Feasibility and Acceptability. *JMIR Mental Health*. 2021 Mar 5;8(3):e20036.
136. Karyotaki E, Klein AM, Ciharova M, Bolinski F, Krijnen L, de Koning L, et al. Guided internet-based transdiagnostic individually tailored Cognitive Behavioral Therapy for symptoms of depression and/or anxiety in college students: A randomized controlled trial. *Behaviour Research and Therapy*. 2022 Mar 1;150:104028.
137. Viskovich S, Pakenham KI. Pilot evaluation of a web-based acceptance and commitment therapy program to promote mental health skills in university students. *Journal of Clinical Psychology*. 2018;74(12):2047–69.
138. Viskovich S, Pakenham KI. Randomized controlled trial of a web-based Acceptance and Commitment Therapy (ACT) program to promote mental health in university students. *Journal of Clinical Psychology*. 2020;76(6):929–51.
139. Orbach G, Lindsay S, Grey S. A randomised placebo-controlled trial of a self-help Internet-based intervention for test anxiety. *Behaviour Research and Therapy*. 2007 Mar 1;45(3):483–96.
140. Henriques Wollach CA, Cardaciotto L, Levin M, Lee Armstrong S. Implementing a Web-Based Cognitive Defusion Program to Target Negative Self-Referential Thoughts in College Students: A Pilot Study. *Journal of Contextual Behavioral Science*. 2020 Apr 1;16:183–91.
141. Rozental A, Forsell E, Svensson A, Andersson G, Carlbring P. Internet-based cognitive—behavior therapy for procrastination: A randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2015;83:808–24.
142. Su W, Fang X, Miller JK, Wang Y. Internet-Based Intervention for the Treatment of Online Addiction for College Students in China: A Pilot Study of the Healthy Online Self-Helping Center. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*. 2011 Sep;14(9):497–503.
143. Haas A, Koestner B, Rosenberg J, Moore D, Garlow SJ, Sedway J, et al. An Interactive Web-Based Method of Outreach to College Students at Risk for Suicide. *Journal of American College Health*. 2008 Jul 1;57(1):15–22.
144. Choi H, Park H, Suarez ML, Park C, Zhao Z, Wilkie DJ. Feasibility of a web-based suicide awareness programme for Asian American college students. *BMJ Open*. 2016 Dec 1;6(12):e013466.
145. Shinde F, Wagani R, Sasidhar K. Users' Experiences of a Web-Based Suicide Prevention Program for College Students: a Mixed Methods Approach. *Perspectives on Global Development and Technology*. 2023 Feb 14;21(3–4):264–85.
146. King CA, Eisenberg D, Zheng K, Czyz E, Kramer A, Horwitz A, et al. Online suicide risk screening and intervention with college students: A pilot randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2015;83:630–6.
147. Galloway R, Watson H, Greene D, Shafran R, Egan SJ. The efficacy of randomised controlled trials of cognitive behaviour therapy for perfectionism: a systematic review and meta-analysis. *Cognitive Behaviour Therapy*. 2022 Mar 4;51(2):170–84.

148. Radhu N, Daskalakis ZJ, Arpin-Cribbie CA, Irvine J, Ritvo P. Evaluating a Web-Based Cognitive-Behavioral Therapy for Maladaptive Perfectionism in University Students. *Journal of American College Health*. 2012 Jul 1;60(5):357–66.
149. Grieve P, Egan SJ, Andersson G, Carlbring P, Shafraan R, Wade TD. The impact of internet-based cognitive behaviour therapy for perfectionism on different measures of perfectionism: a randomised controlled trial. *Cognitive Behaviour Therapy*. 2022 Mar 4;51(2):130–42.
150. Baños RM, Etchemendy E, Mira A, Riva G, Gaggioli A, Botella C. Online Positive Interventions to Promote Well-being and Resilience in the Adolescent Population: A Narrative Review. *Frontiers in Psychiatry* [Internet]. 2017 [cited 2023 Mar 10];8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2017.00010>
151. Herbert HS, Manjula M. Resilience based intervention to promote mental health of college students: A preliminary feasibility study from India. *Mental Health & Prevention*. 2022 Jun 1;26:200239.
152. Roig AE, Mooney O, Salamanca-Sanabria A, Lee CT, Farrell S, Richards D. Assessing the efficacy and acceptability of a web-based intervention for resilience among college students: Pilot randomized controlled trial. *JMIR formative research*. 2020;4(11):e20167.
153. Salazar LF, Vivolo-Kantor A, Hardin J, Berkowitz A. A Web-Based Sexual Violence Bystander Intervention for Male College Students: Randomized Controlled Trial. *Journal of Medical Internet Research*. 2014 Sep 5;16(9):e3426.
154. Buğa A, Hamamcı Z. Bilişsel Davranışçı Yaklaşımaya Dayalı Web Tabanlı İnteraktif ve Geleneksel Psiko-Eğitim Programlarının Çocukların Bilişsel Hatalarına ve Psikolojik Belirtilerine Etkisi. *Gaziantep University Journal of Social Sciences*. 2016;15(3).
155. Özer Ö, Ceyhan A. Kendi Kendine Yardım Temelli Çevrimiçi Psikososyal Destek Platformunun Geliştirilmesi. *Afet ve Risk Dergisi*. 2021;4(2):371–86.
156. Göcek-Yorulmaz E. Obsesif kompulsif bozukluk için bilişsel davranışçı yaklaşıma dayanan internet destekli bir kendine yardım programı geliştirme ve etkililiğini araştırma [Doktora]. [Sosyal Bilimler Enstitüsü]: Ege Üniversitesi; 2020.
157. Andersson G, Carlbring P, Holmström A, Sparthar E, Furmark T, Nilsson-Ihrfelt E, et al. Internet-based self-help with therapist feedback and in vivo group exposure for social phobia: A randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2006;74(4):677–86.
158. Erbe D, Eichert HC, Riper H, Ebert DD. Blending Face-to-Face and Internet-Based Interventions for the Treatment of Mental Disorders in Adults: Systematic Review. *Journal of Medical Internet Research*. 2017 Sep 15;19(9):e6588.
159. Torous J, Lipschitz J, Ng M, Firth J. Dropout rates in clinical trials of smartphone apps for depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2020 Feb;263:413–9.
160. Erkan S, Cihangir Çankaya Z, Terzi Ş, Özbay Y. Üniversite Psikolojik Danışma ve Rehberlik Merkezlerinin İncelenmesi. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*. 2012 Jan 18;1(22):174–98.

Etik Bilgiler

Etik Bilgiler Etik Kurul Onayı: Bu makale bir derleme yazısı olduğu için Etik Kurul Onayı alınmasına gerek yoktur.

Telif Hakkı Devir Formu: Yazar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkıları: Yazarlar çalışmanın her aşamasına eşit katkı sunduğunu beyan etmiştir.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir

Derleme / Review

Meme Kanseri Tedavisinde Potansiyel Bir Antineoplastik Ajan: Gallik Asit
A Potential Antineoplastic Agent in Breast Cancer Treatment: Gallic Acid

¹Hacer Kaya Çakır, ¹Ali Nail Bayraktar, ¹Enver Sarioğlu, ¹Safiye Öztürk, ²Şeyda Güngördü,
¹Kezban Sevde Kocabaş, ¹Onur Eroğlu

¹Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Bilecik, Türkiye
²Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Biyoteknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi, Bilecik, Türkiye

Özet: Meme kanseri, dünya çapında kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir. Meme kanserinin görülme sıklığı gün geçtikçe daha da artmaktadır. Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaçlar ve diğerleri hedef hücrelerde ve sağlıklı hücrelerde etkin olduğundan, araştırmacılar meme kanseri tedavisi için yeni ajanlar geliştirmeye çalışmaktadır. Bu ajanlardan biri de oldukça umut vadeden birçok meyve ve sebze de bulunan doğal polifenolik bir molekül olan gallik asittir. Gallik asit üzerine yapılan çalışmalarda, gallik asitin A549 (akciğer kanseri hücre hattı) EBC-1, HTB 35(rahim ağzı kanseri hücre hattı) K-562 (miyeloid lösemi hücre hattı) MCF-7, MDA-MB-231 (meme kanseri hücre hattı) gibi birçok kanser hücre hattında apoptoz indükleyici, hücre döngüsü durdurucu, kanser oluşumunda rol oynayan çeşitli sinyal yollarını inhibe edici, anjiyogenezi ya da metastazı önleyici etkilerinin olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda gallik asidin evrensel kanser tedavisi ajanı olma potansiyeli taşıdığı ve kanser başta olmak üzere birçok hastalık üzerine etkilerinin araştırılmaya devam ettiği görülmektedir. Yaptığımız bu derlemede gallik asidin meme kanseri üzerindeki etkilerinin ve anti-kanser mekanizmasının gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Apoptoz, İlaç keşfi, Gallik asit, Meme karsinomu

Abstract: Breast cancer is the leading cause of cancer-related deaths in women worldwide. The incidence of breast cancer is increasing day by day. Since chemotherapeutic drugs and others used in cancer treatment are active in target cells and healthy cells, researchers are trying to develop new agents for breast cancer treatment. One of these agents is gallic acid, a natural polyphenolic molecule found in many promising fruits and vegetables. In studies on gallic acid, it has been observed that gallic acid has apoptosis-inducing, cell cycle arresting, inhibitory effects on various signaling pathways involved in cancer formation, inhibitory effects on angiogenesis or metastasis in many cancer cell lines such as A549 (lung cancer cell line) EBC-1, HTB 35 (cervical cancer cell line) K-562 (myeloid leukemia cell line) MCF-7, MDA-MB-231 (breast cancer cell line). Studies show that gallic acid has the potential to be a universal cancer treatment agent and its effects on many diseases, especially cancer, continue to be investigated. In this review, we aimed to review the effects of gallic acid on breast cancer and its anti-cancer mechanism.

Keywords: Apoptosis, Drug discovery, Gallic acid, Breast carcinoma

ORCID ID of the authors: HKÇ. [0000-0003-2490-9473](https://orcid.org/0000-0003-2490-9473), ANB. [0009-0008-6199-1289](https://orcid.org/0009-0008-6199-1289), ES. [0009-0005-8489-667X](https://orcid.org/0009-0005-8489-667X), SÖ. [0009-0007-8451-9828](https://orcid.org/0009-0007-8451-9828), SG. [0000-0003-3977-6327](https://orcid.org/0000-0003-3977-6327) KSK. [0009-0003-8380-1005](https://orcid.org/0009-0003-8380-1005), O.E. [0000-0002-3451-8540](https://orcid.org/0000-0002-3451-8540),

Received 28.02.2023

Accepted 18.05.2023

Online published 16.06.2023

Correspondence- Onur EROĞLU Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Bilecik, Türkiye
e-mail: onur.eroglu@bilecik.edu.tr

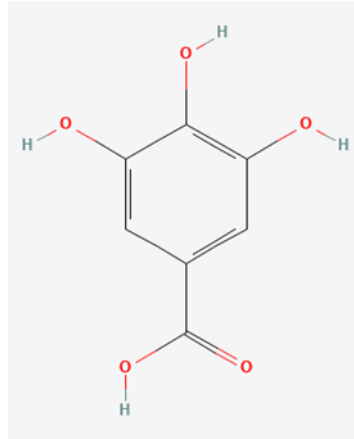
1. Giriş

Meme kanseri özellikle kadınlarda olmak üzere en sık rastlanan kanser türlerinden biridir. Akciğer, kolon ve pankreas kanserinden sonra dördüncü en yüksek mortalite oranına sahip olan kanser türüdür (1). Mortalite ortalamasında azalma olsa bile her yıl insidansı gittikçe artmaktadır (2). Ayrıca yapılan istatistiksel çalışmalarda 2040 yılında meme kanseri insidansının daha da artacağı gösterilmektedir (3).

Meme kanseri tedavisi için kapsamlı araştırmalar yoğun bir şekilde devam etmesine rağmen, meme kanser tedavisi için kesin terapötikler henüz mevcut değildir. Meme kanseri tedavisinde temel zorluklar arasında, başta ilaç direnci, düşük yanıt oranları ve olumsuz yan etkiler olmak sınırlayıcı faktörler yer almaktadır. Bu nedenle, kanserin önlenmesi ve tedavisi için hem güçlü hem de güvenli olan yeni anti-kanser ilaçlarına yüksek bir talep vardır. Bu konuda yapılan bazı çalışmalar bilim

insanlarının dikkatlerini polifenolik bir molekül olan ve muhtemel yeni bir antineoplastik potansiyeli barındıran gallik aside (3,4,5-trihydroxybenzoic acid) çekmiştir.

Polifenoller, doğada bitkiler tarafından en yaygın şekilde üretilen sekonder metaboliklerdir (4). Bu polifenollerden gallik asit ise polifenolik moleküllerin bir sınıfı olan tanninlerin iki sınıfından hidrolize edilebilir. Gallik asit; fındık, karanfil, meşe kabuğu, günebakan, çay yaprakları, böğürtlen, elma kabukları, çilek, ananas, muz, limon, üzüm, sirke, sıcak çikolata, ceviz gibi çeşitli bitki ve gıdalarda bulunmaktadır. Gallik asit tanninler sınıfında tanımlı, 170.12 molekül ağırlığına, bir aromatik halkaya, 3 hidroksil grubuna ve 1 karboksil grubuna sahip, kapalı moleküler formülü $C_7H_6O_5$ olan bir fenolik asittir (Şekil 1. 4, 5).



Şekil 1. Gallik asit'in (3,4,5-trihidroksibenzoik asit) molekül yapısı (5)

Bitkilerde genellikle ester formunda bulunur ve birçok araştırmada gallik asit'in anti-inflamatuvar (6), anti-oksidan (7), anti-kanser (8, 9) özelliklere sahip olduğu açığa çıkarılmıştır. Ayrıca karaciğer yağlanması ve hiperlipidemide (10), pankreas hasarı ve diyabet gelişiminde (11), kardiyak fibrozisde (12) ve karaciğer sirozu (13) tedavisinde olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Gallik asitin, direkt olarak insan üzerinde yapılan herhangi bir çalışma olmamasına rağmen, gallik asitin terapötik etkilerini gösteren in vitro ve in vivo çalışmalar

mevcuttur. Özellikle in vitro çalışmalar, gallik asitin sağlıklı/normal hücreleri etkilemeden spesifik olarak kanserli hücreler üzerinde sitotoksikite gösterdiğini açığa çıkarmıştır (14). Ayrıca, gallik asit apoptozu (15) karsinogeneizde rol oynayan çeşitli sinyal yollarını (16, 17) ve hücre proliferasyonunda hücre döngüsünü etkilemektedir (18). Gallik asitin tüm bu anti-kanser etkilere sahip olmasıyla, yan etkileri nispeten fazla olan kemoterapi ve radyasyon tedavileri gibi yöntemlerden

daha uygulanabilir doğal bir çözüm olacaktır (19).

Bu derlemenin amacı, gallik asitin kimyasal özelliklerini, toksisitesini, özellikle farmakolojik aktivitesini ve meme kanseri üzerindeki etki mekanizması hakkında kapsamlı bir açıklama yapmaktır.

2. Gallik Asitin Antikanser Aktivitesi ve Etkilediği Yolaklar

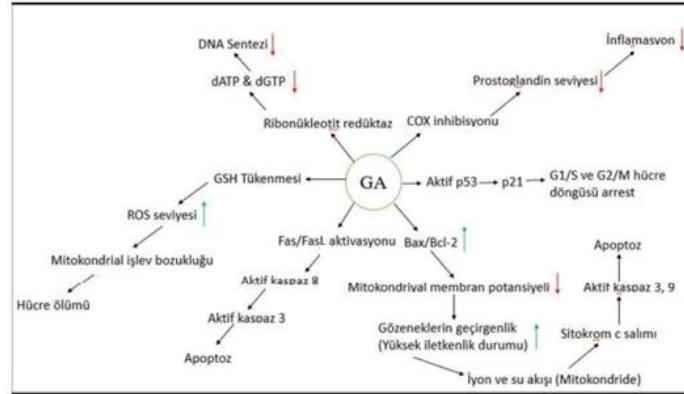
Gallik asit antioksidan, antienflamatuar, antikanser özelliklere sahiptir (20). Antikanser ajanların en önemli işlevi, apoptoz sinyal yolaklarını tetikleyerek tümör hücrelerini öldürmektir (21). Yapılan çalışmalarda, antitümör aktivitenin, hücre tipine ve etkilediği farklı mekanizmalar ile apoptozu indüklediği gösterilmiştir (22). Gallik asit uygulanan hücre hatlarının morfolojik görüntüsü incelendiğinde; gallik asit uygulanan hücreler komşu hücreler ile bağlantısını kesmekte, kromatini yoğunlaşmakta ve hücre şekli yuvarlak hale gelmektedir (23). Ayrıca, gallik asit uygulanan hücreler apoptoz; ROS, hücre içi Ca^{+2} artışı ve mitokondriyal fonksiyon kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (24). Yapılan çalışmalarda, gallik asit uygulanan meme kanseri hücre hattı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, apoptoz mekanizmasında etkili olan Bax ve P53, Prokaspaz-3/Kaspaz-3 ve Prokaspaz-9/Kaspaz-9 proteinlerinin ekspresyon oranı önemli ölçüde artmışken, Bcl-2 proteininin ekspresyonu önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir. Realtime PCR sonuçları değerlendirildiğinde; Bax, Kaspaz-3, Kaspaz-9 ve P53 proteininin mRNA ekspresyonu önemli ölçüde artarken, Bcl-2 proteininin mRNA ekspresyonu önemli ölçüde azaldığı şeklinde paralel sonuçlar gözlenmiştir. Bu veriler ışığında, gallik asitin meme kanseri hücreleri üzerinde apoptoz yolu ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (25). Başka bir çalışmada ise MCF-7 meme kanseri hücre hattında gallik asitin P53, Mcl-1 ve P21 gen ekspresyonunu etkilediği bulunmuş ve gen ekspresyonundaki bu değişiklik, gallik asitin intrinsik apoptotik sinyal yolunu aktive etmesiyle ilişkilendirilmiştir (26).

Matriks metalloproteinazlar (MMP)'ın tümör ilerlemesini, buna bağlı olarak hücre dışı matrisin MMP aracılı bozulmasının anjiyogenezi, tümör büyümesini ve metastazı desteklediğine dair birçok kanıt vardır (27). MMP-9'un dokuda yüksek düzeylerinin olması; invazyon, metastaz ve meme kanserinde kötü prognozu ile ilişkili olduğu bilinmektedir (28). Gallik asitin antimetastatik etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada, MMP-2 ve MMP-9 protein ekspresyonunu aşağı regülasyonu olduğu gösterilmiştir (29). Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) aracılı yolun, üçlü negatif meme kanserinde (TNBC) MMP-9 ekspresyonunu indüklediği de rapor edilmiştir (30). Bir çalışmada, gallik asit Epidermal büyüme faktörü (EGF) ile tedavi edilen meme kanseri MCF-7 meme kanseri hücrelerinde MMP-9 ekspresyonunu inhibe ettiği ortaya koyulmuştur (31). Bazı çalışmalar, Akt aracılı Nükleer faktör- κ B (NF- κ B) fosforilasyonunun ve/veya Mitojenler tarafından aktive edilen protein kinaz (MAPK) aracılı AP-1 fosforilasyonunun, EGF ile tedavi edilen meme kanseri hücrelerinde MMP-9 yukarı regülasyonundan sorumlu olduğu bulunmuştur (32).

NF- κ B, kanserlerin patogenezinde ve tedavisinde yer alan önemli bir sinyal yoludur. NF- κ B sinyal yolunun aşırı aktivasyonu, çeşitli tümör dokularında belgelenmiştir. Kanser tedavisinde NF- κ B sinyal yolunu hedefleyen çalışmalar devam etmektedir (33,34). Kanserde, NF- κ B sinyal yolağı normalde proinflamatuvar sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin Tümör nekroz faktörü (TNF), EGF gibi otokrin/ parakrin üretimi sırasında kendi kendini aktive etmektedir (35). NF- κ B tarafından düzenlenen genler meme kanserinde; invazyon, proliferasyon, anjiyogenezi, metastaz ve inflamasyonda rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda, gallik asit uygulanan MDA-MB-231 meme kanseri hücre hattında NF- κ B aktivitesi büyük ölçüde azalttığı ve sinyal yolunu inhibe ettiği gösterilmiştir (36).

Kanser hücrelerinde hücre döngüsü durması, tümör büyümesinin kontrolü için en etkili stratejilerden biri olarak kabul edilmektedir (Şekil 3). Gallik asit ayrıca kolon adenokarsinom hücrelerinde G2/M fazına etki

ederek hücre proliferasyonunu indüklemiştir (37,38).



Şekil 2. Gallik asitin kanser gelişimini önlemede etkili olduğu bazı yollar (36).

3. Gallik Asitin in Vitro Deneysel Modellerdeki Antikanser Etkinliği

Yapılan bir araştırmada, gallik asitin, hücre canlılığında zamana ve doza bağlı bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Deney verileri, gallik asitin MCF-7 meme kanseri hücre proliferasyonunu doza bağlı bir şekilde inhibe ettiğini ve *P53*, *P21* ve *MCL-1* gen ekspresyonunu önemli ölçüde etkilediğini gösterilmiştir (39). Fıstık kabuğu ekstraktı ile yapılan çalışma MCF-7 hücreleri *Pistacia vera* etil asetat ekstraksiyon (F13b1/PV-EA) varlığında inkübe edildiğinde; hücre büyümesinin önlediği ve buna bağlı olarak *Kaspaz-3*, *Kaspaz-8*, *CAT*, *Bax* ve *SOD* gen ekspresyonları kontrol ile karşılaştırıldığında sırasıyla arttığı ve *Bcl-2*'nin ekspresyon seviyesini düşürdüğü gözlenmiştir (40).

Sürekli salınım çalışmasında meme kanseri hücre dizileri (MCF-7), iki nanokompozitin yanı sıra demir oksit ve saf gallik asitin olası toksisite ve antikanser etkinliğini doza bağlı şekilde incelemek için kullanılmıştır. MCF-7 hücre hattında, iki nanokompozit ve saf gallik asidin aynı konsantrasyonuna maruz kaldıktan sonra hücre canlılığında doza bağlı bir azalma görülmüş ve polietilen glikol ve gallik asit ile kaplanmış demir oksit (FPEGG) nanokompozitinin, polivinil alkol ve gallik asit ile kaplanmış demir oksit (FPVAG) nanokompozitine kıyasla test edilen hemen hemen tüm konsantrasyonlarda meme kanseri hücre hatları üzerinde daha yüksek antikanser etkisi göstermiştir (41). Rosman R ve ark

yaptığı in vitro saçılım deneyinde serbest ilaç gallik asit, boş nanotaşıyıcı (Fe_3O_4 -PEG) ve tasarlanan manyetit nanokompozit gallik asit formülasyonu (Fe_3O_4 -PEG-GA) karşılaştırmasında salım profilinin sürdürülebilirliği manyetit nanokompozit formülasyonunda daha etken olduğu gözlenmiştir (42).

Kubatka P ve ark *Rhus coriaria* L. (Sumak) ile yaptığı çalışmada in vitro olarak kanser hücre hatlarında; STAT3, NFκB ve nitrik oksit sinyal yollarını hedefleyerek MDA-MB-231 meme kanseri hücre dizisindeki tümör büyümesini, metastazı ve neovaskülariteyi baskılamıştır (43). Khorsandi K ve ark yaptığı düşük seviyeli lazer ışınlaması deneyinde ışınlamanın öncesi ve sonrası gallik asitin sitotoksisite verilerine bakılarak gallik asite maruz kalan meme kanseri hücrelerinin hayatta kalmasının %12.4 olduğunu göstermiştir. Ayrıca, yüksek enerjide ve daha uzun ışınlama süresinde hücre sağkalımının daha da azaldığı gözlenmiştir (44). In vitro anti-proliferatif çalışmalarda, gelişmiş tedavi ediciler hem gallik asidin hem de Doxorubicin (DOX) nin MCF-7 hücre hattına karşı sinerjik inhibitör etkisine dayalı tümör nekrozu ve apoptozu indüklediği ortaya konmuştur (45).

Terminalia bellarica'dan izole edilmiş oktil gallat ve gallik asit ile yapılan çalışma ile MCF-7 ve MDA-MB-231 hücrelerinin

P18INK4, P21WAF-1 ve P27, KIP'nin protein ifadesi MCF-10A'daki ekspresyonlarına kıyasla meme kanseri hücrelerinin her iki türünde de düşük olduğu bulunmuştur (46). Sanguin H-6 ile yapılan deneyde Bax ve Bcl-2 bu iki protein MCF-7 ve MDA-MB-231 iki hücre hattında farklı şekilde eksprese edilmesine rağmen, her iki hücre hattında da Bax'ın Bcl-2'ye oranı artarak insan meme karsinomu hücrelerini apoptoza indüklemiştir (47). Aril hidrokarbon reseptörü (Ahr) üzerine yapılan deneyde gallik asit, meme kanseri hücrelerinin (MDA-MB-231 ve T47D) çoğalma, göç ve migrasyon kapasitelerini Ahr'a bağlı bir şekilde azaltırken, apoptozu arttırmıştır (48).

4. Gallik Asitin in Vivo Deneysel Modellerdeki Antikanser Etkinliği

Kanser gelişimine etken olabilecek polisiklik aromatik hidrokarbonları tanıtmaktan sorumlu olan, Aril hidrokarbon reseptörü (Ahr) farklılaşma hücre proliferasyonu, hücre döngüsü durması ve apoptoz gibi birçok hücrel süreçte rol oynamaktadır. Hanieh ve ark yaptığı çalışmada; gallik asidin düşük dozlarının (1 mg- 3 mg) farelerde oluşturulan meme kanseri modelinde Aril hidrokarbon reseptör (Ahr) sinyalinin gallik asit tarafından aktivasyonunun, meme kanserinin ilerlemesini baskıladığı ve gallik asit uygulamasının, tümörü kütle olarak azalttığı gözlemlenmiştir (49).

Gallik asit ve gallotanenler gibi mango polifenolikleri birçok kanser türünde sitotoksik ve anti-inflamatuar etki gösterdiği bilinmektedir. Kim ve ark yaptığı in vivo çalışmada; mango polifenoliklerinin, farelerde meme kanseri modelinde tümör büyümesini baskıladığı ve ayrıca kontrol grubuna göre tümör hacminin %73 oranında azaldığı gözlemlenmiştir. NF- κ B (p65), PAKT, MTOR PPI3K gibi hücre proliferasyonunda rol oynayan proteinlerin ekspresyonunu azalttığı gözlemlenmiştir (50).

Yapılan başka bir çalışmada, nar perikarpının metanol özü seçici östrojen reseptör modülatörü (SERM) özelliğe sahip ve östrojen reseptörü üzerinde etkili olan bir ilaç sınıfı olarak gösterilmiştir. Yumurtalığı

alınmış farelerde nar perikarp özütü rahim ağırlığına etki etmediği gözlemlenmiştir. Nar bitkisinin meme dışındaki organlarda SERM benzeri özellikler gösterdiği gözlemlenmiştir. Sulu nar özütü yumurtalığı alınmış farelerde antidepresan benzeri hareketlere yol açmıştır. Ayrıca depresif duruma ve kemik kaybına karşı etki ettiği gözlemlenmiştir. Fare modelinde nar emülsiyonunun ER- α ve ER- β ekspresyonunu ve bu ikisinin oranını azalttığı gözlemlenmiştir. β -katalinin'in nükleer translokasyonun ve stoplazmik birikiminin de azaldığı gözlemlenmiştir. Bu mekanizmalar nar emülsiyonunun meme kanseri hücrelerinde anti-proliferatif ve pro-apoptik etkisini göstermiştir (51).

Dimetilbenzaantrasen ile indüklenen sıçan meme tümöründe nar emülsiyonu kimyasal engelleyici etki göstermiştir. Nar emülsiyonundan sonra hücre proliferasyonun azaldığı, histopatolojik etkilerin tersine döndüğü gözlemlenmiştir. Bax geninin ekspresyonunun arttığı, Bcl-2'nin ise azaldığı gözlemlenmiştir. Tavşanlarda nar ekstresinin yutulmasından 2 saat sonra COX 2 aktivitesinin düştüğü gözlemlenmiştir. Araştırmacılar nar ekstresinin de anti-inflamatuar etkisi olduğunu tespit etmişlerdir (52).

5. Gallik Asitin Diğer Ajanlarla Birlikte Kombine Kullanımının Meme Kanseri Üzerine Antikanser Etkinliği

İlaç birleşiminin kullanılması, bir hastalık için aynı anda birden fazla noktayı hedefleyebilir. Birbirinden farklı mekanizmalara ve etki şekillerine sahip birçok ilacın kullanılması da verecekleri etkiyi arttırabilir ve hastalığa karşı daha etkili şekilde tedavi uygulanmasını sağlayabilir (53).

Farklı ilaçların birleşimi ile tedavide, kanser hastaları üzerinde alınacak yanıt oranını arttırmak ve kanser terapötiklerinden kaynaklanacak olan yan etkileri azaltmak adına önem arz eden bir avantaj olabilmektedir.

5.1. Paklitaksel

Paklitaksel (Taksol), batı porsuk ağacı *Taxus brevifolia*'nın kabuğundan elde edilmiş, ancak şimdi yenilenebilir bir kaynaktan yarı sentetik olarak üretilen bir diterpin bitki bileşimidir. Paklitaksel, son on yılda meme kanserinde %50'yi aşan tek ajan aktivitesini doğrulayan ilk yeni ajandır (54). Karboplatin, gelişmiş yumurtalık kanseri, akciğer kanseri, mesane kanseri, rahim kanseri, meme kanseri gibi daha birçok kanser türünde iyileştirici etkisi görülen önemli bir bileşiktir.

Meme kanseri için paklitaksel ve karboplatin ile kombinasyon halinde Gallik asit ile anti-kanser aktivitesi araştırılmıştır. Gallik asit, MCF-7 hücre hattında potansiyel etkileri değerlendirilmiştir. Tek başına veya kombinasyon halinde Gallik asit, paklitaksel ve karboplatin, G2/M fazında hücre döngüsü ilerlemesini durdurmuş ve G1 öncesi apoptozu indüklemiştir. Yapılan üçlü kombinasyonda, MCF-7 hücrelerinde tek veya kombine tedaviye kıyasla P53, Bax ve Kaspaz-3 mRNA ekspresyonunu (sırasıyla 20.1 ± 1.41 , 16.6 ± 0.43 ve 20.04 ± 1.61) önemli ölçüde artırdığını gösterilmiştir (55).

5.2. Kurkumin (Cur)

Bir doğal ürün olan kurkumin (Cur; diferuloylmethane), rizomdan (*Curcuma longa*) ekstrakt edilen bir bifenil bileşiktir. Bu bileşik kanser hücrelerinin çoğalmasını, inflamasyonu önler, anti-kanser ve antioksidan etkiler içerir. Bu özellikler onu umut verici bir terapötik ajan yapmaktadır.

MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinde gallik asitin Cur ile kombinasyonunun apoptotik etkileri araştırılmıştır. Bunun sonucunda gallik asit (50 μ M) ve Cur (30 μ M) kombinasyonu, MDA-MB-231 hücrelerinde hücre büyümesini azaltmıştır. Aynı zamanda apoptotik hücre sayısını önemli ölçüde artırdığını gözlenmiştir. Ayrıca, hücre içi ROS (reaktif oksijen türevleri) seviyesini arttırmıştır ve MMP seviyesini azaltmıştır. Aynı zamanda meme kanseri hücrelerinde hücre içi glutatyon (GSH) seviyesini düşürmüş ve apoptotik gen ekspresyonunu arttırmıştır. TNBC'lerde gallik asit ve Cur kombinasyonunun potansiyel bir kanser

tedavisi olarak geliştirilme olasılığı bulunmaktadır (56).

5.3. Aril Hidrokarbon Reseptörü (Ahr)

Aril hidrokarbon reseptörü, temel sarmal-ilmek-sarmal transkripsiyon faktörleri ailesinin bir üyesidir. Ahr, gen ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür.

Ahr ile in vitro çalışmalar kullanılarak gallik asit tanımlanmıştır. Bu çalışma; MDA-MB-231 ve T47D meme kanseri hücre hatlarında gallik asit, apoptozu artırırken, Ahr'ye bağımlı bir şekilde meme kanseri hücrelerinin proliferasyon ve migrasyon kapasiteleri azalmıştır. Ayrıca, Bcl-2, COX-2 ve SOX-4 seviyelerini düşürürken, Ahr'ye bağımlı ve bağımsız bir şekilde P53 seviyesini seçici olarak arttırmıştır. *In vivo* ortotopik bir modelde gallik asit, Ahr sinyalini aktive etmiş ve meme kanseri hücrelerinin büyümesini azaltmıştır (57).

5.4. Kafeik asit

Kafeik asit fenetil ester (CAPE), arıların bitkilerden topladığı özütün içerisinde bulunan keskin ve güzel kokulu propolis maddesinin aktif bileşenlerinden birisidir. Kafeik asitin antiviral, antiinflamatuvar, immünomodülatör ve antioksidan özellikleri vardır (58).

MCF-7 meme kanseri hücre hattında apoptotik gen ekspresyonunun etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla CAPE ve gallik asit kombinasyonu kullanılmıştır. Yapılan çalışmada, ilgili bileşiğin meme kanseri hücrelerinde toksik bir etkiye ve doza bağlı olarak- inhibe ettiğini ve apoptotik gen ekspresyonunu etkilediğini göstermiştir (59).

5.5. Oktil Gallat (OG)

Bitkisel ilaçlar insan hastalıkları tedavisinde oldukça etkili ajanlardır. *Terminalia Bellirca*'nın metanolik meyve ekstratından izole edilen oktil gallatın meme kanseri hücrelerinin sağkalımını ihhabe ettiği gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda OG ve gallik asit kombinasyonu MCF-7 ve MDA-MB-231 sağkalımında azalma ve bileşik hücre döngüsü düzenleyicilerinin ekspresyonunu

değiştirerek döngü ilerleyişini inhibe etmektedir. Dolayısıyla kullanılan bu bileşik, potansiyel etki olarak anti-kanser ajanlar ve gelişmiş meme kanseri ilaçları olarak kullanılabilir (60).

5.6. Gallik asit türevi olan lauril gallat (LG) ile tamoksifen (TAM) kombinasyonu

Lauril gallat (LG), gıda katkı maddesi olarak kullanılan antioksidan etkileri olan bir gallik asit türevidir. LG'nin insan hücrelerini oksidatif hasardan koruduğu ve normal hücrelere hasar vermeden tümör büyümesini durdurduğu ispatlanmıştır. Kemoterapi ilaçlarına oranla daha az yan etkisi olan LG'nin kullanımıyla, kimyasal ilaçların düşük dozda kullanılmasına neden olabilir ve yan etkileri en aza indirmek mümkün olabilir.

Yapılan bir çalışmada MCF-7 hücre hattında östrojen reseptör modülatörü olan TAM ile kombinasyon halinde olan LG ve gallik asit kullanılmış ve uygulanan ilaçlar meme kanseri hücre büyümesini önlemede daha güçlü etki göstermiştir (61).

Bu derlemede gallik asitin meme kanseri çalışmalarında başta apoptotik yolak olmak üzere, invazyon, proliferasyon, anjiyogenez, metastaz, inflamasyonda ve hücre döngüsünde etkin olduğu mekanizmaları içeren literatür çalışmaları sunulmuştur. Gallik asit, çoklu hedefleme özellikleri, düşük maliyeti, düşük toksisitesi ve anında kullanılabilirliği nedeniyle kanser çalışmalarında önemli bir yer edinmektedir.

Gallik asit ve türevlerinin meme kanseri tedavi çalışmalarında kullanılma olasılığını test edebilmek ve etki mekanizmalarının ayrıntılı aydınlatılabilmesi için çok daha fazla in vitro, hayvan ve insan çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Klinik öncesi ve klinik ortamlara yapılan çalışmalar ile birlikte gallik asit kanser tedavisinde yeni bir ajan olma özelliği gösterebilir. Ayrıca, gallik asitin biyoyararlanımı geliştirilebilirliği için diğer ilaçlarla birlikte kombinasyon olarak kullanılması etkinliğini artıracaktır. Bu nedenle kanser tedavisinde kullanılmak istenen gallik asitin minimal yan etkilerin olması ve bitkisel türevli güçlü anti-kanser

özelliğinden yararlanılması için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022 ;72:7-33.
2. Barrios C, Reinert T, Werutsky G. Global Breast Cancer Research: Moving Forward. American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting. 2018; 38:441–450.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-249.
4. Hättenschwiler S, Vitousek PM. The role of polyphenols in terrestrial ecosystem nutrient cycling. *Trends in ecology & evolution*, 2000;15:238–243.
5. Fernandes FH, Salgado HR. Gallic Acid: Review of the Methods of Determination and Quantification. *Crit Rev Anal Chem.* 2016; 46:257-265.
6. Kroes BH, van den Berg AJ, Quarles van Ufford HC, van Dijk H, Labadie RP. Anti-inflammatory activity of gallic acid. *Planta Med.* 1992; 58:499-504.
7. Yen GC, Duh PD, Tsai HL. Antioxidant and pro-oxidant properties of ascorbic acid and gallic acid. *Food Chemistry.* 2002; 79:307-313.
8. Ohno Y, Fukuda K, Takemura G. Induction of apoptosis by gallic acid in lung cancer cells. *Anti-cancer drugs.* 1999; 10: 845–851.
9. Zhang T, Ma L, Wu P. Gallic acid has anticancer activity and enhances the anticancer effects of cisplatin in non-small cell lung cancer A549 cells via the JAK/STAT3 signaling pathway. *Oncology reports.* 2019;41; 1779–1788.
10. Jang A, Srinivasan P, Lee N. Comparison of hypolipidemic activity of synthetic gallic acid-linoleic acid ester with mixture of gallic acid and linoleic acid, gallic acid, and linoleic acid on high-fat diet induced obesity in C57BL/6 Cr Slc mice. *Chemico-biological interactions.* 2008; 174;109–117.
11. Lee BH, Lee CC, Cheng YH. Graptopetalum paraguayense and resveratrol ameliorates carboxymethyllysine (CML)-induced pancreas dysfunction and

- hyperglycemia. *Food and chemical toxicology*. 2013;62:492–498.
12. Umadevi S, Gopi V, Elangovan V. Regulatory mechanism of gallic acid against advanced glycation end products induced cardiac remodeling in experimental rats. *Chemico-biological interactions*. 2014;208: 28–36.
 13. Hussein RM, Anwar MM, Farghaly HS. Gallic acid and ferulic acid protect the liver from thioacetamide-induced fibrosis in rats via differential expression of miR-21, miR-30 and miR-200 and impact on TGF- β 1/Smad3 signaling. *Chemico-biological interactions*. 2020;324:109098.
 14. Zhao B, Hu M. Gallic acid reduces cell viability, proliferation, invasion and angiogenesis in human cervical cancer cells. *Oncology letters*. 2013;6: 1749–1755.
 15. Locatelli C, Leal PC, Yunes RA, Nunes RJ, Creczynski-Pasa TB. Gallic acid ester derivatives induce apoptosis and cell adhesion inhibition in melanoma cells: The relationship between free radical generation, glutathione depletion and cell death. *Chemico-biological interactions*. 2009;181:175–184.
 16. Liu KC, Huang AC, Wu PP, Lin HY, Chueh FS, Yang JS et al. Gallic acid suppresses the migration and invasion of PC-3 human prostate cancer cells via inhibition of matrix metalloproteinase-2 and -9 signaling pathways. *Oncology reports*. 2011;26: 177–184.
 17. Liao CL, Lai KC, Huang AC, Yang JS, Lin JJ, Wu SH et al. Gallic acid inhibits migration and invasion in human osteosarcoma U-2 OS cells through suppressing the matrix metalloproteinase-2/-9, protein kinase B (PKB) and PKC signaling pathways. *Food and chemical toxicology*. 2012;50: 1734–1740.
 18. Chandramohan Reddy T, Bharat Reddy D, Aparna A, Arunasree KM, Gupta G, Achari C et al. Anti-leukemic effects of gallic acid on human leukemia K562 cells: downregulation of COX-2, inhibition of BCR/ABL kinase and NF- κ B inactivation. *Toxicology in vitro: an international journal published in association with BIBRA*. 2012;26: 396–405.
 19. Kayl AE, Meyers CA. Side-effects of chemotherapy and quality of life in ovarian and breast cancer patients. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2006;18:24–28.
 20. Devi YP, Uma A, Narasu ML, Kalyani C. Anticancer activity of gallic acid on cancer cell Lines, HCT15 and MDA MB 231. *Int. J. Res. Appl. Nat. Soc. Sci*. 2014; 2:269–272.
 21. Locatelli C, Flippin-Monterio FB, Creczynski-Pasa TB. Alkyl esters of gallic acid as anticancer agents: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013;60:233-239.
 22. You BR, Kim SZ, Kim SH, Park WH. Gallic acid-induced lung cancer cell death is accompanied by ROS increase and glutathione depletion. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2011;357:295-303.
 23. Pistrutto G, Trisciuoglio D, Ceci C, Garufi A, D'Orazi G. Apoptosis as anticancer mechanism: Function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies. *Aging. Impact Journals LLC*. 2016;8: 603– 619.
 24. Saraste A, Pulkki K. Morphologic and biochemical hallmarks of apoptosis. *Cardiovascular Research*. 2000;45(3): 528–537.
 25. Lin S, Qin HZ, Li ZY, Zhu H, Long L, Xu LB. Gallic acid suppresses the progression of triple-negative breast cancer HCC1806 cells via modulating PI3K/AKT/EGFR and MAPK signaling pathways. *Front Pharmacol*. 2022;29:1049117.
 26. Rezaei-Seresht H, Cheshomi H, Falanji F, Movahedi-Motlagh F, Hashemian M, Mireskandari E. Cytotoxic activity of caffeic acid and gallic acid against MCF-7 human breast cancer cells: An in silico and in vitro study. *Avicenna J Phytomed*. 2019;9:574-586.
 27. Cathcart J, Pulkoski-Gross A, Cao J. Targeting matrix metalloproteinases in cancer: bringing new life to old ideas. *Genes Dis*. 2015; 2: 26-34.
 28. Yousef EM, Tahir MR, St-Pierre Y, Gaboury LA. MMP-9 expression varies according to molecular subtypes of breast cancer. *BMC Cancer*. 2014; 14:609.
 29. Liu KC, Huang AC, Wu PP, Lin HY, Chueh FS, Yang JS. Gallic acid suppresses the migration and invasion of PC-3 human prostate cancer cells via inhibition of matrix metalloproteinase-2 and -9 signaling pathways. *Oncol Rep*. 2011; 26:177-184.
 30. Shuvojit M, Sen T, Dutta A, Banerji A, Chinmoy G, Das S et al. Phosphatidylinositol 3-kinase and NF- κ B involved in epidermal growth factor-induced matrix metalloproteinase-9 expression. *J Cancer Mol*. 2008;4: 55-60.
 31. Chen YJ, Lin KN, Jhang LM, Huang CH, Lee YC, Chang LS. Gallic acid abolishes the EGFR/Src/Akt/Erk-mediated expression of matrix

- metalloproteinase-9 in MCF-7 breast cancer cells. *Chem Biol Interact.* 2016; 252:131-140.
32. Reichmann E. The biological role of the Fas/FasL system during tumor formation and progression. *Semin Cancer Biol.* 2002;12:309–315.
 33. Nakshatri H, Bhat-Nakshatri P, Martin DA et al. Constitutive activation of NF-kappaB during progression of breast cancer to hormone-independent growth. *Mol Cell Biol.* 1997;17(7):3629-3639.
 34. A. Richmond. Nf-kappa B, Chemokine gene transcription and tumour growth, *Nat. Rev. Immunol.* 2002;2:664-74.
 35. Propper DJ, Balkwill FR. Harnessing cytokines and chemokines for cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19:237-253.
 36. Chen YJ, Lee YC, Huang CH, Chang LS. Gallic acid-capped gold nanoparticles inhibit EGF-induced MMP-9 expression through suppression of p300 stabilization and NFκB/c-Jun activation in breast cancer MDA-MB-231 cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016;1;3:98-107.
 37. Nam W, Tak J, Ryu JK et al. Effects of artemisinin and its derivatives on growth inhibition and apoptosis of oral cancer cells. *Head Neck.* 2007; 29(4): 335-340.
 38. Nam W, Tak J, Ryu JK, Jung M, Yook JI, Kim HJ et al. Flavonoids uptake and their effect on cell cycle of human colon adenocarcinoma cells (Caco2). *Br J Cancer.* 2002; 86: 1645-1651.
 39. Rezaei-Seresht H, Cheshomi H, Falanji F, Movahedi-Motlagh F, Hashemian M, Mireskandari E. Cytotoxic activity of caffeic acid and gallic acid against MCF-7 human breast cancer cells: An in silico and in vitro study. *Avicenna J Phytomed.* 2019;9:574-586.
 40. Seifaddini-pour M, Farghadani R, Namvar F, Bin Mohamad J, Muhamad NA. In vitro and in vivo anticancer activity of the most cytotoxic fraction of pistachio hull extract in breast cancer. *Molecules.* 2020;25:1776.
 41. Dorniani D, Kura AU, Hussein-Al-Ali SH, Bin Hussein MZ, Fakurazi S, Shaari AH. In vitro sustained release study of gallic acid coated with magnetite-PEG and magnetite-PVA for drug delivery system. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:4163-4174.
 42. Rosman R, Saifullah B, Maniam S, Dorniani D, Hussein MZ, Fakurazi S. Improved anticancer effect of magnetite nanocomposite formulation of gallic acid (Fe₃O₄-PEG-GA) against lung, breast and colon cancer cells. *Nanomaterials (Basel).* 2018;8:83.
 43. Kubatka P, Kello M, Kajo K, Samec M, Liskova A, Jasek K. *Rhus coriaria* L. (Sumac) demonstrates oncostatic activity in the therapeutic and preventive model of breast carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2020;22:183.
 44. Khorsandi K, Kianmehr Z, Hosseinmardi Z, Hosseinzadeh R. Anti-cancer effect of gallic acid in presence of low level laser irradiation: ROS production and induction of apoptosis and ferroptosis. *Cancer Cell Int.* 2020;13;20:18.
 45. El-Ghareb WI, Swidan MM, Ibrahim IT, Abd El-Bary A, Tadros MI, Sakr TM. ^{99m}Tc-doxorubicin-loaded gallic acid-gold nanoparticles (^{99m}Tc-DOX-loaded GA-Au NPs) as a multifunctional theranostic agent. *Int J Pharm.* 2020; 30;119514.
 46. Park EJ, Lee D, Baek SE, Kim KH, Kang KS, Jang TS. Cytotoxic effect of sanguin H-6 on MCF-7 and MDA-MB-231 human breast carcinoma cells. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017;15;27:4389-4392.
 47. Banerjee N, Kim H, Krenek K, Talcott ST, Mertens-Talcott SU. Mango polyphenolics suppressed tumor growth in breast cancer xenografts in mice: Role of the PI3K/AKT pathway and associated microRNAs. *Nutrition research.* 2015;35;744-751.
 48. Moga MA, Dimienescu OG, Bălan A, Dima L, Toma SI, Bişu NF et al. Pharmacological and Therapeutic Properties of *Punica granatum* Phytochemicals: Possible Roles in Breast Cancer. *Molecules.* 2021;26:1054.
 49. Hanieh H, Ibrahim HM, Mohammed M, Alwassil OI, Abukhalil MH, Farhan M. Activation of aryl hydrocarbon receptor signaling by gallic acid suppresses progression of human breast cancer in vitro and in vivo. *Phytomedicine.* 2021;19:153817.
 50. Kim H, Banerjee N, Barnes RC, Pfent CM, Talcott ST, Dashwood RH et al. Mango polyphenolics reduce inflammation in intestinal colitis-involvement of the miR-126/PI3K/AKT/mTOR axis in vitro and in vivo. *Mol Carcinog.* 2017 ;56:197-207.
 51. Wang B, Guo C, Liu Y, Han G, Li Y, Zhang Y et al. Novel nanopomegranates based on astragalus polysaccharides for targeting ERα-positive breast cancer and multidrug resistance. *Drug Deliv.* 2020;27:607-621.

52. Mukherjee S, Gupta P, Ghosh S, Choudhury S, Das A, Ahir M et al. Chattopadhyay S. Targeted tumor killing by pomegranate polyphenols: Pro-oxidant role of a classical antioxidant. *J Nutr Biochem.* 2023;115:109283.
53. Khorsandi K, Kianmehr Z, Hosseinmardi Z, Hosseinzadeh R. Anti-cancer effect of gallic acid in presence of low level laser irradiation: ROS production and induction of apoptosis and ferroptosis. *Cancer Cell Int.* 2020;20(13):18.
54. Arbutk SG, Dorr A, Friedman MA. Paclitaxel (Taxol) in breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1994;8:121-40.
55. Aborehab NM, Elnagar MR, Waly NE. Gallic acid potentiates the apoptotic effect of paclitaxel and carboplatin via overexpression of Bax and P53 on the MCF-7 human breast cancer cell line. *J Biochem Mol Toxicol.* 2021;35:22638.
56. Moghtaderi H, Sepehri H, Delphi L, Attari F. Gallic acid and curcumin induce cytotoxicity and apoptosis in human breast cancer cell MDA-MB-231. *Bioimpacts.* 2018;8:185-194.
57. Hanieh H, Ibrahim HM, Mohammed M, Alwassil OI, Abukhalil MH, Farhan M. Activation of aryl hydrocarbon receptor signaling by gallic acid suppresses progression of human breast cancer in vitro and in vivo. *Phytomedicine.* 2021;19:153817.
58. Armutcu F, Akyol S, Ustunsoy S, Turan FF. Therapeutic potential of caffeic acid phenethyl ester and its anti-inflammatory and immunomodulatory effects (Review). *Exp Ther Med.* 2015 May;9:1582-1588.
59. Rezaei-Seresht H, Cheshomi H, Falanji F, Movahedi-Motlagh F, Hashemian M, Mireskandari E. Cytotoxic activity of caffeic acid and gallic acid against MCF-7 human breast cancer cells: An in silico and in vitro study. *Avicenna J Phytomed.* 2019;9:574-586.
60. Sales MS, Roy A, Antony L, Banu SK, Jeyaraman S, Manikkam R. Octyl gallate and gallic acid isolated from *Terminalia bellarica* regulates normal cell cycle in human breast cancer cell lines. *Biomed Pharmacother.* 2018 ;103:1577-1584.
61. Samani K, Farrokhi E, Tabatabaee A, Jalilian N, Cafer M. Synergistic Effects of Lauryl Gallate and Tamoxifen on Human Breast Cancer Cell. *Iran J Public Health.* 2020;49: 1324-1329.

Etik Bilgiler

Etik Bilgiler Etik Kurul Onayı: Bu makale bir derleme yazısı olduğu için Etik Kurul Onayı alınmasına gerek yoktur.

Telif Hakkı Devir Formu: Yazar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkıları: OE, HKÇ; %50 Konsept, Tasarım, Literatür taraması, Yorum, Yazma; ANB; %10 Literatür taraması, ES; %10 Literatür taraması, SÖ; %10 Literatür taraması, ŞG; %10 Literatür taraması, KSK; %10 Literatür taraması

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir