

MEDICAL JOURNAL  
of  
SÜLEYMAN DEMİREL UNIVERSITY

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

<b>Emzirme Döneminde Olan Annelerin Bebek Besleme Alışkanlıkları ve Etkileyen Faktörler</b>	
Gülçin Şatır, Meltem Çelik, Meltem Kemhacıoğlu .....	60
<b>The Effectivity of Centella Asiatica Extract in Experimental Colitis Model Induced by Dextran Sulfate Sodium in Rats</b>	
Mustafa Uğur, Tümay Özgür, Oğuzhan Özcan, Seçkin Akkçük, Erol Kılıç, Onur Koyuncu, Cem Oruç, Akın Aydoğan, Ozan Utku Öztürk, Sedat Motor, İbrahim Yetim, Muhittin Temiz.....	67
<b>Chevron Osteotomy with Herbert Screw Fixation for Treatment of Hallux Valgus Deformity Results</b>	
Tuluhan Yunus Emre.....	75
<b>Kadmiyum Verilen Dişi Sıçanlarda Üreme Sistemi Üzerine Melatonin ve Selenyumun Etkisi</b>	
İbrahim Aydın Candan, Dilek Bayram, Nilüfer Şahin Calapoğlu, Nilgün Gürbüz, Fatma Nihan Cankara, Meltem Özgöçmen, İlkay Armağan.....	84
<b>İlginç bir vaka : Boyalı parmak</b>	
Recep Öztürk, Şefik Murat Arıkan, Mehmet Akif Şimşek, Ömer Faruk Ateş, Ethem Toptaş, Galip Beltir.....	96
<b>Bilateral Distal Tibia Metafiz Stres Kırığı</b>	
Meriç Ünal, Sabriye Ercan.....	100
<b>Ortodontide 3 Boyutlu Stereofotogrametri</b>	
Mert Öğrenim, Mine Geçgelen Cesur.....	105
<b>İnsülin Direnci ve Klinik Önemi</b>	
Hasan Basri Savaş, Fatih Gültekin.....	116



# Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Medical Journal of Suleyman Demirel University Faculty of Medicine

SDÜ Tıp Fak. Derg. / Med J SDU

Süleyman Demirel  
Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Dergisi

Yılda dört sayı  
(Mart, Haziran, Eylül,  
Aralık) yayınlanan  
'peer review' yöntemi  
ile çalışan hakemli  
bir dergidir.

Baskı/Press  
SDÜ Basımevi  
ISPARTA

Sahibi / Owner

Süleyman Demirel Üniversitesi Adına  
On Behalf of Suleyman Demirel University  
Prof.Dr. Alim KOŞAR  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı  
Suleyman Demirel University Dean of Faculty of Medicine

Editör/Editor

Prof. Dr. Alim KOŞAR

Yardımcı Editör / Associate Editor

Doç. Dr. Rasih YAZKAN

Yrd.Doç.Dr.Kanat GÜLLE

Yrd. Doç. Dr. Giray KOLCU

Öğr. Gör. Dilara PALA ÖZTÜRK

Yayın Yürütme Kurulu / Editorial Board

Prof. Dr. Evrim ERDEMOĞLU

Prof. Dr. Pakize KIRDEMİR

Prof Dr. Mustafa NAZIROĞLU

Prof. Dr. Mekin SEZİK

Prof. Dr. Ersin USKUN

Doç.Dr. Yonca SÖNMEZ

Doç. Dr. İnci Meltem ATAY

Doç. Dr. İbrahim Metin ÇİRİŞ

Doç. Dr. Levent DUMAN

Doç. Dr. Taylan OKSAY

Doç. Dr. Önder ÖZTÜRK

Doç Dr. Rasih YAZKAN

Yrd.Doç.Dr.Kanat GÜLLE

Yrd.Doç.Dr.Giray KOLCU

Yrd.Doç. Dr. Selma KORKMAZ

Yrd.Doç. Dr. Hakan KORKMAZ

Yrd.Doç.Dr.Mehtap SAVRAN

Yrd.Doç.Dr.A.Meriç ÜNAL

Başvuru Adresi /Application Address

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi Sekreterliği-SDÜ Tıp Fakültesi

Dekanlığı / 32260 ISPARTA

Tel: 0 246 2113236 - 2113230 - Faks: 0 246 2371165

sdu.tip.dergi@gmail.com - <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>



**Danışma Kurulu / Advisory Board**  
(Abc sırası ile / In alphabetical order)

Prof. Dr. A. Sedat SOYUPEK	Isparta	Yrd. Doç. Dr. Kemal Kürşat BOZKURT	Isparta
Prof. Dr. Ahmet AKKAYA	Isparta	Yrd. Doç. Dr. Levent DUMAN	Isparta
Prof. Dr. Ahmet ALTINBAŞ	Isparta	Doç. Dr. Levent TÖK	Isparta
Prof. Dr. Ahmet KOYU	İzmir	Prof. Dr. M.Okan ÖZKAYA	Isparta
Yrd. Doç. Dr. Ahmet KÜPELİ	Isparta	Prof. Dr. Mahmut BÜLBÜL	Isparta
Prof. Dr. Ahmet Nesimi KİŞİOĞLU	Isparta	Prof. Dr. Mecit SÜERDEM	Konya
Prof. Dr. Ahmet Rifat ÖRMECİ	Isparta	Prof. Dr. Mehmet GÜNEY	Isparta
Prof. Dr. Ali İhsan BOZKURT	Denizli	Prof. Dr. Mehmet ŞAHİN	Isparta
Doç. Dr. Alper ÖZORAK	Isparta	Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM	Isparta
Prof. Dr. Altuğ ŞENOL	Isparta	Prof. Dr. Mekin SEZİK	Isparta
Prof. Dr. Aynur ÇİÇEKÇİBAŞI	Konya	Prof. Dr. Meral ÖNCÜ	Isparta
Prof. Dr. Aysel KÜKNER	Bolu	Prof. Dr. Muhammed Asım Khan	Ohio
Prof. Dr. Ayşegül A. ŞAHİN	Houston	Doç. Dr. Murat KOÇER	Isparta
Prof. Dr. Aytekin OTO	Chicago	Yrd. Doç. Dr. Mustafa DEMİREK	Isparta
Prof. Dr. Barbaros BAYKAL	Isparta	Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU	Isparta
Prof. Dr. Behçet İlker BÜYÜKYAVUZ	Isparta	Prof. Dr. Mustafa TÜZ	Isparta
Doç. Dr. Berit Gökçe CEYLAN	Isparta	Prof. Dr. Mustafa YILDIZ	Isparta
Prof. Dr. Buket CİCİOĞLU ARIDOĞAN	Isparta	Prof. Dr. Mustafa Çağrı SAVAŞ	Isparta
Prof. Dr. Cem ÇETİN	Isparta	Doç. Dr. Mustafa Özgür PIRGON	Isparta
Prof. Dr. Cem KOÇKAR	Isparta	Prof. Dr. Münire ÇAKIR	Isparta
Yrd. Doç. Dr. Cumhuriyet Murat TULAY	Manisa	Doç. Dr. Natalia ZARBAILOV	Moldova
Prof. Dr. Dildar KONUKOĞLU	İstanbul	Prof. Dr. Necati DEDEOĞLU	Antalya
Prof. Dr. Duru KUZUGÜDENLİOĞLU	Isparta	Prof. Dr. Nermin KARAHAN	Isparta
Prof. Eldad Ben-Chetrit	Jarusalem	Yrd. Doç. Dr. Nesrin Gökben BECEREN	Isparta
Yrd. Doç. Dr. Emine Güçhan ALANOĞLU	Isparta	Yrd. Doç. Dr. Nilgün ŞENOL	Isparta
Prof. Dr. Ercan VAROL	Isparta	Doç. Dr. Nilüfer CALAPOĞLU	Isparta
Prof. Dr. Erol GÜRPINAR	Antalya	Prof. Dr. Nurten ÖZÇELİK	Isparta
Prof. Dr. Ersin USKUN	Isparta	Prof. Dr. Ömer Rıdvan TARHAN	Isparta
Prof. Dr. Ertan YILMAZ	Bolu	Doç. Dr. Önder ÖZTÜRK	Isparta
Yrd. Doç. Dr. Esin KULAÇ	İzmir	Doç. Dr. Önder TOMRUK	Isparta
Doç. Dr. Evrim AKTEPE	Isparta	Doç. Dr. Özgür İSMAİLOĞLU	Isparta
Prof. Dr. Evrim ERDEMOĞLU	Isparta	Doç. Dr. Özlem TÖK	Isparta
Yrd. Doç. Dr. Filiz ALKAYA SOLMAZ	Isparta	Prof. Dr. Pakize KIRDEMİR	Isparta
Prof. Dr. Füsün EROĞLU	Isparta	Doç. Dr. Rasih YAZKAN	Isparta
Doç. Dr. Gonca SANDAL	Isparta	Prof. Dr. Rıza DOĞAN	Ankara
Prof. Dr. Gökhan BAYHAN	Isparta	Prof. Dr. Russel J.Reiter	Texas
Prof. Dr. H.Erol EROĞLU	Isparta	Prof. Dr. Sema BİRCAN	Isparta
Yrd. Doç. Dr. Halil AŞCI	Isparta	Prof. Dr. Serpil DEMİRCİ	Isparta
Prof. Dr. Halil İbrahim DURAK	İzmir	Prof. Dr. Serpil SAVAŞ	Isparta
Prof. Dr. Hamit HANCI	Ankara	Doç. Dr. Servet TATLI	Boston
Yrd. Doç. Dr. Hamit Hakan ARMAĞAN	Isparta	Prof. Dr. Seza A.GÜLEÇ	Miami
Prof. Dr. Hasan ÇETİN	Isparta	Prof. Dr. Süleyman KUTLUHAN	Isparta
Prof. Dr. Hasan YASAN	Isparta	Prof. Dr. Süleyman Serhat GÜRPINAR	Isparta
Doç. Dr. Hasan Rifat KOYUNCUOĞLU	Isparta	Doç. Dr. Şirin BAŞPINAR	Isparta
Prof. Dr. Hilmi KARATOSUN	Burdur	Yrd. Doç. Dr. Tamer KARAASLAN	Isparta
Prof. Dr. Hilmi Baha ORAL	Isparta	Doç. Dr. Taylan OKSAY	Isparta
Prof. Dr. Hüseyin OKUTAN	Antalya	Prof. Dr. Tolga ATAY	Isparta
Prof. Dr. İbrahim BARUT	Isparta	Prof. Dr. Turhan YAVUZ	Isparta
Doç. Dr. İ. Metin ÇİRİŞ	Isparta	Prof. Dr. Vecihi KIRDEMİR	Isparta
Doç. Dr. İlker GÜNYELİ	Isparta	Prof. Dr. Volkan ADSAY	Atlanta
Doç. Dr. İnci Meltem ATAY	Isparta	Prof. Dr. Yakup Barbaros BAYKAL	Isparta
Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ	Antalya		



# Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Yayın Kuralları

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi SDÜ Tıp Fakültesinin yayın organıdır.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'nin dili Türkçe ve İngilizcedir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi uluslararası (EBSCO) ve ulusal (TrDizin) hakemli dergi statüsündedir. Yazıların değerlendirilmesinde danışman değerlendirmesi (peer review) sistemi uygulanır.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisine gönderilen ve dergide yayınlanan makalelerden hiçbir ücret talep edilmemektedir. Dergide yayınlanan makaleler için yazarlara telif ücreti ödenmemektedir. Dergimiz yayınlanma ile birlikte açık erişimi sağlama politikasını benimsemiştir.

Yazarların kimlik bilgileri ve e-posta adresleri hiç bir şekilde başka amaçlar için kullanılmamaktadır.

**Yazı Türleri:** SDÜ Tıp Fakültesi Dergisinde Klinik ve deneysel araştırmalar, derlemeler, vaka takdimleri, kısa makale: kısa araştırma makaleleri ve notları, editöre mektuplar, dergimizde yayınlanan yazılarla ilgili görüş, tecrübe ve sorularını içeren yazılar, bilimsel özetler, uluslararası tıp literatüründe yayınlanmış bilimsel çalışmaların 100-150 kelimelik özetleri, yeni yayınlanan kitapları ve bilimsel çalışmaları özet olarak tanıtan, kritik eden makaleler yayınlanabilir.

**İntihal:** Dergimize gönderilen tüm yazılar ithenticate intihal tespit etme programı ile değerlendirilmektedir. Benzerlik indeksi sınırı %30 ve altı olması önerilmektedir.

**Yazıların Sorumluluğu:** Dergide yayınlanan yazıların tüm sorumluluğu yazarlara aittir. Yazıların revizyon ve süreç takibi yazarın sorumluluğundadır. Dergide yayınlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayınlanmamış ve yayınlanmak üzere gönderilmemiş olduğunu belirten ve makalede adı geçen yazarların tümünün imzaladığı yayın hakları devir formunun imzalanıp eklenmesi gereklidir. Daha önce bir kongrede tebliğ edilmiş ve özeti yayınlanmış çalışmalar yer ve tarih belirtmek şartı ile kabul edilebilir.

Yazıların yayın hakları devir formu, etik kurul onayı, aydınlatılmış onam formları, ham verileri hakemler veya editör tarafından istediğinde yazar tarafından temin edilmek yazarın sorumluluğundadır.

Makale kabul edildiği takdirde kabul yazısı gönderilir. Daha sonra makalenin son çıktısı iki hafta içerisinde geri gönderilmek üzere son kez yazışma adresindeki yazara gönderilir. Kabul edilen makalenin hangi sayıda basılacağına dergi sahibi ve yayın kurulu karar vermekle yetkilendirilmiştir.

Yazarlar bu dergide yayınlanan yazılarını kişisel veya kurumsal web sitelerinde, dergiye kütüphanecilik kurallarına

uyan bağlantı vererek açık olarak yayınlatabilirler.

**Yazı Geri Çekme:** Gönderilen yazıda gecikme veya diğer bir nedenle başka bir yerde yayınlamak isteyenler yazılı bir başvuru ile yazılarını dergiden çekebilirler.

**Yazı Reddi:** Yayınlanması kabul edilmeyen yazılar, gerekçesi ile geri gönderilir.

**Başlık Sayfası:** Türkçe ve İngilizce olmak üzere yazının kısa ve tanımlayıcı bir başlığı, yazarların isimleri ve akademik unvanları, çalıştıkları kurum, araştırmayı destekleyen kuruluş ismi, yazışmada adresinde kullanılacak isim, adres, telefon e-mail ve faks numarası başlık sayfasında belirtilmelidir. Ayrıca sayfa üst kenarlarında kullanılmak üzere daha kısa bir başlık da yazarlarca bu sayfada önerilmelidir.

**Özet Sayfası:** Yayınların baş kısmında Türkçe ve İngilizce özet yer almalıdır. Yabancı dilde özetle makale başlığı İngilizce'ye çevrilmiş olarak bulunmalı ve özet çok zorunlu olmadıkça 300 kelimeyi geçmemelidir. Özet: amaç, gereç ve yöntem, bulgu ve sonuçları içermelidir. Mükerrer kullanım gibi zorunluluk olmadıkça özetle kısaltma kullanılmamalıdır.

**Anahtar kelimeler:** En az üç adet ve beşten fazla olmayacak şekilde anahtar kelimeler eklenmelidir. Anahtar kelimeler için mümkün olduğu kadar Index Medicus'taki tıbbi konu başlıkları kullanılmalıdır.

**Metin yazımı:** Yazılar bilgisayar ile çift aralıklı olarak 12 punto, Times New Roman karakteri, her sayfanın bütün kenarlarından en az 2.5 cm. boşluk bırakılmalıdır. Araştırma yazıları ve derlemeler 10 sayfayı, olgu sunumları 3 sayfayı geçmemelidir. Metinde yer alacak kısaltmalar orijinal ifadenin ilk geçtiği yerde parantez içinde mutlaka verilmelidir. Kullanılan semboller nomenclatur'de kullanılan standartlar olmalıdır. Yazının düzeni; Türkçe başlık, özet ve anahtar kelimeler. İngilizce başlık, özet ve anahtar kelimeler, giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma sonuçları, kaynaklar düzeninde olmalıdır.

**Şekiller:** Fotoğraf, grafik ve şemaların tümü şekil olarak kabul edildiğinden, buna göre birbirini izleyecek şekilde numaralandırılmalıdır. Fotoğraflar orijinal boyutunda, 300 dpi çözünürlükte ve metin dosyasından farklı bir dosya olarak jpeg formatında gönderilmelidir. Her şeklin altında kısa bir açıklama bulunmalıdır. Şekil numaraları Arabik rakamla (1,2,3,...) bildirilmelidir. Metin içinde şekillerin yerleri belirtilmelidir.

**Tablolar:** Arabik rakamlarla (1,2,3...) numaralanmalı ve başlığı olmalıdır. Mümkünse tablolar metin içinde uygun yerde basılı olmalı ancak birer kopyası da ayrı sayfalarda gönderilmelidir. Tablolar metin içinde yer almışsa geçeceği yerler metin içinde işaretlenmelidir.

**Teşekkür:** Araştırmayı destekleyen şahıs ve kuruluşlara

sunulacak teşekkürler kaynaklardan önce yer almalıdır.

**Kaynakların Yazılımı:** Kaynakların yazımında **Vancouver Style** sistemi kullanılmaktadır. Kaynaklar metinde geçiş sırasına göre ve çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Peş peşe ikiden fazla kaynak kullanımında sadece ilk ve son kaynak numaraları belirtilmelidir, (2-6) gibi. Dergi isimleri Index Medicus'ta yer almıyorsa tam olarak yazılmalıdır. Kaynaklardaki yazar sayısı 6 veya daha az ise hepsi yazılmalı,7 veya daha çok ise 6. isimden sonrası "ve ark.", "et al." olarak kısaltılmalıdır.

**Dergi için:** Yazarların Soyadı Adı. Yazının başlığı.Dergi ismi baskı yılı; cilt (sayı): ilk ve son sayfa **numaraları** şeklinde yazılmalıdır. Dergilerin isimleri kısaltılacaksa Index Medicus'ta geçtiği gibi kısaltılmalıdır. Örneklerdeki noktalama işaretlerinin kullanımına titizlikle uyulmalıdır.

#### **Örnekler;**

Dergi için Neville K, Bromberg A, Bromberg S, Hanna BA,Rom WN. The third epidemic multidrug resistant tuberculosis. Chest 1994;1(4):45-8 Kitap için Mygind N. Nasal Allergy. Oxford, Blacwell Scientific 1979;257-70

Kitaptan Bir Bölüm İçin Collins P. Embryology and development, Neonatal anatomy and growth. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. Gray's Anatomy (38th Ed) London, Churchill Livingstone, 1995; 91-342.

## Medical Journal of Suleyman Demirel University Publication Guidelines

SDU Medical Faculty Scientific Journal SDU Medical Faculty publishing organ.

The language of the SDU Medical Faculty Scientific Journal is Turkish and English.

The Journal of SDU Faculty of Medicine is international (EBSCO) and national (TrDizin) are in the status of a well-known scientific journal.

A peer review system is applied in the evaluation of the manuscripts.

There is no charge for the articles sent to SDU Faculty of Medicine Journal and published in the scientific journal. No copyright fee is paid to the authors for articles published in scientific journals. Our paper has adopted the policy of providing open access with publishing.

Authors' identity information and e-mail addresses are by no means used for other purposes.

Writing types: SDU Faculty of Medicine Editorials Scientific studies published in the international medical literature, clinical research articles, compilations, case reports, short articles and short articles, editorial letters, articles containing opinions, experiences and questions related to the articles published in our journal, Critical essays that summarize the 100-150 word abstracts, newly published books and scientific studies can be published.

Plagiarism: All articles submitted to our magazine are evaluated by the iThenticate plagiarism detection program. It is recommended that the similarity index limit is 30% or less.

Responsibility of the Articles: All responsibility of the articles published in the magazine belongs to the authors. The writer is responsible for the revision and process of the manuscript. The publication rights transfer form signed by all of the authors mentioned in the article must be signed and attached, stating that the letters sent for publication in the magazine have not been published elsewhere and have not been sent for publication. Work which has been notified in a congress and published in a congress can be accepted with the condition of specifying place and date.

The publishing rights of the publications are the responsibility of the author to be provided by the author, when requested by the referees or editors, the form approval of the ethics committee, the informed consent forms, raw data.

If the article is accepted, the acceptance letter will be sent. The final output of the article is then sent to the correspondent for the last time to be returned within two weeks. The magazine owner and editorial board have been authorized to decide on the number of articles to be accepted.

Authors may publish their published articles on their personal or corporate websites explicitly by linking them to the journal librarian rules.

Retrieval of Text: Those who want to publish it elsewhere due to delayed posting or some other reason may take a written application and make a paperback.

Text Rejection: Unacceptable texts are returned by reason.

Title page: A short and descriptive title of the article, including the names of the authors and their academic titles, the institution in which they work, the name of the institution that supports the research, the name, address, phone number, e-mail and fax number to be used at the address in writing should be indicated on the title page. In addition, a shorter title for use at the top of the page should also be suggested on this page.

Abstract Page: Turkish and English abstract should be included at the beginning of publications. The foreign title must be found in English and must not exceed 300 words unless the summary is very compulsory. Summary: should include purpose, materials and methods, findings and results. Exercise abbreviations should not be used unless duplication is required.

Key words: Key words should be added at least three and not more than five. For the keywords, medical topic headings in Index Medicus should be used as much as possible.

Text writing: The text is double spaced 12 pt, Times New Roman character, at least 2.5 cm from all sides of each page. space should be left. Research articles and collections must not exceed 10 pages, case presentations must not exceed 3 pages. Abbreviations to be included in the text must be given in brackets in the place where the original phrase first came. The symbols used should be standards used in nomenclatur. The layout of the article; Turkish title, abstract and key words. English title, abstract and key words, introduction, material and method, findings, discussion results, sources should be in order.



Shapes: Since photographs, charts and diagrams are all accepted as shapes, they must be numbered accordingly. The photos should be sent in jpeg format as a file with original size, 300 dpi resolution and a separate text file. A short description should be found under each figure. The figure numbers should be reported with the Arabic number (1,2,3 ....). The place of the figures in the text should be indicated.

Tables: Arabic numbers (1,2,3 ...) should be numbered and title. If possible, the tables should be printed in the appropriate place in the text, but one copy should also be sent on separate pages. If the tables are included in the text, the places to be crossed should be marked in the text.

Acknowledgments: Thank you for being presented to the individuals and organizations supporting the research.

Resources Software: Vancouver Style system is used to write resources. Sources should be written according to the transition order in the text and double spaced. Only the first and last source numbers should be specified in case of using more than one resource, like (2-6). If the journal names are not listed in the Index Medicus, they should be written in full. If the number of authors in the sources is 6 or less, they should all be written, and 7 or more should be abbreviated as "et al.", "Et al.

For the journal: Surname of the authors. The title of the article. volume (number): should be written in first and last page numbers. If the names of the journals shorten, they should be shortened as in the case of Index Medicus. The use of punctuation marks in examples should be strictly observed.

Examples;

Neville K for the magazine, Bromberg A, Bromberg S, Hanna BA, Rom WN. The third epidemic multidrug resistant tuberculosis. Chest 1994; 1 (4): 45-8 For the book Mygind N. Nasal Allergy. Oxford, Blacwell Scientific 1979; 257-70

Collins P. Embryology and development, Neonatal anatomy and growth. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson

## İçindekiler

### Araştırma Makaleleri

<b>Emzirme Döneminde Olan Annelerin Bebek Besleme Alışkanlıkları ve Etkileyen Faktörler</b> Gülçin Şatır, Meltem Çelik, Meltem Kemhacıoğlu .....	60
<b>DeneySEL Kolit Modelinde Centella Asiatika Ekstresinin Etkinliği</b> Mustafa Uğur, Tümay Özgür, Oğuzhan Özcan, Seçkin AkkücüK, Erol Kılıç, Onur Koyuncu, Cem Oruç, Akın AydoğAn, Ozan Utku Öztürk, Sedat Motor, İbrahim Yetim, Muhittin Temiz .....	67
<b>Halluks valgus cerrahisinde Herbert vidası ile yapılan Chevron osteotomisi sonuçlarının değerlendirilmesi</b> Tuluhan Yunus Emre.....	75
<b>Kadmiyum Verilen Dişi Sıçanlarda Üreme Sistemi Üzerine Melatonin ve Selenyumun Etkisi</b> İbrahim Aydın Candan, Dilek Bayram, Nilüfer Şahin Calapoğlu, Nilgün Gürbüz, Fatma Nihan Cankara, Meltem Özgöçmen, İlkay ArmağAn.....	84

### Olgu Sunumları

<b>İlginç bir vaka : Boyalı parmak</b> Recep Öztürk, Şefik Murat Arıkan, Mehmet Akif Şimşek, Ömer Faruk Ateş, Ethem Toptaş, Galip Beltir.....	96
<b>Bilateral Distal Tibia Metafiz Stres Kırığı</b> Meriç Ünal, Sabriye Ercan.....	100

### Derlemeler

<b>Ortodontide 3 Boyutlu Stereofotogrametri</b> Mert Öğrenim, Mine Geçgelen Cesur.....	105
<b>İnsülin Direnci ve Klinik Önemi</b> Hasan Basri Savaş, Fatih Gültekin.....	116



## Contents

### Clinical Investigations

#### Infant Feeding Practices of Breast-Feeding Mothers and Affecting Factors

Gülçin Şatır, Meltem Çelik, Meltem Kemhacıoğlu .....60

#### The Effectivity of Centella Asiatica Extract in Experimental Colitis Model Induced by Dextran Sulfate Sodium in Rats

Mustafa Uğur, Tümay Özgür, Oğuzhan Özcan, Seçkin Akküçük, Erol Kılıç, Onur Koyuncu, Cem Oruç, Akın Aydoğan, Ozan Utku Öztürk, Sedat Motor, İbrahim Yetim, Muhittin Temiz .....67

#### Chevron Osteotomy with Herbert Screw Fixation for Treatment of Hallux Valgus Deformity Results

Tuluhan Yunus Emre.....75

#### Effect of Melatonin and Selenium on Reproductive System of Cadmium Given Female Rats

İbrahim Aydın Candan, Dilek Bayram, Nilüfer Şahin Calapoğlu, Nilgün Gürbüz, Fatma Nihan Cankara, Meltem Özgöçmen, İlkay Armağan.....84

### Case Reports

#### A strange case : The dyed finger

Recep Öztürk, Şefik Murat Arıkan, Mehmet Akif Şimşek, Ömer Faruk Ateş, Ethem Toptaş, Galip Beltir.....96

#### Bilateral Distal Tibia Metaphyseal Stress Fracture

Meriç Ünal, Sabriye Ercan.....100

### Reviews

#### Dimensional Stereophotogrammetry in Orthodontics

Mert Öğrenim, Mine Geçgelen Cesur.....105

#### Insulin Resistance and Clinical Significance

Hasan Basri Savaş, Fatih Gültekin.....116



# Emzirme Döneminde Olan Annelerin Bebek Besleme Alışkanlıkları ve Etkileyen Faktörler

## Infant Feeding Practices of Breast-Feeding Mothers and Affecting Factors

\* Gülçin ŞATIR  
\*\* Meltem ÇELİK  
\*\*\* Meltem KEMHACIOĞLU

\* Süleyman Demirel Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Fakültesi  
Beslenme ve Diyetetik Bölümü  
\*\* Süleyman Demirel Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik  
Bölümü  
\*\*\* Süleyman Demirel Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik  
Bölümü

### Öz

**Amaç:** 0-12 ay bebek beslenmesi, büyüme, gelişme ve hastalıklardan korunmada önemli rol oynamaktadır. Bu çalışma; 0-12 ay arasında çocuğu olan annelerin anne sütü, mama ve ek gıda ile bebek besleme konusunda bilgi, tutum ve davranışlarının saptanması amacıyla gerçekleştirilmiştir. **Gereç ve Yöntem:** Çalışma; kesitsel ve tanımlayıcı tiptedir. Araştırma evreni, 12 aylıktan küçük, sağlıklı ve emme yeteneğine sahip çocuğu olan, emzirme ile ilgili herhangi bir tıbbi kısıtlaması olmayan toplam 5 ASM'den seçilmiş 100 anneden oluşmaktadır. Katılımcılara 2 bölüm ve 43 sorudan oluşan anket formu yüz yüze görüşülerek uygulanmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanılmıştır. **Bulgular:** Doğumdan hemen sonra annelerin %87'sinin ilk olarak anne sütü verdiği, diğerlerinin anne sütü dışındaki sıvılar verdiği tespit edilmiştir. Annelerin %61'i yaz aylarında doğan bebeklere su verilmesi gerektiğini belirtmiştir. Gelir durumu kötü olan annelerin %53.8'i ancak 10-12. aylarda ek gıdaya başlarken, gelir düzeyi iyi olan annelerin %88,9'u 4-6. aylarda ek gıdaya başlamıştır. Eğitim düzeyi düşük olan annelerin çoğunluğu (%48,8) daha çok aile büyüklerinin veya çevresinin etkisiyle ek gıdaya başladığını belirtirken, eğitim düzeyi yüksek olan kadınlarda çoğunluk (%40), sağlık personeli ve kendi isteğiyle bu kararı almaktadırlar. Bebeklerin ilk üç aylık döneminde herhangi bir ek gıda verilmediği görülürken, 3. ay sonrasında yoğurt benzeri ürünler ve 6. aydan sonra özellikle meyve püreleri en çok tercih edilen ek gıdalardır. **Sonuç:** Annelerin eğitim düzeyi ve çalışma durumunun bebeğin ek gıdaya başlama süresini etkilediği saptanmıştır. Annelerin anne sütü ve emzirme döneminde beslenme uygulamaları konusunda bilgileri orta düzeydedir. Anne sütü ve emzirme konusundaki eğitimin gebelik sürecinde verilmesi önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Anne sütü, Beslenme davranışı, Emzirme

### Abstract

**Objective:** Feeding infants 0-12 months old plays an important role in the growth, development, and prevention of disease. This work was carried out to determine the knowledge, attitudes and behaviors of mothers who have children at 0-12 months old about infant feeding with mother milk, infant formula, and supplementary foods. **Material and Methods:** This work is a cross-sectional and descriptive study. A total of 100 mothers who are healthy and breastfeeding, and have children at <12 months of age were recruited. Participants were asked to fill a questionnaire with 43 questions under 2 sections with a face to face interview. For the comparison of qualitative data Chi-square test was used. **Results:** Immediately after the birth, 87% of the mothers give the breast milk first while the others have been found to give other liquids. 61% of mothers stated that they should be given water to babies born in the summer. 53.8% of the mothers with low income gave supplementary food at 10-12. months while 88.9% of mothers with good income have begun to give additional food at 4-6. months. The majority of mothers with low educational level (48.8%) said

Yazışma Adresi:  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme  
ve Diyetetik Bölümü, Isparta. Tel: 0  
246 211 11 63 Fax:0 246 211 17 94  
e-mail: gulcinsatir@sdu.edu.tr

that they had begun to give additional food with an advice from family elders or the environment, while the majority of women with high education level (40%), make this decision voluntarily or by health professionals. While during the first three months of the baby is not given any additional food products, after the 6<sup>th</sup> month especially yogurt-like food and after 3 months fruit purees are most preferred supplementary food. **Conclusion:** Mothers' educational level and working conditions has been found to affect the time to start supplementary food for babies. We have found that the knowledge about breastfeeding and feeding practices of mothers are moderate. It is recommended to give education on mother's milk and breastfeeding during pregnancy.

**Keywords:** Human milk; Feeding Behavior; Breastfeeding

## Giriş

Sağlığın temellerinin atıldığı ilk yıllarda beslenme; büyüme ve gelişme açısından çok önemlidir. Özellikle ilk 24 aya kadar devam eden süreç; çocuklarda en uygun büyüme-gelişme ve yaşama sağlıklı başlangıç için ilk adımdır. Bebeğin yanlış, yetersiz ya da fazla beslenmesi, bebek ölümlerine neden olabilmekte, hatta ileri yaşam sağlığı üzerine olumsuz etki göstermektedir. 24 aydan küçük çocuklarda yetersiz beslenmenin erken dönem sonuçları; hastalanma ve ölüm oranında artış, büyüme ve zekâ gelişimindeki gecikmedir. Günümüzde çocukluk çağı ve özellikle ilk 24 ay beslenmesinin ileri yaşam sağlığı üzerine etkileri nedeniyle, süt çocuğu ve küçük çocuklarda sağlıklı beslenme konusunda anne adaylarının, annelerin bilinçlendirilmesi bir toplum sağlığı hizmetidir. Çünkü anne sütü, besin öğelerini her bebeğin gereksinimine göre uygun miktarlarda ve biyolojik yararlılığı yüksek nitelikte içeren optimum besin kaynağıdır.

Bebek beslenmesi ile ilgili uygulamaların tarihsel olarak gelişimi incelendiğinde en önemli besinin anne sütü olduğu görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO); bebeklerin ilk 6 ayda düzenli kilo aldıkları takdirde sadece anne sütü ile beslenmelerini önermektedir (1). Yine WHO ve UNICEF 'inde önerdiği gibi ilk 6 ay yalnızca anne sütü, 6 aydan sonra uygun ek besinlerle birlikte 2 yaşına kadar anne sütü ile beslenilmeye devam edilmelidir (2,3). UNICEF ve WHO sadece anne sütüyle beslenme oranlarını 0-6 aylık bebekler için %35, 4 ayın altındakiler için ise %39 olarak bildirmektedir (1).

Emzirme; Ülkemizde yaygın bir uygulamadır ve Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması (TNSA) 2013 verilerine göre tüm

çocukların %97'si bir süre emzirilmiştir. Ancak emzirme zamanı ile ilgili bilgilere bakıldığında Ülkemizde anne sütü ile beslenmeye başlamanın oldukça geç olduğunu da göstermektedir. Çocuklarda sadece anne sütü ile beslenme TNSA 2008'de %42 iken, TNSA 2013'te %30'a düşmüştür; dolayısıyla sadece anne sütüyle beslenme önerildiği şekilde yaygın olarak uygulanmamaktadır (4).

0-12 ay çocukların yeterli ve dengeli beslenmesinde annelerin bebek beslenmesi konusunda eğitim düzeyi önemli bir etkidir. Buna bağlı olarak anne adayının doğum öncesi ve doğum sonrası anne sütü, emzirme ve ek gıdalar konusunda daha fazla bilgilendirilmesi ve bilinçlendirilmesi gerekmektedir. Bir bebeğin sağlıklı beslenmesinde bebeğin bakımını üstlenen kişilerin bu konuda yeterli bilgi ve donanıma sahip olmaları büyük önem taşımaktadır. TNSA 2013 verilerine göre 0-1 ay sadece anne sütü alma oranı %57.9 iken, 4-5. aylarda bu oran %9.5'lara düşmektedir. UNICEF'in 2008 yılı verilerine göre gelişmekte olan ülkelerde 6 ayın altında sadece anne sütü verme oranlarının %38 olduğu görülmektedir (3).

Ülkemizde daha önceden yapılmış pekçok çalışma, annelerin çoğunluğunun bebek beslenmesi konusunda eksik veya yanlış bilgiye sahip olduklarını göstermektedir (5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17). Beslenme konusundaki bu yetersiz ve yanlış bilgiler bebeklerde büyüme ve gelişme geriliğine, çoğu önlenilebilir olan hastalıkların daha sık görülmesine, sakatlıklara ve hatta ölümlere neden olabilmektedir. Ayrıca, anne ve bebeğin beslenmesi konusundaki bilgi düzeyi ve davranışlar, çeşitli algı ve inanışlardan etkilenecek şekilde şekillenmektedir. Bu araştırma; 0-12 ay arasında çocuğu olan annelerin anne sütü, formül mama ve ek gıda ile bebek besleme konusunda bilgi, tutum ve davranışlarının saptanması amacıyla gerçekleştirilmiştir.

## Gereç ve Yöntem

Kesitsel tipteki bu çalışma, Kasım 2014 - Ocak 2015 tarihleri arasında Isparta İl Merkezindeki 5 farklı Aile Sağlığı Merkezi (ASM)'nde yürütülmüştür. 0-12 ay emziren annelerin sosyo ekonomik seviyelerinin farklı olduğu Aile Sağlığı Merkezleri (ASM) tespit edilmiş ve 5 farklı ASM, araştırmanın kapsamına dahil edilmiştir. Bu ASM'ler örneklem grubu olarak seçilmiş ve böylece eğitim, yaş, ekonomik düzeyleri farklı olan annelerin emzirme ve tamamlayıcı gıdalarla ilgili farklı uygulamaları varsa onlara rastlama olasılığını artırılmaya çalışılmıştır. Araştırmacılar tarafından; Türkiye'de ki bebek beslenmesi ile ilgili çalışmalar incelenerek açık uçlu sorulardan oluşan anket formu hazırlanmıştır (6, 9, 10, 12, 16). Anketin birinci bölümünde demografik, sosyal ve eğitim ile ilgili soruların,

ikinci bölümünde bebek beslenmesi konularında soruların (bebeği emzirme süresi, emzirme sıklığı, emzirmeye ne zaman başladığı, emzirme için geçerli nedenler, emzirmenin bağımsızlığa etkisi, anne sütünün bebeğe yeterli olup olmadığı, ek gıda beslenmesine kaçınıcı ayda başladığı, ek gıda ile birlikte anne sütünün devamlılığı, ek gıdaların miktarı, lohusanın emzirme dönemindeki diyetin uygunluğu vb.) olduğu toplam 43 soru yer almıştır. Emziren, gönüllü ve iletişim kurabilen 100 anneye ulaşılmış ve araştırma ekibi tarafından yüz yüze görüşme tekniği ile uygulanmıştır. Araştırma esnasında annelere, proje konusunda sözel olarak bilgilendirilip sonrasında yazılı onamları alındıktan sonra anket formu uygulanmıştır. Görüşmeler, ilgili ASM'nin bir odasında gerçekleştirilmiş ve ortalama 20-25 dk sürmüştür. Anket sorularının yüz yüze görüşmelerle tamamlanması 3 aylık bir zaman diliminde gerçekleşmiştir. Ayrıca her değerlendirme sonrasında anneye yanlış cevaplandığı soruların doğru cevapları verilmiş ve ilgili konularda detaylı bilgi paylaşılmıştır.

Araştırmadan elde edilen veriler SPSS 17.0 (Statistical Package For Social Sciences) programı ile değerlendirilmiştir. Anket formundan elde edilen puanlar annelerin yaş, eğitim durumu, meslek, çocuk sayısına göre bazı sosyo demografik özellikleri ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede ortalama puan kullanılmıştır. Bulgular; yüzdelik, ortalama, ki-kare, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile analiz edilmiştir. Araştırmada anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak alınmıştır.

### Etik Kurul Onayı

Bu çalışmanın yürütülebilmesi için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından Etik Kurul Onayı (05.09.2014 ve 72867572-050/2976 sayılı) alınmıştır. Ayrıca İl Sağlık Müdürlüğü izni (04.11.2014 tarih ve 98626970/100 sayılı) alınarak ASM'lerin tespitinde destek alınmıştır.

### Bulgular

Araştırmada yer alan anne ve bebeklerine ait bazı özelliklerin dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur. Annelerin %43'ü 21-25 yaş aralığında, %29'u 26-30 yaş aralığında olduğundan genç anne oranı yüksektir. Eğitim durumlarına bakıldığında, %57'si lise ve üzeri mezundur. Çalışan annelerin oranı %21'dir. Çalışmamıza katılan annelerin en az 1 en çok 5 çocuğu olup ortalama çocuk sayısı 1,66'dır. Bunun yanı sıra annelerin %80'i doğumunu devlet hastanesinde yaptığını belirtirken, %20'si ise özel hastanede doğum yaptığını belirtmiştir. Doğumların %79'u normal, %21'i

Tablo 1

Anne ve bebeğe ait bazı karakteristik özellikler (n=100)

Özellik	Yüzde (%)
<b>Anne</b>	
Yaş	
≤ 20	15,0
21-25	43,0
26-30	29,0
> 30	13,0
Eğitim	
≤ İlkokul	12,0
Ortaokul	31,0
Lise ve üzeri	57,0
Çalışma Durumu	
Çalışmıyor	79,0
Çalışıyor	21,0
Gelir Düzeyi	
Gelir giderden az	13,0
Gelir gidere eşit	78,0
Gelir giderden fazla	9,0
Çocuk Sayısı	
1	60,0
2	23,0
3 ve üzeri	17,0
Doğum Şekli	
Normal	79,0
Sezaryen	21,0
Nerede Doğum Yaptığı	
Devlet	80,0
Özel	20,0
<b>Bebek</b>	
Yaş (ay)	
0-3	47,0
4-6	15,0
7-9	9,0
10-12	29,0
Cinsiyet	
Kız	54,0
Erkek	46,0

sezaryenle gerçekleşmiştir. Çalışmamıza katılan 0-12 ay emziren annelerin bebeklerin doğum ağırlıkları 2100-3900 g arasında olup ortalama  $3070 \pm 1680$  g ve yaşları ortalama  $21,1 \pm 1,12$  haftalıktır. Bebeklerin %54'ü kız ve %46'sı erkektir. Anne sütü dışında ek gıdaya başlama ayı  $4,6 \pm 1,9$  ay, toplam anne sütü alma süresi  $10,1 \pm 3,1$  aydır.



Tablo II'de annelerin emzirme ile ilgili sorulara verdikleri yanıtların eğitim durumuna göre karşılaştırmalı bilgisi sunulmuştur. Çalışmamıza katılan annelerin %90'ı doğum öncesi dönemde anne sütü ve emzirme ile ilgili eğitim aldığını belirtmiştir. Annelerin eğitim durumu ile emzirme konusunda eğitim alma arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p=0.000$ ). Annelerin %89'u anne sütü sağımı ve saklama koşullarıyla ilgili bilgisi olduğunu belirtmiştir. Doğumdan hemen sonra annelerin %87'si ilk olarak anne sütü verdiğini ifade ederken, %4'ü mama, %1'i ise su verdiğini belirtmiştir. Ağız sütü (kolostrum) hakkında fikir sahibi olanların oranı %86 olarak bulunmuştur. Ankete

katılan annelerin %79'u bebeğinin beslenmesiyle ilgili bir sorunla karşılaştığında önce sağlık çalışanlarından yardım aldığını, %12'si aile büyüklerinden, %9'u diğer kaynaklardan (internetten, yazılı-görsel medya v.b.) yardım aldığını belirtmiştir. Annelerin %61'i yaz aylarında doğan bebeklere su verilmesi gerektiğini ifade etmişlerdir. Emzirmenin doğum kilolarının kaybına neden olacağını düşünenlerin oranı %91 olarak saptanmıştır. Tablo II' deki verilen bu durumlar ile annelerin eğitim durumu arasında herhangi anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ayrıca çalışan kadınların çoğunluğu (%76.2) ilk 4-6 ayda ek gıdaya başlarken, ev hanımı annelerin %46.8'i ek gıdaya başlamışlardır.

**Tablo 2** Annelerin eğitim durumuna göre emzirme ve beslenme ile ilgili bazı sorulara verdikleri cevapların dağılımı

Özellikler	Eğitim Durumu		Toplam n (%)
	İlkokul-Ortaokul n (%)	Lise ve üzeri n (%)	
Doğum öncesi anne sütü ve emzirme ile ilgili bilgi aldı mı?*			
Evet	33 (76,7)	57 (100,0)	90 (90,0)
Hayır	10 (23,3)	-	10 (10,0)
Anne sütü sağımı ve saklama koşulları ile ilgili bilgisi var mı?			
Evet	37 (86,0)	52 (91,2)	89 (89,0)
Hayır	6 (14,0)	5 (8,8)	11 (11,0)
Doğumdan sonra bebek ilk ne ile beslendi?			
Su	1 (2,3)	-	1 (1,0)
Şekerli su	4 (9,3)	4 (7,0)	8 (8,0)
Mama	1 (2,3)	3 (5,3)	4 (4,0)
Anne sütü	37 (86,0)	50 (87,7)	87 (87,0)
Ağız sütünü (kolostrum) daha önce duymuş mu?			
Evet	40 (93,0)	46 (80,7)	86 (86,0)
Hayır	3 (7,0)	11 (19,3)	14 (14,0)
Bebek beslenmesi ile ilgili bir sorun ile karşılaşıldığında nerelerden yardım alınmış?			
Sağlık kuruluşlarından	32 (74,4)	47 (82,5)	79 (79,0)
Aile büyüklerinden	8 (18,6)	4 (7,0)	12 (12,0)
Diğer (internet, basın)	3 (7,0)	6 (10,5)	9 (9,0)
Yaz aylarında doğan bebeklere su verilmesi gerekir mi?			
Evet	26 (60,5)	35 (61,4)	61 (61,0)
Hayır	17 (39,5)	22 (38,6)	39 (39,0)
Emzirmenin doğum kilolarının kaybında etkisi var mı?			
Evet	93,0	89,5	91,0
Hayır	7,0	10,5	9,0

\*  $p < 0.05$

Çalışma durumu ile ek gıdaya başlama tarihi arasındaki ilişki anlamlılık sınırında bulunmuştur ( $p = 0,051$ ).

Emzirmenin yanında ek olarak anneler tarafından bebeklere verilen besinlerin yaş grubuna göre karşılaştırılması yapılmıştır. Buna göre, ilk 3 aylık dönemde annelerin bebeklerine herhangi bir ek gıdayı neredeyse hiç vermedikleri ve anne sütüyle besledikleri görülmektedir. İkinci 3 aylık dönemde yaklaşık iki anneden biri yoğurt yedirirken, muhallebi ve ev yapımı meyve pürelere en çok tercih edilen besinlerdir. 7-9 aylık bebeklere, annelerin %90'ı süt ürünlerine ek olarak; meyve suyu, püresi ve sebze çorbaları yedirmeye başlamışlardır. Annelerin yarısından fazlasının yumurta ve beyaz peynir yedirdiği izlenmiştir. 10-12 ay bebeklere neredeyse tüm besin gruplarından yedirildiği, en az tercih edilenin ise %10 oranı ile bal olduğu görülmektedir.

Gelir durumu kötü olan annelerin çoğunluğu (%53,8) ek gıdaya 10-12. aylarda başlarken, orta ve iyi gelir düzeyine sahip annelerin çoğunluğu (sırasıyla %55,1 ve %88,9) 4-6. aylarda ek gıdaya başlamışlardır. Gelir durumu ile ek gıdaya başlama tarihi arasındaki fark anlamlıdır ( $p=0,000$ ). Ayrıca, eğitim düzeyi düşük olan annelerin çoğunluğu (%48,8) daha çok aile büyüklerinin veya çevresinin etkisiyle ek gıdaya başladığını belirtirken, eğitim düzeyi yüksek olan kadınlarda çoğunluk (%40), sağlık personeli ve kendi isteğiyle bu kararı almaktadırlar ( $p = 0,001$ ).

## Tartışma

Çalışmamızla uyumlu olarak Akova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada doğumdan sonra ilk 1-2 saat içinde anne sütüne başlama sıklığının %78,9 olduğu belirlenmiştir (5). TNSA 2013 verilerine göre ise doğumdan sonra ilk 1 saatte emzirme oranı %50'dir (4). Yapılan çalışmalarda annenin eğitim düzeyi arttıkça bebeklerini ilk bir saat içinde emzirme oranları da artmaktadır. Açık ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptıkları çalışmada, doğumdan sonra bebeğe ilk olarak şekerli su verme oranı %25,4 iken (6), araştırmamızda doğumdan sonra bebeğe ilk olarak şekerli su verme oranı %8 olarak tespit edilmiştir. Anne sütünün %87'si sudur ve emzirmenin ilk evresinde gelen ağız sütü (kolostrum) dahil süt, su bakımından oldukça zengin bir içeriğe sahiptir. Bu nedenle, bebeğin gereksinimi olan tüm su, süttan karşılanmakta, çok sıcak havalarda bile bebek, su ve sulu içeceklere gerek duymamaktadır (7,8). Ünsür ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada annelerin, %91,3'ünün ağız sütünü (kolostrum) daha önceden bildikleri tespit edilmişken, %8,7'sinin ağız sütünü bilmedikleri tespit edilmiştir (9). Ağız sütünü daha önceden duyduğunu söyleyen annelerin %65,6'sı ağız sütünün bebeğe verilmesi gerektiğini belirtirken, %34,4'ünün bu konuda fikrinin olmadığı belirlenmiştir (9). Çalışmamızda ise ağız sütünü daha önceden duyduğunu ifade eden annelerin oranı

%86'dır. Kolostrum sütü önemli miktarda antikor içerdiği için bebeği enfeksiyonlardan korur. TNSA 2013'e göre ülkemizde, çocukların %50'si doğumdan sonraki ilk bir saat içinde emzirmeye başlanmaktadır (4).

Beşbenli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tamamlayıcı besine geçişte annelerin %42,2'si 4. aydan önce başladığını belirtirken, %52,8'sinin 4-6 aylar arasında ve %7'sinin 6. aydan sonra tamamlayıcı besinlere başladığı tespit edilmiştir (10). Türkiye'de yapılan çeşitli araştırmalarda ilk 4 ay sadece anne sütü ile beslenme oranları %54 ile %65 arasında, ortalama tamamlayıcı gıdaya başlama zamanları 3.5 ile 4.6 ay arasında, emzirme süreleri 6.2 ile 10.4 ay arasında değiştiği belirtilmektedir (11,12,13,14). Ünal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise annelerin %58'i ek gıdaya 6. aydan önce başlamış ve 0-3 ayda başlama oranı %33 olarak saptanmıştır (15). Bu çalışmada 0-6 aylık bebekleri olan annelerin %71,6'sı ek gıda kullanmaktadır. Bodur ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada annelerin ek gıdaya 4. aydan önce başlama sıklığı genel olarak %68 olarak bulunmuştur (16). Başka bir çalışmada ise annelerin %25,3'üne 1-3 aylık iken, %49,6'sına 4-6 aylık iken ek gıdaya başlanmıştır (6). Güneş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilk 6 ayda çocukların %50'sine formül mama uygulanmasına başlandığı bildirilmiştir (17). Emzirme süresi uzun olmasına karşılık tamamlayıcı besinlere erken ya da çok geç başlanması ülkemizde sorun oluşturmakta ve malnütrisyonu yol açabilmektedir (4).

Eğitim seviyesi anne sütü verme süresini olumlu etkilediği gibi, olumsuz etkilediğini belirten çalışmalarda vardır (18,19). Kanada'da yapılan çalışmada emzirme oranının %21.2'den %35'e artış göstermesinin yanında eğitilmiş annelerin daha kısa süre emzirdikleri belirtilmiştir (19). Hindistan'da yapılan 384 anne ile yapılan çalışmada ise annenin eğitim düzeyinin artmasının anne sütü verme süresini olumlu etkilediği görülmektedir (20). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 4-6 ay emziren toplam 3515 anne 2000-2004 yılları arasında izlenmiş ve eğitim seviyesi arttıkça, emzirme oranlarının arttığı gösterilmiştir (21). Bu çalışmada lise ve üstü eğitilmiş annelerin %70 oranında daha uzun süre anne sütü verdikleri saptanmıştır. Bebeklere erken yaşta tamamlayıcı besinlerin verilmesi; bebek hastalıklarına ve ölümlerine yol açan nedenlerden biri olarak sindirim sistemi enfeksiyonları riskini artırması açısından oldukça önemlidir. TNSA-2013 verilerine göre 2 aylıktan küçük çocukların %10'unun anne sütü ile beraber su, içinde su olan sıvılar ve meyve suyu aldıklarını göstermektedir. 6. aydan 16. aya kadar bebeklerin yarısından fazlasına hem anne sütü hem de tamamlayıcı besin verilmiştir. 16. aydan sonra düşmeye başlamakta ve 24-27 aylık çocuklarda %14'e düşmektedir. Çocuğun emzirme süresi ve yoğunluğu kadar tamamlayıcı besin ve sıvı almaya başladığı yaş da çok önemlidir. Altı aydan küçük ve emziren çocuklar için

%28 ile formül mama en çok verilen tamamlayıcı besindir. Toplamda emzirilen ve emzirmeyen 3 yaş altı çocuklara en çok verilen gıda tahıl ürünleridir (4). Araştırmamızda, ikinci 3 aylık dönemde yaklaşık iki anneden biri yoğurt yedirirken, muhallebi ve ev yapımı meyve püreleri en çok tercih edilen besinlerdir. Bitkisel ve hayvansal kaynaklı çok sayıda besin, tamamlayıcı beslenmede yer almaktadır. Çalışmamızda anne sütü verme süresi, tamamlayıcı gıda başlama zamanı ve emzirme süreleri TNSA 2013 verilerine göre olması gerekenin altındadır.

### Sonuç

Emziren annenin beslenmesi hem annenin kendi sağlığı hem de bebek sağlığı açısından çok önemlidir. Annenin hamilelik ve emzirme döneminde optimum beslenmesi ile bebeğin sağlıklı doğumu ve anne sütü veriminin artmasına olumlu katkı sağlanmaktadır. Emzirme döneminde süt salgılanması nedeniyle anne normal ihtiyacından daha yüksek oranda enerji, protein, vitamin ve minerallere ihtiyaç duyar. Ülkemizde yapılan tüm çalışmalarda annelerde özellikle mikro besin eksikliğinin önemli bir sorun olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle hem anne sağlığı için hem de ideal anne sütü içeriği ve bebek beslenmesi için annenin yeterli ve dengeli beslenmesi üzerinde durulması önceliğimiz olmalıdır (7, 8).

Araştırma bulgularımıza göre İlimizde emzirmeye başlama konusunda önemli bir sorun yoktur, ancak sürdürülmesi konusunda annelerin desteklenmesini sağlamak üzere İl Sağlık Müdürlüğü ve Üniversite işbirliği ile anne sütünün farkındalığını artırıcı faaliyetlere ihtiyaç olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmada; araştırma kapsamının düşük olması araştırmanın sınırlayıcı özelliğidir, ancak emziren anne ve 0-12 ay bebek beslenmesi faaliyetlerinin İlimizde hangi düzeyde olduğunu göstermesi açısından oldukça önemlidir.

Ülkemizde anneler doğumdan itibaren bebeklerini anne sütü ile beslemeye başlamaktadır. Anne sütü ile yeterli ve doğru beslenme, bebeklerin motor-mental ve psikososyal gelişimlerini olumlu yönde etkiler. Bunun yanısıra anne sütü öncesi veya anne sütü ile birlikte diğer besinlerin gereksiz yere bebeğe verilmesi de önlenmelidir. Bu nedenle doğum öncesi ve sonrası annelerin sağlık personeli, medya kamu spotları, dergi, gazete ve internet yayınları ile anne sütü ve emzirme konusunda daha fazla bilgilendirilmeleri ve bilinçlendirilmeleri önem arz etmektedir. Anne sütünün özendirilmesi, tamamlayıcı gıdalar ve başlama zamanları, anne sütüne benzer bebek formülasyonları vb. bilgilendirmelerde yazılı ve görsel medya daha etkin yer alarak Sağlık Bakanlığı öncülüğünde annelerin 0-12

ay beslenmesi ve bebek beslenmesi konusunda bilinç ve güven duyguları artırılmalıdır.

**Teşekkür:** Bu çalışma 2015 yılında TÜBİTAK- 2209/A Lisans Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı kapsamında TÜBİTAK-BİDEB tarafından desteklenmiştir.

### Kaynaklar

1. Anonymous, Infant and young child feeding. <http://www.who.int/topics/breastfeeding/en/> Erişim 11.03.2016
2. Anonymous, 10 facts on breastfeeding. <http://www.who.int/features/factfiles/breastfeeding/en/> Erişim 11.03.2016
3. Anonim, İlk altı ay sadece anne sütü. [http://www.unicef.org/turkey/pc/\\_mc36.html](http://www.unicef.org/turkey/pc/_mc36.html) Erişim 09.10.2015
4. Türkyılmaz A, Çavlin A. Çocukların ve annelerin beslenme durumu. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları. Ankara. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü Sağlık Bakanlığı, Kalkınma Bakanlığı. 2014. Yayın No: NEE-HÜ.14.01, 371s.
5. Akova S, Yazar A, Güven Ş, Aydoğdu S, Toklucu M, Tamer C. Anne sütü alan bebeklerin 0-36 ay arası büyüme ve gelişmelerinin değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi 2012; 39(4):542-546.
6. Açık Y, Dinç E, Benli S, Tokdemir M. Elazığ ilinde yaşayan 0-2 yaş grubu çocuğu olan kadınların bebek beslenmesi ve anne sütü konusundaki bilgi, tutum ve uygulamaları. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics 1999; 8(2):53-62.
7. Samur G. Anne sütünün çoklu doymamış yağ asitleri bileşimi ile omega 6 /omega 3 yağ asitleri oranı. Beslenme ve Diyet Dergisi 2002;31:39-42.
8. Giray H. Anne sütü ile beslenme. Sted 2004;13(1):12-15.
9. Ünsür E, Gündoğan B, Ünsür M, Okan F. Emziren annelerin emzirme ile ilgili bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi. Eurasian Journal of Family Medicine 2014;3(1):33-40.
10. Beşbenli K, Avgen B, İncioğlu A, Çetinkaya F. İstanbul'da üç farklı sosyoekonomik grupta yer alan annelerin emzirme ve bebek beslenmesi konusundaki bilgi ve davranışları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2013;56:76-81.
11. Şahin S. Süt çocuğu beslenmesinde ailelerin tutumları, gerisindeki sosyal faktörler ve sonuçlarının irdelenmesi. Ok Meydanı Tıp Dergisi 2003;20(2):34-37.
12. Yiğit EK, Tezcan S. Bebeklerin beslenme alışkanlıkları, çocukların ve annelerin beslenme durumu. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Ankara.2004:141-155.
13. Yiğit EK, Tezcan S. Bebeklerin beslenme alışkanlıkları, çocukların ve annelerin beslenme durumu. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Ankara, 2003: 141-146.
14. Alikashiöglü M, Erginöz E, Taşdelen GE. Bir üniversite

- hastanesine devam eden annelerde tek başına anne sütü verme süresine etki eden faktörler: Türk Pediatri Arşivi 2000; 35(3): 148-155.
15. Ünal P, Akgün T, Çiftçili S, Boler İ, Akman M. Why do mother attending a baby-friendly mother and child health care unit start early solid food to their babies. Turk Pediatri Arşivi 2008; 43: 59-64.
16. Bodur S, Yıldız H, Mermer M, Oran B. Konya il merkezinde annenin çalışma durumuna göre emzirme süresi ve ek gıda ile ilgili tutumu. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002;18:97-101.
17. Güneş M, Atay G, Şimşek F, Uluyol B, Suskan E, Gülnar S. Anne sütünün yetersiz alımına neden olan faktörler. 47. Milli Pediatri Kongresi, 3. Milli Çocuk Hemşireliği Kongresi Özet Kitabı, İstanbul 2003;21-23.
18. Bai DL, Fong DY, Tarrant M. Factors Associated with breastfeeding duration and exclusivity in mothers returning to paid employment postpartum. Matern Child Health J 2015;19(5):990-999.
19. Newby RM, Davies PS. A prospective study of the introduction of complementary foods in contemporary Australian infants: What, when and why? J Paediatr Child Health 2015;51(2):186-191.
20. Bagul AS, Supare MS. The infant feeding practices in an urban slum of Nagpur, India. J Journal of Clinical and Diagnostic Research 2012; 6(9):1525-7.
21. Chin AC, Myers L, Magnus JH. Race, education and breastfeeding initiation in Louisiana, 2000-2004. Journal of Human Lactation 2008;24(2):175-85.

# The Effectivity of Centella Asiatica Extract in Experimental Colitis Model Induced by Dextran Sulfate Sodium in Rats

Deneyisel Kolit Modelinde Centella Asiatika Ekstresinin Etkinliği

Mustafa UĞUR \*  
Tümay ÖZGÜR \*\*  
Oğuzhan ÖZCAN \*\*\*  
Seçkin AKKÜÇÜK \*  
Erol KILIÇ \*  
Onur KOYUNCU \*\*\*\*  
Cem ORUÇ \*  
Akın AYDOĞAN \*  
Ozan Utku ÖZTÜRK \*  
Sedat MOTOR \*\*\*  
İbrahim YETİM \*  
Muhittin TEMİZ \*

\* Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Genel Cerrahi AD, Hatay, Türkiye  
\*\* Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Patoloji AD, Hatay, Türkiye  
\*\*\* Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Biyokimya AD, Hatay, Türkiye  
\*\*\*\* Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon AD,  
Hatay, Türkiye

## Yazışma Adresi:

Yrd.Doç.Dr. Mustafa Uğur  
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Hatay  
e-mail: drmustafaugur@gmail.com

## Öz

**Amaç:** İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) çevresel, genetik ve immün faktörlerin sebep olduğu düşünülen bir grup kronik ve inflamatuvar durum olarak tanımlanmaktadır. Tedavisinde başlıca antiinflamatuvar, immünsupresif ve sitotoksik ilaç kombinasyonları kullanılmaktadır. Fakat bu ajanların ciddi yan etkilerinden dolayı yeni tedavi yöntemleri bulmak için araştırmalar yapılmaktadır. Bu çalışmanın amacı dekstran sülfat sodiyum (DSS) ile indüklenmiş deneyisel kolit modelinde Centella Asiatica (CA) ekstresinin etkinliğini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmada 24 adet Wistar Albino rat üç eşit gruba ayrıldı. Grup 1' e (kontrol) sadece su verildi. Grup 2' ye (kolit) DSS' li içme suyu ve Grup 3'e (medikasyon grubu) 200mg/kg/gün CA ekstresi ve DSS' li içme suyu verildi. Deney sonunda kolonun histopatolojik incelemesi ve myeloperoksidaz (MPO), malonildialdehit (MDO), tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-10 (IL-10) düzeyleri belirlendi. **Bulgular:** CA ekstre ve veilen grupta kolit grubu ile kıyaslandığında TNF-  $\alpha$  düzeyi daha düşüktü ve İL 10 düzeyi daha yüksekti. MPO ve MDA düzeyleri kolit grubunda diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. ( $p<0.05$ ). Histopatolojik incelemede medikasyon grubunda daha az doku hasarı saptandı. **Sonuç:** CA ekstresi proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin düzeyini değiştirerek immünregulatuvar bir etki göstermektedir. Ayrıca serbest oksijen radikalleri oluşumunu önleyerek doku hasarını önlemektedir. Bu etkilerinden dolayı CA ekstresinin İBH tedavisinde faydalı bir ajan olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** İnflamatuvar barsak hastalığı, Centella Asiatika, Dekstran sülfat sodyum, Deneyisel Kolit

## Abstract

**Background:** Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of chronic and inflammatory conditions that are considered to be caused by environmental, genetic, and immune factors. The treatment of IBD mainly involves combinations of anti-inflammatory, immunosuppressive, and cytotoxic agents. However, due to serious side effects of these agents, research is being performed to find new treatment methods. The aim of this study is to investigate the efficacy of Centella asiatica (CA) in the experimental colitis model. **Materials and Methods:** In this study, twenty-four rats were divided into 3 equal groups; control group (group 1) received only water and standard rat chow; colitis group (group 2) received water with dextran sulfate sodium (DSS); medication group (group 3) received water with DSS, and 200 mg/kg/day CA extract was administered. Histopathologic examination of colon, concentrations of myeloperoxidase



(MPO), malondialdehyde (MDA), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), and interleukin-10 (IL-10), were determined.

**Results:** The results indicated that the TNF- $\alpha$  level was lower and the IL-10 was higher in the rats administered with CA extract compared to the rats in the colitis group ( $p < 0.05$ ). The MPO and MDA levels were significantly higher in the colitis group compared to other groups ( $p < 0.05$ ). Histopathologic examination revealed less tissue damage in the rats administered with CA extract.

**Conclusion:** The CA extract exerts an immunoregulatory effect by altering the levels of anti- and pro-inflammatory cytokines in experimental IBD models. It also prevents tissue damage by inhibiting the formation of free oxygen radicals. Depending on these effects, we consider that the CA extract can be a useful agent in the treatment of IBD.

**Keywords:** Inflammatory bowel disease, *Centella asiatica*, Dextran sulfate sodium, experimental colitis

## Introduction

Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of chronic and inflammatory conditions of the gastrointestinal tract, consisting of Crohn's disease and ulcerative colitis. Although the exact etiopathogenesis of IBD remains unknown, several environmental, genetic, and immune factors are considered to play a role in the development of IBD. In genetically susceptible individuals, an excessive immune response that develops against several antigens or environmental factors is blamed in the etiology of both subtypes of IBD (1). This abnormal response is considered to develop against the luminal bacteria or bacterial products, or against the changes in the barrier function of intestinal mucosa (2).

The treatment of IBD mainly involves combinations of anti-inflammatory and immunosuppressive agents as well as cytotoxic and immune-modulator agents. However, all of these treatment modalities are known to have serious side effects and an extensive research is being carried out to find new treatment methods (3).

*Centella asiatica* (CA) is a medicinal herb that can reach a height of about 2 meters and is mainly grown in Far Eastern countries including Bangladesh, India, China, and Japan. The leaves of CA are dried and used for medicinal purposes. The CA extract contains three principal ingredients: asiatic acid (AA), asiaticoside (AS), and madecassic acid (MA). In experimental studies, the CA extract has been shown to have antioxidant, antiulcerative, immunomodulatory, antimicrobial, and wound healing properties. In traditional and modern medicine, the CA extract is used in wound healing processes and in the treatment of gastric and

duodenal ulcers, leprosy skin ulcers, diarrhea, eczema, and various abdominal tumors (4-9).

In this study, we aimed to investigate the healing efficacy and the immunoregulatory effects of the CA extract in experimental colitis model induced by dextran sulfate sodium (DSS) in rats.

## Materials And Methods

Prior to the study, an ethical approval was obtained from the Mustafa Kemal University Medical School Local Ethics Committee (Document no: 2013/3-3). All the experimental procedures were performed at the Mustafa Kemal University Medical School Experimental Research Center.

The study included 24 male Wistar Albino rats aged 20 weeks, weighing 220-235 g. Throughout the experiment, the rats were kept under 12h/12h light/dark cycle with standard temperature (23°C) and humidity. All the rats were fed standard rat chow.

The rats were randomly divided into three groups with 8 rats each. In Group I (control group), the rats received drinking water and standard rat chow between the days 1-15, in Group II (colitis group), the rats received drinking water with DSS between the days 1-15, and in Group III (medication group), CA extract was administered and then received drinking water with DSS between the days 1-15. The CA extract was given 200 mg/kg/day in 4 ml of distilled water via orogastric gavage (7).

The original CA extract used in the experiment was granted by Bayer Turk (Istanbul, Turkey) (Lot: 634A, Code: 81104043). DSS was purchased from Sigma Aldrich (St Louis, USA) (molecular weight: 40,000). A DSS concentration of 3% (w/v) was used for the study. Ketamine hydrochloride (Ketalar 50 mg/ml) was obtained from Pfizer (Turkey) and xylazine hydrochloride (Rompun) was obtained from Bayer (Turkey).

## Sample Collection

On the morning of day 15, body weight of the rats was measured following the intraperitoneal administration of ketamine 80 mg/kg + 10 mg/kg xylazine. A midline incision was made using sterile techniques. Blood samples were drawn from the cardiac ventricle and the serum was separated and stored in a freezer at -80°C. The entire colon (from the colocecum junction to the anus) was rapidly removed, opened longitudinally along the mesenteric margin, rinsed with ice-cold phosphate-buffered saline (PBS), and cleared of its fatty and mesenteric content. A

10-cm long segment of the distal colon (proximal to the anus) was dissected proximally and distally. The distal segment was placed in formalin solution for histopathologic examination and the proximal segment was used for biochemical analysis and the assessment of cytokines.

### Histopathologic Examination

The degree of tissue damage was evaluated by assigning a numerical score to the colon tissue sections obtained from each animal modified from the method of Stucchi et al. (10). After the removal of the colon specimens, the specimens were immediately fixed in 10% neutral-buffered formalin for 24 h and three different areas were sampled. Colon tissues were serially sectioned at 4 µm, and full-thickness sections were stained with hematoxylin and eosin (H&E). Every sample in each group was evaluated by an Olympus BX53 microscope (Olympus, Tokyo, Japan) and graded by a pathologist (TO) blinded to the experiment groups formed according to the scoring system in Table 1.

### Biochemical Analysis

The large bowel tissues were removed after sacrificing and frozen immediately at -80°C for biochemical analysis. The tissues were homogenized in ice-cold PBS at pH 7.4 (10% w/v), centrifuged at 10.000 x g for 10 min at 4°C, and the supernatants were removed and portioned for analysis.

The myeloperoxidase (MPO) level was assessed using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Boster,

Pleasanton, USA) and the IL-10 and TNF-α levels were also determined using an ELISA kit (ASSAYPRO LLC, St. Charles; BIOSOURCE, Invitrogen Immunoassay kit, California, USA). The IL-10 and TNF-α levels were expressed as picogram (pg)/mg protein and the MPO levels as ng/mg protein. The total protein concentration was assessed by the Lowry method (11). The malondialdehyde (MDA) levels in the tissue homogenates were measured by the double heating method developed by Draper and Hadley (12). This method is based on spectrophotometric measurement of the end product of lipid peroxidation with thiobarbituric acid at 450 nm. The calibration curve was constructed by using commercially available MDA equivalents (Eastbiopharm; Hangzhou, China) and the MDA results were expressed as nmol/mg-protein. Hemoglobine, hematocrit ve lökocyte count were measured in serum analysis.

### Statistical Analysis

Data were analyzed using SPSS for Windows 15.0 (Chicago, IL, USA). Data were expressed as mean ± standard deviation (SD). The significance of the differences among the quantitative data of the groups was determined by One-Way ANOVA, followed by post hoc Tukey. The Kruskal-Wallis test was used for the evaluation of the significance among the microscopic colitis scores of the experimental groups, followed by the Mann-Whitney U test. The body weights of the rats both before and after the induction of colitis were compared using the paired t test. A p value of <0.05 was considered significant.

**Table 1** Microscopic colitis score

Mucosal epithelium	Crypts	Lamina propria	Submucosal
Ulceration	Mitotic activity	Plasmacytoid infiltrate	Neutrophilic infiltrate
Fibrin deposition	Neutrophilic infiltrate	Neutrophilic infiltrate	Edema
	Mucus depletion	Vascularity	

Scale: 0, none; 1, mild; 2, moderate; 3, severe; maximum score: 30

## Results

The hemoglobin and hematocrit levels were significantly decreased both in the colitis and the medication groups compared to the control group ( $p<0.05$ ). The decrease was greater in the colitis group and a significant difference was observed between the colitis and medication groups ( $p<0.05$ ). The leukocyte count was significantly increased in the colitis and medication groups and the highest increase was in the colitis group. Moreover, the increase in the colitis group established a significant difference with that of the medication group ( $p<0.05$ ) (Table 2).

The comparison of pre- and post-experiment measurements of body weights revealed no significant weight loss in the control group but indicated a slight weight loss in the experimental groups. Although no difference was found between the colitis and medication groups, the weight loss was greater in the colitis group than in the medication group ( $p>0.05$ ) (Table 2).

The TNF- $\alpha$  level was significantly increased in the experimental groups compared to the control group and a significant difference was observed among the groups. The highest increase was seen in the colitis group and a

significant difference was found between the colitis and medication groups ( $p<0.05$ ), (Table 2).

The IL-10 level was significantly lower in the colitis group compared to other groups. No significant difference was found between the control and medication groups ( $p>0.05$ ) but a significant difference was established between the medication and colitis groups ( $p<0.05$ ) (Table 2).

The MDA and MPO levels were higher in the colitis group compared to other groups. Although no significant difference was found between the control and medication groups ( $p>0.05$ ), a significant difference was observed between the control and colitis groups ( $p<0.05$ ) and between the colitis and medication groups ( $p<0.05$ ) (Table 2).

Histopathologic examination revealed a significant difference among the three groups with regards to the microscopic colitis scores ( $p<0.05$ ). The lowest microscopic colitis scores were seen in the control group and the highest in the colitis groups (Table 2). Normal colon tissue was observed in the control group (Figure 1), whereas diffuse infiltration of acute and chronic inflammatory cells and diffuse mucosal and submucosal injury were found in the colitis group (Figure 2) and both the inflammatory cell

**Table 2**

Mean values of the blood, tissue, and histopathologic parameters used in the experiment (TNF- $\alpha$ : Tumor necrosis factor, MPO: Myeloperoxidase, MDA: Malondialdehyde, IL-10: Interleukin-10)

Parameter (Mean $\pm$ SD)	Group 1 n=8	Group 2 n=8	Group 3 n=8
Hemoglobin (g/dl)	14.39 $\pm$ 0.12	11.08 $\pm$ 0.59 <sup>a*</sup>	12.20 $\pm$ 0.38 <sup>a,b*</sup>
Hematocrit (vol%)	40.70 $\pm$ 1.26	32.79 $\pm$ 1.31 <sup>a*</sup>	34.99 $\pm$ 1.24 <sup>a,b*</sup>
Leukocyte ( $\times 10^3$ /ul)	9.09 $\pm$ 0.37	16.95 $\pm$ 1.41 <sup>a*</sup>	14.40 $\pm$ 1.41 <sup>a,b*</sup>
Pre-experimental body weight (gr)	225.79 $\pm$ 4.44	226.06 $\pm$ 3.95	227.05 $\pm$ 4.43
Post-experimental body weight (gr)	225.19 $\pm$ 4.70	215.00 $\pm$ 4.74	219.41 $\pm$ 4.38
TNF- $\alpha$ (pg/mg protein)	56.56 $\pm$ 2.29	69.66 $\pm$ 4.72 <sup>a*</sup>	60.25 $\pm$ 2.36 <sup>a,b*</sup>
MPO (ng/mg protein)	25.63 $\pm$ 1.84	44.53 $\pm$ 5.10 <sup>a*</sup>	26.97 $\pm$ 1.53 <sup>b*</sup>
MDA (mmol/gr protein)	13.57 $\pm$ 0.40	15.69 $\pm$ 0.40 <sup>a*</sup>	13.88 $\pm$ 0.44 <sup>b*</sup>
IL-10 (pg/mg protein)	0.0623 $\pm$ 0.007	0.0461 $\pm$ 0.003 <sup>a,b*</sup>	0.0590 $\pm$ 0.004 <sup>a*</sup>
Microscopic colitis score	1.88 $\pm$ 1.73	17.25 $\pm$ 2.66 <sup>a*</sup>	10.00 $\pm$ 1.30 <sup>a,b*</sup>

**a:** vs control

**b:** vs colitis

\*:  $p<0.05$



infiltration and the mucosal and submucosal injury were decreased in the medication group (Figure 3).

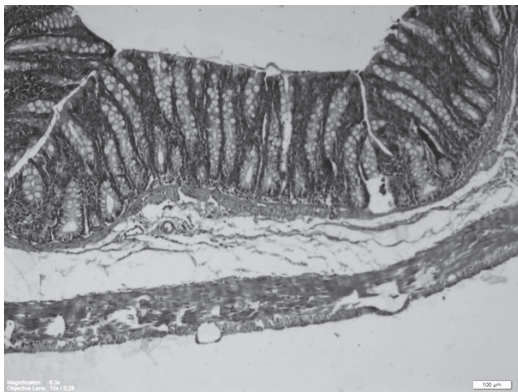
## Discussion

Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of idiopathic, inflammatory, and ulcerogenic diseases of the gastrointestinal tract. Available evidence indicates that an abnormal immune response against the defective mucosal immune system is responsible for the development of IBD. This abnormal response is considered to develop against the luminal bacteria or bacterial products, or against the changes in the barrier function of intestinal mucosa (2,13). Several experimental animal studies have investigated the pathogenesis of IBD by inducing intestinal inflammation and have also analyzed the effectivity of novel therapeutic agents. Literature shows that most of the colitis models have been induced by a 1.5%-5% DSS solution. The colitis induced by DSS has been shown to resemble ulcerative colitis both histologically and clinically. DSS exerts its functions by impairing the barrier function of epithelial cells. As a result, the luminal bacteria gain access to the lamina

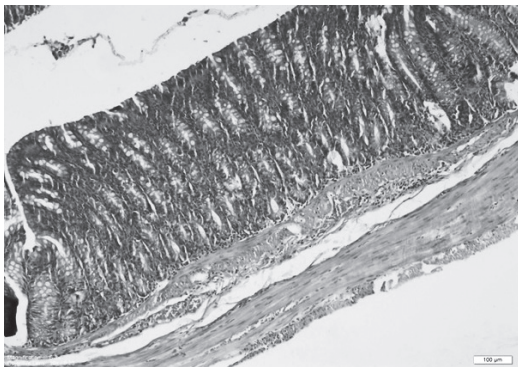
propria and thereby initiate the inflammation. Several animal experiments have also reported that the administration of DSS in drinking water leads to weight loss, inflammatory changes such as histopathologic erosion in crypts, and impairment in the antioxidant mechanism (14-18). In our study, DSS was administered at a concentration of 3% (w/v) and was found to cause mild-moderate colitis.

Pro- and anti-inflammatory cytokines play a key role in the modulation of mucosal immune system and the resultant intestinal inflammation. In IBD, this balance is altered, resulting in chronic inflammation. Studies have reported that colon biopsies in IBD indicate an elevation in the levels of proinflammatory cytokines including IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$ , and TNF- $\alpha$  and a reduction in the levels of anti-inflammatory cytokines (19,20).

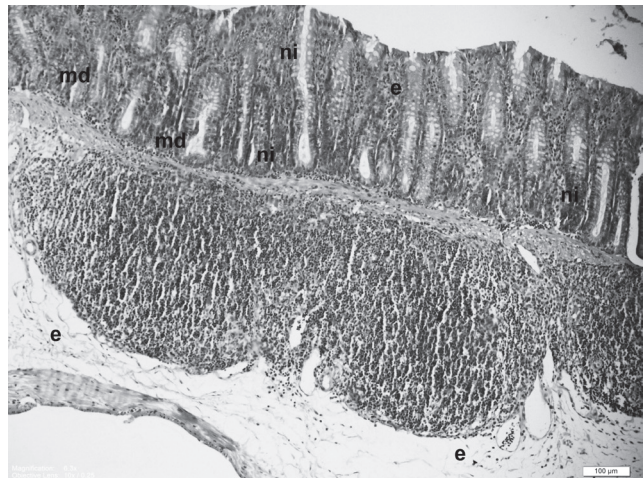
TNF- $\alpha$  is a proinflammatory cytokine and is synthesized by activated macrophages. It plays a role in the formation of both acute and chronic inflammation, and the TNF- $\alpha$  antibodies are used in the treatment of IBD. IL-10 is



**Figure 1:** Control group; preserved morphology in colon sections (Hematoxylin&Eosinx100).



**Figure 3:** Medication group; partial reduction in acute and chronic inflammation findings in the lamina propria and the glands (Hematoxylin&Eosinx100).



**Figure 2:** Colitis group; acute and chronic inflammation cells with gland involvement and destruction with mucous depletion in mucosa and submucosa (Hematoxylin&Eosinx100).

produced by T-cells, B cells, and monocytes activated by lipopolysaccharides. During inflammation, IL-10 inhibits proinflammatory cytokines produced by activated macrophages. IL-10 also plays a role in the modulation of T-cell activation and the downregulation of the acute inflammatory response. Recently, IL-10 has been shown to have a role in the immune modulation of the gastrointestinal tract by alleviating enterocolitis in IL-10-knockout rats (1,21,22).

In our study, the TNF- $\alpha$  level was found to be significantly increased in the colitis group compared to the medication group. Moreover, the IL-10 level was significantly decreased in the colitis group. A slight decrease was seen in the medication group but no significant difference was established. However, a significant difference was found between the colitis and medication groups. These findings indicate that the CA extract exerted an anti-inflammatory effect by inhibiting further secretion of TNF- $\alpha$  by preventing the decrease in IL-10 concentration.

In IBD, the neutrophils and macrophages activated during inflammation lead to increased production of free oxygen and nitrogen radicals including superoxide, nitric oxide (NO), and hydroxyl radical. Excessive production of these reactive oxygen products exceed the capacity of intestinal antioxidant defense systems, and thus oxidative injury results in increased mucosal injury. The level of free oxygen radicals can be determined by the measurement of the level of MDA, which is the end product of lipid peroxidation (23-25). MPO is a major granule constituent and converts hydrogen peroxide to hypochlorous acid in the presence of chloride ion. Hypochlorous acid is a potent oxidant and antimicrobial agent. During inflammation, the MPO levels are increased and lead to increased tissue damage (26).

Literature shows that there have been numerous studies reporting on the effectivity of CA extract. In several experimental studies, the CA extract has been shown to cause increased fibroblast proliferation and collagen synthesis. The role of the CA extract in wound healing both in vivo and in vitro has also been demonstrated and the CA extract has been reported to increase epithelization. Several other studies reported that the administration of CA extract at a dose of 100 mg/kg exerted an anti-inflammatory effect by decreasing the cytokine level and this effect was equivalent to the effect exerted by the standard Ibuprofen. The CA extract has also been demonstrated to increase the levels of antioxidant enzymes including superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase and to exert antioxidant activity by decreasing the level of MDA,

which is an end product of lipid peroxidation. Additionally, in an experimental IBD model, the CA extract was found to decrease the colonic MPO level and to decrease the severity of the disease by preventing weight loss (4, 27,28). In a recent study, CA had been shown to reduce reactive oxygen species leading to an amelioration in the experimental colitis (29).

In our study, no significant difference was observed between the MDA and MPO levels in the control and medication groups. However, the MDA and MPO levels in the colitis group were significantly higher compared to those in other groups. These findings suggest that the CA extract exerted antioxidant activity in the presence of colitis both by decreasing the secretion of MPO through the inhibition of neutrophil infiltration into the colon and by preventing the formation of free oxygen radicals.

Experimental studies indicate that IBD patients may be presented with decreased hemoglobin (Hgb) and hematocrit (Hct) levels and increased leukocyte count (30, 31). Weight loss is another clinical finding presented by IBD patients and is used as a parameter for the determination of the severity of the disease. Weight loss of more than 10% of body weight is accepted as an indicator of the severity of the disease (32,33). In our study, depending on the Hgb and Hct levels, leukocyte count, and the amount of weight loss, we consider that the administration of the CA extract led to a significant decrease in the severity of the disease and provided effective outcomes. Especially decreased blood loss due to CA treatment may explain the higher Hgb and Hct levels in Group III.

In the histopathologic examination of IBD, a large number of activated neutrophils and macrophages are observed in the intestinal mucosa during inflammation. In addition, mucosal injury, mucus depletion in the crypts, increased vascularity in the lamina propria, fibrin deposition, and submucosal edema may also be detected. The levels of these parameters are used for the calculation of the microscopic colitis score (10,34).

In our study, the microscopic colitis score was increased in the experimental groups compared to the control group and the highest score was seen in the colitis group. It was also found that the administration of the CA extract led to a significant decrease in the microscopic colitis score in the medication group compared to the colitis group. We consider that the CA extract exerted this effect due to its anti-inflammatory properties and performed the effect by inhibiting neutrophil and macrophage infiltration into the intestinal mucosa. We also consider that the antioxidant

properties of the CA extract prevented further tissue damage.

In experimental IBD, CA extract prevents the secretion of TNF alpha which is a pro-inflammatory cytokine. Furthermore, CA extract keeps the IL 10 levels in the range which can produce an anti-inflammatory effect. In addition to that, it reduces the infiltration of neutrophils and macrophages into intestine, thus prevents tissue damage by reducing the inflammation and preventing SOR production. We believe that CA extract application in the treatment of IBD patients should be further investigated by clinical studies.

This study was financially supported by the Mustafa Kemal University Scientific Research Projects Unit.

We thank Bayer Turk for granting us the Centella Asiatica extract to be used for scientific experiments.

## References

- Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2002;8:347:417-29.
- Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2007; 26;448:427-34.
- Kuhbacher T, Fölsch UR. Practical guidelines for the treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2007;28;13:1149-55.
- Roy DC, Barman SK, Shaik MM. Current updates on Centella asiatica: Phytochemistry, pharmacology and traditional uses. *Medicinal Plant Research* 2013;3: 20-36
- Won JH, Shin JS, Park HJ, Jung HJ, Koh DJ, Jo BG et al. Anti-inflammatory effects of madecassic acid via the suppression of NF-kappaB pathway in LPS-induced RAW 264.7 macrophage cells. *Planta Med.* 2010;76:251-7.
- Jayashree G, Kurup Muraleedhara G, Sudarshani S, Jacob VB. Anti-oxidant activity of Centella asiatica on lymphoma-bearing mice. *Fitoterapia.* 2003;74:431-4.
- Sairam K, Rao CV, Goel RK. Effect of Centella asiatica Linn on physical and chemical factors induced gastric ulceration and secretion in rats. *Indian J Exp Biol.* 2001;39:137-42.
- Punturee K, Wild CP, Kasinrerker W, Vinitketkumnuen U. Immunomodulatory activities of Centella asiatica and Rhinacanthus nasutus extracts. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2005;6:396-400.
- Sunilkumar, Parameshwaraiah S, Shivakumar HG. Evaluation of topical formulations of aqueous extract of Centella asiatica on open wounds in rats. *Indian J Exp Biol.* 1998;36:569-72.
- Stocchi AF, Shofer S, Leeman S, Materne O, Beer E, McClung J et al. NK-1 antagonist reduces colonic inflammation and oxidative stress in dextran sulfate-induced colitis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2000;279:1298-306.
- Lowry O, Rosenbrough N, Farr L. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193:265-275.
- Draper HH, Hadley M. Methods. *Enzymol.* Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. 1990;186:421-31.
- Malik TA. Inflammatory Bowel Disease: Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. *Surg Clin North Am.* 2015;95:1105-22.
- Okayasu I, Hatakeyama S, Yamada M, Ohkusa T, Inagaki Y, Nakaya R. A novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice. *Gastroenterology.* 1990;98:694-702.
- Dieleman LA, Palmen MJ, Akol H, Bloemena E, Peña AS, Meuwissen SG et al. Chronic experimental colitis induced by dextran sulphate sodium (DSS) is characterized by Th1 and Th2 cytokines. *Clin Exp Immunol.* 1998;114:385-91.
- Chen LL, Wang XH, Cui Y, Lian GH, Zhang J, Ouyang CH et al. Therapeutic effects of four strains of probiotics on experimental colitis in mice. *World J Gastroenterol.* 2009;15:321-7.
- Jungbeck M, Daller B, Federhofer J, Wege AK, Wimmer N, Männel DN et al. Neutralization of LIGHT ameliorates acute dextran sodium sulphate-induced intestinal inflammation. *Immunology.* 2009;128:451-8.
- Cooper HS, Murthy SN, Shah RS, Sedergran DJ. Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis. *Lab Invest.* 1993; 69:238-49.
- Harries AD, Beeching NJ, Rogerson SJ, Nye FJ. The platelet count as a simple measure to distinguish inflammatory bowel disease from infective diarrhoea. *J Infect.* 1991;22:247-50.
- Herías MV, Koninkx JF, Vos JG, Huis in't Veld JH, van Dijk JE. Probiotic effects of Lactobacillus casei on DSS-induced ulcerative colitis in mice. *Int J Food Microbiol.* 2005;103:143-55.
- Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2008;2:1-23.
- Camuesco D, Comalada M, Rodríguez-Cabezas ME, Nieto A, Lorente MD, Concha A et al. The intestinal anti-inflammatory effect of quercitrin is associated with an inhibition in iNOS expression. *Br J Pharmacol.* 2004;143:908-18.
- Obermeier F, Kojouharoff G, Hans W, Schölmerich J, Gross V, Falk W. Interferon-gamma (IFN-gamma)- and tumour necrosis factor (TNF)-induced nitric oxide as toxic effector molecule in chronic dextran sulphate sodium (DSS)-induced colitis in mice. *Clin Exp Immunol.* 1999;116:238-45.

24. Rogler G, Andus T. Cytokines in inflammatory bowel disease. *World J Surg.* 1998;22:382-9.
25. Cui HH, Chen CL, Wang JD, Yang YJ, Cun Y, Wu JB et al. Effects of probiotic on intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2004;10:1521-5.
26. Mosmann TR. Cytokine secretion patterns and cross-regulation of T cell subsets. *Immunol Res.* 1991;10:183-8.
27. Shukla A, Rasik AM, Jain GK, Shankar R, Kulshrestha DK, Dhawan BN. In vitro and in vivo wound healing activity of asiaticoside isolated from *Centella asiatica*. *J Ethnopharmacol.* 1999;65:1-11.
28. di Paola R, Esposito E, Mazzon E, Caminiti R, Toso RD, Pressi G et al. 3,5-Dicaffeoyl-4-malonylquinic acid reduced oxidative stress and inflammation in a experimental model of inflammatory bowel disease. *Free Radic Res.* 2010;44:74-89.
29. Guo W, Liu W, Jin B, Geng J, Li J, Ding H, et al. Asiatic acid ameliorates dextran sulfate sodium-induced murine experimental colitis via suppressing mitochondria-mediated NLRP3 inflammasome activation. *Int Immunopharmacol.* 2015;24:232-8.
30. Kühn R, Löhler J, Rennick D, Rajewsky K, Müller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell.* 1993;75:263-74.
31. Kitahora T, Suzuki K, Asakura H, Yoshida T, Suematsu M, Watanabe M et al. Active oxygen species generated by monocytes and polymorphonuclear cells in Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 1988;33:951-5.
32. Mahida YR, Wu KC, Jewell DP. Respiratory burst activity of intestinal macrophages in normal and inflammatory bowel disease. *Gut.* 1989;30:1362-70.
33. Grisham MB, Granger DN. Neutrophil mediated mucosal injury. Role of reactive oxygen metabolites. *Dig Dis Sci.* 1988;33: 6-15.
34. Korenaga D, Takesue F, Kido K, Yasuda M, Inutsuka S, Honda M et al. Impaired antioxidant defense system of colonic tissue and cancer development in dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *J Surg Res.* 2002;102:144-9.



# Chevron Osteotomy with Herbert Screw Fixation for Treatment of Hallux Valgus Deformity Results

Halluks valgus cerrahisinde Herbert vidası ile yapılan Chevron osteotomisi sonuçlarının değerlendirilmesi

Tuluhan Yunus EMRE

Orthopaedia and  
Traumatology Department,  
Acıbadem Hospital, Istanbul,  
Turkey

## Öz

**Giriş:** Halluks valgus 1.parmağın abduktor ve adduktor kaslarında gelişen dengesizlik sonucu meydana gelen ağrılı bir deformitedir. Chevron osteotomisi hafif ve orta şiddette seyreden halluks valgus deformitelerinin cerrahi tedavisinde etkili bir yöntemdir. **Gereç ve Yöntem:** Ortopedi ve Travmatoloji kliniğine başvuran, hafif ve orta şiddetli ağrılı halluks valgus deformitesi olan 33 genç hasta çalışmaya dahil edildi. Herbert vidası kullanılarak distal chevron osteotomi uygulanan hastalar ortalama 18 ay (6-30 ay) takip edildi. Hastaların değerlendirilmesinde preoperatif ve postoperatif 12. ayda American Orthopedic Foot and Ankle Society's (AOFAS) halluks-metatarsofalangeal-interfalangeal skalası kullanıldı. **Sonuçlar:**Preoperatif ve postoperatif ortalama halluks valgus açıları (HVA) sırasıyla  $28.93^\circ \pm 6.66^\circ$  ve  $9.48^\circ \pm 3.21^\circ$  olarak ölçüldü. HVA arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.0001$ ). İntermetatarsal açının (IMA) ise preoperatif dönemde ortalama  $11.51^\circ \pm 2.41^\circ$  'den postoperatif dönemde ortalama  $7.53^\circ \pm 2.10^\circ$  'ye düştüğü saptanmıştır ( $p = 0.0001$ ). Metatarsofalangeal dorsifleksiyon derecesinde  $52.48^\circ \pm 9.71^\circ$  'den  $61.90^\circ \pm 10.47^\circ$  'ye yükselme gözlenmiştir ( $p = 0.0001$ ). Plantar fleksiyon skorlarında ise anlamlı yükselme saptanmıştır ( $p = 0.0001$ ). Preoperatif AOFAS skoru ortalaması  $43.77 \pm 14.14$  iken postoperatif dönemde ortalama  $85.38 \pm 14.34$  olarak saptanmıştır ( $p = 0.0001$ ). **Tartışma:** Halluks valgus cerrahisinde Herbert vidası ile yapılan Chevron osteotomisi ile kalıcı rotasyonel ve translasyonel stabilite sağlanabilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Halluks valgus, Chevron osteotomy, Herbert vidası

## Abstract

**Objective:** Hallux valgus is a painful deformity caused by an imbalance in the abductor and adductor muscle mechanism of the big toe. Chevron osteotomy is one of the effective surgical treatment methods for mild and moderate hallux valgus deformity. **Materials and Methods:** Thirty-three young patients who had mild to moderate hallux valgus deformity were admitted to Orthopedics and Traumatology inpatient clinic. Distal chevron osteotomy with Herbert screw fixation was applied with a mean follow-up of 18 (6–30 months). The American Orthopedic Foot and Ankle Society's (AOFAS) hallux-metatarsophalangeal-interphalangeal scale was used in preoperative physical assessment and at the 12 month postoperative assessment. **Results:** This results showed a significant decrease in the hallux valgus angle (HVA) from  $28.93^\circ \pm 6.66^\circ$  preoperatively to  $9.48^\circ \pm 3.21^\circ$  postoperatively ( $p = 0.0001$ ). The intermetatarsal angle (IMA) also decreased from  $11.51^\circ \pm 2.41^\circ$  preoperatively to  $7.53^\circ \pm 2.10^\circ$  postoperatively ( $p = 0.0001$ ). The degree of dorsiflexion of the first metatarsophalangeal joint significantly increased from  $52.48^\circ \pm 9.71^\circ$  preoperatively to  $61.90^\circ \pm 10.47^\circ$  postoperatively ( $p = 0.0001$ ). Plantar flexion scores significantly increased from  $20.36^\circ \pm 4.57^\circ$  preoperatively to  $24.71^\circ \pm 5.18^\circ$  postoperatively ( $p = 0.0001$ ). The AOFAS score was  $43.77 \pm 14.14$  preoperatively, climbing to

Yazışma Adresi:  
Tuluhan Yunus Emre  
Address: Memorial Hizmet Hospital,  
Istanbul, Turkey  
Telephone: 00 90 533 307 70 08  
Fax Number: 00 90 212 408 66 41  
drtuluhan@yahoo.com

85.38° ± 14.34° in the postoperative period ( $p = 0.0001$ ).

**Conclusion:** Although the chevron osteotomy has inherent stability, displacement can occur if the toe is traumatized in the early postoperative period. Herbert screw fixation in hallux valgus surgery provides strong and permanent rotational and translational stability which is correlated with satisfactory surgical outcomes.

**Keywords:** Hallux valgus, Chevron osteotomy, Herbert screw

## Introduction

Hallux valgus, commonly known as a bunion, is a painful deformity of the first metatarsus and occurs due to an imbalance in the abductor and adductor muscle mechanism of the big toe. It is defined as a subluxation of the first metatarsal joint, with a medial deviation of the first metatarsus. It more commonly affects women. Podiatric surgeons are interested in advances in hallux valgus surgery due to its high occurrence (1-3).

A wide range of surgical techniques are available for the treatment of hallux valgus, including proximal, shaft, and distal osteotomies, depending upon the severity of the condition. Since 1976, chevron osteotomy has been one of the most effective surgical treatments of mild to moderate hallux valgus deformity (3-5). However, a more rigid, severe hallux valgus correction needs strong rotational and translational stability. The osteotomy stabilization technique is correlated with surgical success and varies among surgeons (1-4, 6-11). In the beginning, surgeons did not use any fixation technique, so complication rates were high and non-rigid stabilization was identified as the cause of many complications, thereupon fixation techniques with plates, bioabsorbable pins, Herbert screws and Kirschner wires were introduced (2, 6-10).

In order to achieve a high level of patient satisfaction, the best surgical treatment of a hallux deformity was established as a correction of the intermetatarsal angle (IMA) and hallux valgus angle (HVA). Despite a high clinical efficacy with these fixation implants, implant loosening, painful irritations of the soft tissue, and foreign body reactions are still reported. Furthermore, nonunion, malunion, delayed union, recurrence, osteomyelitis, hallux varus, excessive shortening of the first metatarsal, avascular necrosis of the metatarsal head, infection, and residual pain are the most common complications of hallux valgus surgery (6-10).

In this study, it is investigated whether distal chevron osteotomy with Herbert screw fixation would work better for rigid stability and rapid bone healing, while avoiding

inflammatory sequelae due to the implant. The primary objective was to evaluate the patients' clinical recovery following hallux valgus surgery while the secondary objective was to show the bone healing with optimal correction amount.

The hypothesis is that distal chevron osteotomy with Herbert screw fixation has optimal stabilization which provides rapid bone healing with low complication rates in hallux valgus surgery as it serves ease of application by minimizing errors due to surgery.

## Patients and Methods

After obtaining permission from local Ethical committee and informed consent from each patient, Thirty-three young patients (for a total of 34 feet) admitted to the Orthopedics and Traumatology inpatient clinic from October 1, 2012–October 1, 2014 were included in the study. Patients with a mild (flexible metatarsophalangeal deformity with an IMA less than 13°, HVA equal or more than 20°, less than 25°) to moderate (rigid deformity with an IMA equal or more than 13°, HVA of 26-40°) hallux valgus deformity underwent distal chevron osteotomy of the first metatarsal with Herbert screw fixation. Each patient was followed-up for an average of 18 months and the study was completed by October 1, 2014. While many reports have stated that hallux valgus is mostly observed in females, in this study, all of the patients were male recruits which differentiates the study from the literature. Patients with a history of steroid use, a history of prior surgeries on the same foot, and patients who had chronic conditions that could affect bone healing were excluded from the study.

Twenty six patients were male and seven were female. The mean age was 29.11 ± 9.7 years (21–53 years). The hallux valgus deformity was located on the right foot in 16 patients (47%) and on the left foot in 18 patients (53%). Demographic information was recorded for each patient. Anamnesis, physical examination of the first metatarsophalangeal joint including range of motion, and pain level were evaluated simultaneously. Postoperatively, patients were examined at 3, 6, and 12 weeks, and at 6, 12, and 18 months.

The surgical procedure and patient follow-up was performed by the same surgeon. All surgical interventions were performed under spinal anesthesia with patient in the supine position. First generation cephalosporin (1 g cefazolin) was applied 1 hour preoperatively and a limb tourniquet was used. After making a dorsomedial skin and capsular L incision of the first metatarsal, bunion excision was performed.

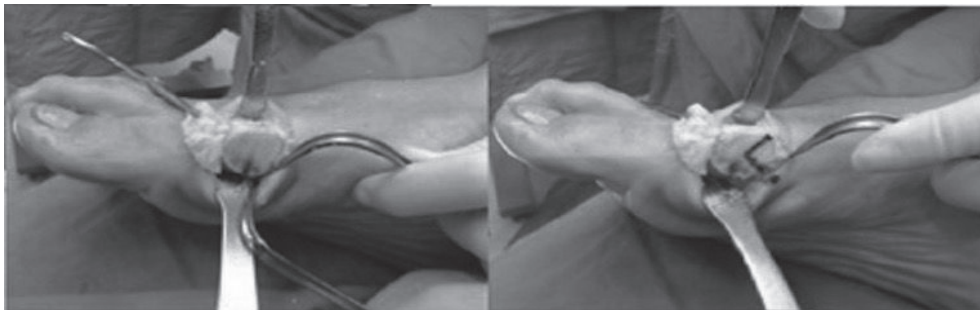
Following the lateral conjoint tendon release (Fig. 1), a distal metatarsal v-shaped ( $>60^\circ$ ) chevron osteotomy was performed (Fig. 2). The capital fragment was displaced laterally until the coronal/sagittal plane was sufficient for correct first ray alignment. After correction, we used a K-wire from the dorsum of the distal metatarsal head to the plantar shaft. A cannulated drill was used over the guide wire to create a hole for the screw. Herbert screw fixation was gradually applied (Fig. 2) and the capsular incision and skin was sutured (Fig. 3). Finally, a hallux cast was applied to the patient. The mean surgery time was  $25 (\pm 5)$  minutes. The mean hospitalization duration was 1 day.

From postoperative day 1 to 3 weeks, the patients were mobilized with crutches, were weight-bearing, and allowed the heel to touch in cast. The cast was removed after 3 weeks and full weight-bearing was allowed as tolerated. Patients were mobilized as tolerated without any supports at 3 to 6 weeks. Comfortable shoes were used after 6 weeks. At the 12 month follow-up, the patients were assessed using the satisfaction scale questionnaire of American Orthopedic Foot and Ankle Society (AOFAS). Questions included their pain level, existence of any deformity, and their functional, social, and professional status (12, 13). The AOFAS hallux-metatarsophalangeal-interphalangeal scale was also used for the patients' physical preoperative assessment. The

values greater than 75 points were accepted satisfactory, and values below 75 points unsatisfactory. The mid-term results of surgery satisfaction were aimed to show that is why the AOFAS scale was applied at 12 months period.

In addition to AOFAS, the preoperative and postoperative degrees of plantarflexion and dorsiflexion of the first metatarsophalangeal joint was recorded. Anteroposterior (AP) and lateral weight-bearing x-rays were taken to measure the correction amount and to compare postoperative bone healing with preoperative x-rays at 6 and 12 weeks and at 12 months (Figs. 4–8). The hallux valgus angle (HVA) and intermetatarsal angle (IMA) were measured on foot AP radiographs.

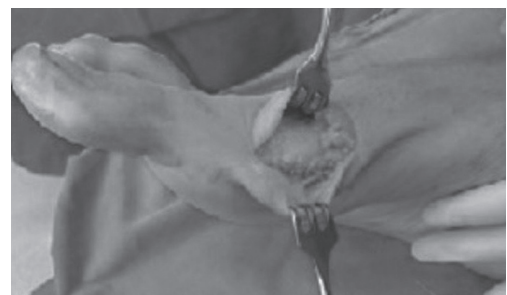
The data were analyzed with the SPSS statistical software package (SPSS, Inc, Chicago, 15). A power analysis was performed to ensure that the study contained adequate number of patients. Kolmogorov-Smirnov test was used to determine the normality of data which resulted normal distribution with the same mean and standard deviation. Preoperative and postoperative results of each parameter were compared using Student's t-test and  $p < 0.05$  was considered to be significant. The Student's t-test for paired data showed a significant improvement in the clinical (AOFAS) and radiographic aspects with this technique.



**Figure 1** Bunion Excision and Chevron Osteotomy



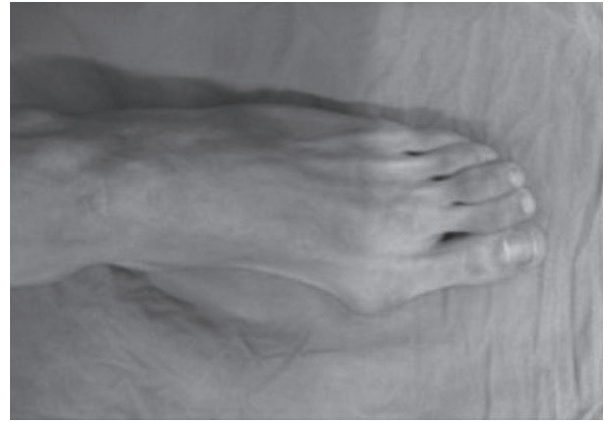
**Figure 2** Herbert Screw Insertion



**Figure 3** Capsular repair



**Figure 4** Radiographic View of Herbert Screw



**Figure 5** Preoperative Evaluation



**Figure 6a** Preoperative X-ray Findings



**Figure 6b** Preoperative X-ray Findings

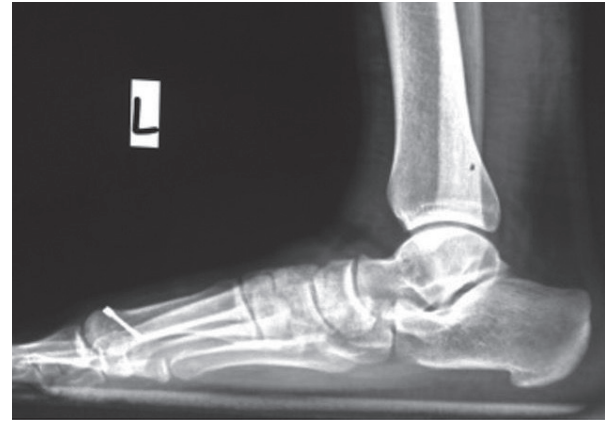


**Figure 7** Postoperative Evaluation





**Figure 8a** Postoperative X-ray Findings



**Figure 8b** Postoperative X-ray Findings

## Results

Clinical and radiological parameters of the patients of HVA, IMA, AOFAS score and dorsiflexion amount are summarized in Table 1. The mean follow-up time was 18 months and all patients were monitored for the duration of the study.

There was a significant decrease in the HVA from  $28.93^\circ \pm 6.66^\circ$  ( $20^\circ$ – $40^\circ$ ) preoperatively to  $9.48^\circ \pm 3.21^\circ$  ( $4^\circ$ – $16^\circ$ ) postoperatively ( $p = 0.0001$ ). The IMA also decreased from  $11.51^\circ \pm 2.41^\circ$  ( $8^\circ$ – $15^\circ$ ) preoperatively to  $7.53^\circ \pm 2.10^\circ$  ( $4^\circ$ – $11^\circ$ ) postoperatively ( $p = 0.001$ ).

The degree of dorsiflexion of the first metatarsophalangeal joint increased from  $52.48^\circ \pm 9.71^\circ$  ( $40^\circ$ – $60^\circ$ ) preoperatively to  $61.90^\circ \pm 10.47^\circ$  ( $55^\circ$ – $70^\circ$ ) postoperatively ( $p = 0.0001$ ). The plantar flexion scores significantly increased from  $20.36^\circ \pm 4.57^\circ$  ( $15^\circ$ – $30^\circ$ ) preoperatively to  $24.71^\circ \pm 5.18^\circ$  ( $20^\circ$ – $30^\circ$ ) postoperatively ( $p = 0.0001$ ).

Surgical treatment was associated with a significant increase in the AOFAS score from  $43.77 \pm 14.14$  ( $20$ – $75$ ) preoperatively to  $85.38 \pm 14.34$  ( $77$ – $95$ ) postoperatively ( $p = 0.0001$ ). Preoperative and postoperative results are summarized in Table 2.

Postoperative presence of soft callus of the osteotomy site was observed at 3 weeks, while complete callus formation was observed at 6 weeks. All patients were returned their previous activity levels at 6 weeks. The most common complications of infection, implant irritations, hallux varus, avascular necrosis of the metatarsal head, and fracture were not observed in the patients.

## Discussion

Successful chevron osteotomy for the treatment of hallux valgus requires sagittal and coronal plane stability; thus, fixation becomes a more important consideration with the chevron procedure (1-3, 6-11). Published data support chevron osteotomy both with and without fixation. Contrary to non-fixation, the majority of authors believe that fixation should be performed to improve stability and bone healing. Discussions continue as to which implant and fixation type is the most efficient (5-9, 14).

Non-fixation advocates suggest that implants result in higher complication rates post hallux valgus surgery and they do not recommend internal fixation. They predict that the advantage of the chevron osteotomy shape provides more translation stability than other shapes (1, 11, 15). Ozkurt et al. (11) supported the idea that chevron osteotomy without internal fixation was enough for correction, they also added capsuloperiosteal flap shifting and fixing to the proximal fragment to provide stability, compression, and healing. Initially, Hans-Jorg Trnka et al. (2) stated that they preferred cast immobilization after osteotomy with no additional fixation, until intolerable and recurrent complications led them to add pin fixation.

Caminear et al. (3) used absorbable copolymer pins for rigid fixation after chevron osteotomy that resulted in only one insignificant complication of pin site granuloma. In another study, Jacobson et al. (4) studied saw bones to demonstrate the power of different fixation techniques after hallux valgus osteotomies. They reported that a 2.7 mm AO screw fixation and K-wire combination was the most stable and rigid construct. Singh et al. (1) reported a lower

Table 1 Demographic and Clinical Characteristics of the Patients'

	Age	Foot	Gender	HALLUX VALGUS ANGLE		INTERMETATARSAL ANGLE		AOFAS		DORSI FLEXION		PLANTAR FLEXION	
				Pre operative	Post operative	Pre operative	Post operative	Pre operative	Post operative	Pre operative	Post operative	Pre operative	Post operative
1	24	L	M	32	6	9	8	42	85	55	65	25	25
2	22	L	M	30	8	9	9	47	90	50	55	20	25
3	53	R	F	28	9	11	8	45	90	55	60	25	30
4	25	R	M	26	6	11	8	42	80	60	60	20	30
5	25	R	M	29	4	8	4	32	90	60	70	20	20
6	39	R	F	30	10	14	10	20	82	50	65	15	20
7	24	R	M	32	9	14	11	27	77	60	65	20	25
8	27	L	M	40	7	11	7	43	87	50	60	20	20
9	49	L	F	32	11	11	9	42	90	50	65	20	25
10	23	L	M	40	10	12	7	38	90	50	60	15	20
11	40	L	F	31	10	12	8	26	77	55	65	20	25
12	23	R	M	32	12	11	9	48	93	60	65	20	20
13	23	L	M	28	10	10	8	43	90	55	65	25	25
14	22	L	M	36	12	12	9	36	85	50	60	20	20
15	28	L	M	34	14	13	10	42	87	40	60	15	20
16	21	L	M	28	12	11	9	40	90	50	65	20	25
17	21	R	M	35	12	12	6	75	95	60	70	25	30
18	21	R	M	25	11	12	4	54	80	60	60	20	25
19	21	R	M	30	7	15	6	68	85	55	65	20	30
20	53	L	F	30	10	13	8	40	87	50	65	20	25
21	24	R	M	23	12	11	9	54	82	55	65	25	25
22	23	L	M	30	10	12	5	29	93	50	65	20	30
23	24	R	M	29	15	10	7	40	95	50	70	20	25
24	41	L	M	40	12	13	9	37	87	40	60	15	25
25	44	L	F	27	6	13	9	34	90	50	60	20	20
26	28	R	M	21	10	10	6	48	90	60	65	20	25
27	25	L	M	20	6	12	7	59	83	60	60	20	30
28	24	L	M	22	9	13	6	68	95	60	70	20	30
29	22	R	M	25	6	15	8	47	90	60	60	20	25
30	29	R	F	26	8	14	8	40	90	55	65	20	20
31	22	L	M	34	16	13	11	52	82	55	60	25	30
32	42	L	F	30	12	12	5	40	90	50	60	30	30
33	23	L	M	24	10	10	8	60	93	60	70	25	30
34	35	R	M	26	6	12	6	52	90	55	65	20	30

AOFAS: American Orthopedic Foot and Ankle Society

recurrence rate using a simple suture to stabilize the chevron osteotomy compared with an Austin non-fixed osteotomy. The Austin technique attributed a 10% recurrence rate as a result of inadequate soft tissue balance and fixation and is a comparable recurrence rate associated with internal fixation.

In the studies by Singh et al. (1, 16) a 3.3% recurrence rate with a simple suture fixation was reported. They concluded that when using a proper technique, the use of any fixation implant was also required.

In this study, the aim was to get the rotational stability with the osteotomy shape and translational stability with the

**Table 2** Patients' Preoperative and Postoperative Values With Standart Deviations (SD)

	Preoperative (SD)	Postoperative 12 <sup>th</sup> month (SD)	P value
HVA	28.93°±6.66	9.48°± 3.21	***p < .0001
IMA	11.51°± 2.41	7.53°± 2.10	***p < .0001
Dorsiflexion scores	52.48°± 9.71	61.90°± 10.47	***p < .0001
Plantar flexion scores	20.36°± 4.57	24.71°± 5.18	***p < .0001
AOFAS score	43.77± 14.14	85.38± 14.34	***p < .0001

**HVA:** Hallux valgus angle **IMA:** Intermetatarsal Angle **AOFAS:** American Orthopedic Foot and Ankle Society

p<0.05 was considered as significant.

Herbert screw therefore distal to proximal and dorsal to plantar Herbert screw fixation was performed to stabilize the chevron osteotomy. Over the 18 month postoperative follow-up of the patients, there were no recurrences or complications. Foreign-body reactions, implant failure, screw breakage, bone fracture due to poor vascularity, infection, or metatarsal head avascular necrosis that have been reported with other bioabsorbable implants were not encountered.

Some studies have discussed lateral capsular release and consequent osteonecrosis in the metatarsal head after non-fixation chevron osteotomies. Meier and Kenzora (17) reported a 40% prevalence of osteonecrosis of the metatarsal head when adding the lateral release. Schneider et al. (5) reported two cases of metatarsal head osteonecrosis in 112 patients who underwent chevron osteotomy and lateral release. Pochatko et al. performed lateral release during 42 hallux valgus surgeries and showed no evidence of avascular necrosis on radiographs. Furthermore, Courtman and Weighill reported a 21% osteonecrosis rate of the first metatarsal head in 38 patients, while Peterson et al. reported just one case in 42 patients (18-20). In this study, lateral release in a proper manner was performed and any osteonecrosis of the metatarsal head wasn't observed and v-shaped (reverse chevron) or modified chevron osteotomies so as not to damage the vascularity of the metatarsal head. This technique preserves the capsular blood supply. Baykal et al. (21) reported on 41 patients (49 foot surgeries) using a modified crescentic proximal osteotomy and soft tissue procedure. They reported only

three minor complications and suggested that metatarsal head osteonecrosis was unlikely to occur when using the proper technique.

In hallux valgus surgery, internal fixation options vary depending on the experience of the surgeon. K-wires, screws, Stofella compression screws, and microplates can all be used for osteotomy fixation although they can irritate the skin and soft tissue and damage the sesamoid bones. Duke (6) and Winemaker (22) reported a 9% K-wire migration of the osteotomy site and emphasized a skin irritation rate of 23% in the K-wire procedure. Quinn et al. (14) showed no skin irritations and reported an early range of motion with rigid fixation of Herbert screws in 204 foot surgeries. Yearian et al. (8) reported a 4% skin irritation rate associated with microplate and screw fixation. Further, biodegradable implants require special instrumentation and associated complications include sterile sinus formation, sterile tissue reaction, and granuloma.

From a different perspective, Park et al. (23) showed a higher recurrence of plate fixation compared with K-wire fixation following hallux valgus surgery. Mühlbauer et al. (24) suggested that K-wires fixed in surgery should be taken out 6 weeks later and is a disadvantage of the technique. Kurklu et al. (25) used Stofella pins in 73 hallux valgus surgeries and reported that early joint mobilization resulted in better functional outcomes (25).

The implant removal rate due to soft tissue irritation was reported to be low due to the unique head design of the

Herbert screw. Windhagen et al. (26) reported that an advantage of biodegradable screws was that they do not need to be removed (26). In this study the Herbert screw was buried into the bone so that skin and soft tissue irritations did not occur. Intraoperative fluoroscopic images allowed to identify the appropriate screw size to avoid any damage to sesamoid bones (Fig. 4) and eliminated the necessity for implant removal.

Some surgeons preferred to use hallux casting for 6 weeks postoperatively. However, the majority considered that casting longer than 3 weeks led to stiffness in the metatarsophalangeal joint. Rossi and Johnson (15) reported a 4.8% to 42% joint stiffness rate. In addition, Rossi et al. (27) reported that a cast application of 2–3 weeks reduced reduction loss. However, long-term casting causes metatarsophalangeal joint stiffness; therefore, casting was applied for only 3 weeks.

Klosok et al. (28) reported that the mean time of return to work was 7 weeks, which is compatible with our data. The soft callus formation was demonstrated by x-ray at 3 weeks and osteotomy site union between 3 to 6 weeks, so the return to work was scheduled for 6 weeks postoperatively. In conclusion, rapid postoperative healing and good surgical outcomes with an ease of application could be stated the advantages of the Chevron osteotomy with Herbert screw fixation in hallux valgus surgery. As the Herbert screw was buried into the bone, the necessity for implant removal was eliminated. It is easy to perform with no need for incision extension, thus reducing postoperative complications with quick return to previous activity levels.

Acknowledgements: I would like to thank for Dr.Zafer Atbaşı for his contribution in collecting data and statistical analysis.

Conflict of interest: None

Finance: None

## References

1. Singh SK, Jayasekera N, Nazir S, Sharif K, Kashif F. Use of a simple suture to stabilize the chevron osteotomy: a prospective study. *J Foot Ankle Surg.* 2004; 43 (5):307-311, .
2. Trnka HJ, Zembsch A, Easley ME, Salzer M. The Chevron osteotomy for correction of hallux valgus: Comparison of findings after two and five years of follow-up. *Bone Joint Surg Am.* 2000; 82 A(10):1373-1378, .
3. Caminear DS, Pavlovich R Jr, Pietrzak WS. Fixation of the chevron osteotomy with an absorbable copolymer pin for treatment of hallux valgus deformity. *J Foot Ankle Surg.* 2005; 44 (3):203-210.
4. Jacobson K, Gough A, Mendicino SS, Rockett MS. Mechanical comparison of fixation techniques for the offset V osteotomy: a saw bone study. *J Foot Ankle Surg.* 2003; 42 (6):339-43, .
5. Schneider W, Aigner N, Pinggera O, Knahr K. Chevron osteotomy in hallux valgus: ten-year results of 112 cases. *J Bone Joint Surg Br.* 2004; 86 (7):1016-1020, .
6. Winemaker MJ, Amendola A. Comparison of bioabsorbable pins and Kirschner wires in the fixation of Chevron osteotomies for hallux valgus. *Foot Ankle Int.* 1996; 17 (10):623-628.
7. Hanft JR, Kashuk KB, Bonner AC, Toney M, Schabler J. Rigid internal fixation of the Austin/chevron osteotomy with Herbert screw fixation: a retrospective study. *J Foot Surg.*1992; 31 (5):512-518.
8. Yearian PR, Brown T, Goldman F. Chevron bunionectomy with mi- croplate and screw fixation: a retrospective follow-up of 26 feet. *J Foot Ankle Surg.* 1996; 35 (6):532-536.
9. Small HN, Braly WG, Tullos HS. Fixation of the Chevron osteotomy utilizing absorbable polydioxanone pins. *Foot Ankle Int.*1995; 16 (6):346-350.
10. Barca F, Busa RA. Chevron osteotomy fixed with bioabsorbable poly-L-lactic acid single screw. *J Foot Ankle Surg.* 1997; 36 (1):15-20.
11. Ozkurt B, Altay M, Aktekin CN, Toprak A, Tabak Y. Capsuloperiosteal flap application for the stabilization of chevron osteotomy. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2006; 40 (2):151-157.
12. Kitaoka HB, Alexander IJ, Adelaar RS, Nunley JA, Myerson MS, Sanders M. Clinical rating systems for the ankle-hindfoot, midfoot, hallux, and lesser toes. *Foot Ankle Int.* 1994; 15 (7):349-53.
13. Ibrahim T, Beiri A, Azzabi M, Best AJ, Taylor GJ, Menon DK. Reliability and validity of the subjective component of the American Orthopedic Foot and Ankle Society clinical rating scales. *J Foot Ankle Surg.* 2007; 46 (2):65-74.
14. Quinn MR, DiStazio JJ, Kruljac SJ. Herbert bone screw fixation of the Austin bunionectomy. *J Foot Surg.* 1987; 26 (6):516-519.
15. Johnson JE, Clanton TO, Baxter DE, Gottlieb MS. Comparison of Chevron osteotomy and modified McBride bunionectomy for correction of mild to moderate hallux valgus deformity. *Foot Ankle Int.* 1991 12 (2):61-68.
16. Austin DW, Leventen EO. A new osteotomy for hallux valgus: a horizontally directed "V" displacement osteotomy of the metatarsal head for hallux valgus and primus varus. *Clin Orthop Jun.* 1981; 157:25-30.
17. Meier PJ, Kenzora JE. The risks and benefits of distal first metatarsal osteotomies. *Foot Ankle Int.* 1985; 6 (1):7-17.
18. Pochatko DJ, Schlehr FJ, Murphey MD, Hamilton JJ. Distal chevron osteotomy with lateral release for treatment

- of hallux valgus deformity. *Foot Ankle Int.* 1994; 15 (9):457-461.
19. Courtman NH, Weighill FJ. Distal first metatarsal osteotomy and adductor release as a treatment of hallux valgus. *J R Coll Surg Edinb.* 1995; 40 (2):133-5.
20. Peterson DA, Zilberfarb JL, Greene MA, Colgrove RC. Avascular necrosis of the first metatarsal head: incidence in distal osteotomy combined with lateral soft tissue release. *Foot Ankle Int Feb* 15;(2):59-63, 1994.
21. Baykal B, Kirdemir V, Ateşalp AS, Bek D, Tercan V. Modified crescentic proximal metatarsal osteotomy and distal soft tissue procedures in hallux valgus. *Mil Med Dec.*2006; 171 (12):1247-1250, .
22. Duke HF. Buried Kirschner wire fixation of the Austin osteotomy-bunionectomy: a preliminary report. *J Foot Surg.* 1986; 25 (3):197-203.
23. Park CH, Ahn JY, Kim YM, Lee WC. Plate fixation for proximal chevron osteotomy has greater risk for hallux valgus recurrence than Kirschner wire fixation. *Int Orthop.* 2013; 37 (6):1085-1092.
24. Mühlbauer M, Zembsch A, Trnka HJ. Short-term results of modified chevron osteotomy with soft tissue technique and guide wire fixation: a prospective study. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 2001; 139 (5):435-9.
25. Kürklü M, Demiralp B, Yurttaş Y, Çiçek EI, Ateşalp AS. Modified chevron osteotomy fixed with stofella pin for hallux valgus. *Foot Ankle Int.* 2008; 29 (5):478-82.
26. Windhagen H, Radtke K, Weizbauer A, Diekmann J, Noll Y, Kreimeyer U, Schavan R, Stukenborg-Colsman C, Waizy H. Biodegradable magnesium-based screw clinically equivalent to titanium screw in hallux valgus surgery: short term results of the first prospective, randomized, controlled clinical pilot study. *Biomed Eng Online* 2013; 12:62-72.
27. Rossi WR, Ferreira JC. Chevron osteotomy for hallux valgus. *Foot Ankle.* 1992; 13 (7):378-81.
28. Klosok JK, Pring DJ, Jessop JH, Maffulli N. Chevron or Wilson metatarsal osteotomy for hallux valgus. A prospective randomized trial. *J Bone Joint Surg.*1993; 75 (5):825-829.



# Kadmiyum Verilen Dişi Sıçanlarda Üreme Sistemi Üzerine Melatonin ve Selenyumun Etkisi

Effect of Melatonin and Selenium on Reproductive System of Cadmium Given Female Rats

## Öz

\* İbrahim Aydın CANDAN  
 \*\* Dilek BAYRAM  
 \*\*\* Nilüfer Şahin ÇALAPOĞLU  
 \*\*\* Nilgün GÜRBÜZ  
 \*\*\*\* Fatma Nihan CANKARA  
 \*\* Meltem ÖZGÖÇMEN  
 \*\* İlkay ARMAĞAN

\* Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi  
 Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD Alanya  
 \*\* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
 Histoloji ve Embriyoloji AD Isparta  
 \*\*\* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi  
 Tıbbi Biyoloji AD, Isparta  
 \*\*\*\* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi  
 Farmakoloji AD, Isparta

Yazışma Adresi:  
 Yrd. Doç. Dr. Dilek BAYRAM  
 Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
 Histoloji ve Embriyoloji AD Isparta  
 Tel: 0 505 231 3665  
 e-mail: dilekbayram@sdu.edu.tr

**Amaç:** Fosfatlı gübrelere, deterjanlarda ve rafine petrol türevlerinde bulunan kadmiyum, 1817 yılında keşfedilmiş toksik ağır bir metaldir ve sigaranın majör bileşenlerinden biridir. Selenyum serbest radikallerin üretimini azaltmak ve önlemek için gerekli olan, doymamış yağ asitlerinden türeyen ve peroksitleri yok ettiği düşünülen bir elementtir. Melatonin, pineal bezin majör hormonudur. Organizma, serbest radikallerin neden olduğu hücre hasarını önlemek için antioksidan savunma sistemi geliştirir. Bu çalışmada, kadmiyumun vücutta dokularda birikerek oluşturduğu toksite üzerine Selenyum (Se) ve Melatoninin etkisinin belirlenmesi amaçlandı. **Gereç-Yöntem:** Deney grupları; her grupta 8 dişi sıçan olmak üzere, kontrol (Grup I), Kadmiyum (Grup II), Melatonin (Grup III), Selenyum (Grup IV), Kadmiyum+Melatonin (Grup V), Kadmiyum+Selenyum (Grup VI), Melatonin+Selenyum (Grup VII) ve Kadmiyum+Melatonin+Selenyum (Grup VIII) şeklinde düzenlendi. Kadmiyum (2 mg/kg/gün; gavajla), Melatonin (3 mg/kg/gün; intraperitoneal) 30 gün boyunca günde bir kez, selenyum ise 5'er gün arayla 30 günde 6 kez uygulandı. Deney sonunda over, tuba uterina ve uterus dokuları alınarak, bir kısmı histokimyasal ve immünohistokimyasal değerlendirme için %10'luk nötral formaldehit içerisine, diğer kısmı ise biyokimyasal çalışma için fosfat tamponu içerisine ve kan örnekleri apoptotik hücre ve DNA fragmentasyonu tayini için EDTA'lı tüplere alındı. **Bulgular, Sonuç ve Tartışma:** Çalışmamızın sonunda kadmiyum verilmesine bağlı olarak over, tuba uterina ve uterus dokularında MDA düzeyleri kontrol grubuna göre artış gözlemlendi. GSPx ve CAT aktivite değerlerinde de artış saptandı. Grup III, VII ve VIII' de benzer parametreler gözlemlendi. Grup V ve VI' da ise antioksidanların etkisi ile lipid peroksidasyon engellenerek MDA, GSPx ve CAT düzeylerinin kadmiyuma göre düştüğü tespit edildi. DNA ladder kit ile yapılan analizler sonucunda sadece kadmiyum verilen grupta DNA fragmentasyonu ve buna bağlı olarak apoptotik hücre artışı gözlemlendi. Histolojik ve immünohistokimyasal bulgularımızda biyokimyasal analizler ve DNA ladder değerlerine paralel sonuçlar elde edildi. Kadmiyum grubunun bütün dokularında hasar (overlerin foliküllerinde dejenerasyon, hemorajik alanlar, mononükleer hücre infiltrasyonu ve bağ dokusu artışı; tuba uterina'nın epitelinde dejenerasyon ve tübüllerinde dejenerasyon; uterusun epitelinde dejenerasyon, endometriyum tabakasında dilate alanlar ve endometriyal bezlerde dejenerasyon), E-kaderin, NCAM sentezinde artış ve dokularda yüksek MT-3 birikimi gözlemlendi. Grup VI ve VIII' de anlamlı histopatolojik düzeltilmeler gözlemlendi, ancak grup V'te herhangi bir düzeltme tespit edilemedi. Kadmiyumun dişi genital sistem organlarında hasar meydana getirdiğini, selenyumun dokuları bu hasardan korurken Melatoninin herhangi bir koruyucu ya da düzeltici etkisi olmadığı gözlemlendi. Melatoninin koruyucu bir etki göstermemesinin sebebini dişi sıçanların hormonal

değişimlerine ve Melatoninin uzun süreli kullanımına bağlı olabileceği düşünüldü. Çalışmamızın kadmiyum tedavisine ya da korumasına katkı sağlamasını ve yeni tedavi yollarına basamak teşkil etmesini umuyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Kadmiyum, Selenyum, Melatonin, Metalloiyonin, Adezyon Molekülleri

## Abstract

**Aim:** Cadmium which is discovered in 1817 is a toxic heavy metal and found in phosphate fertilizers, detergents and refined petroleum and it's one of the major components of cigarette smoking. Selenium is an element, derived from unsaturated fatty acids, thought to degrade peroxides and needed to reduce - prevent the production of free radicals. Melatonin is the major hormone of the pineal gland and it is develops an antioxidant defense system to prevent cell damage caused by free radicals in organism. In our study, it was aimed to determine whether Selenium and Melatonin show antioxidant properties on the toxicity that cadmium accumulates on tissues in the body. **Material Method:** Experimental groups; Control (Group I), Cadmium (Cd) (Group II), Melatonin (Group III), Selenium (Group IV), Cadmium+Melatonin (Group V), Cadmium+Selenium (Group VI), Melatonin+Selenium (Group VII) and Cadmium + Melatonin + Selenium (Group VIII) were arranged to be 8 female rats in each group. Cadmium (2 mg / kg / day with gavage), Melatonin (3 mg / kg / day, intraperitoneal) 30 days were applied once a day and selenium was applied 6 times in 30 days, 5 days a day. At the end of the experiment, over, tuba uterine and uterus tissues were taken. Some of the receiving tissues were in 10% neutral formaldehyde for histochemical and immunohistochemical evaluation and the other were in phosphate buffer for biochemical study and bloods were taken into the EDTA tube for apoptotic cell and DNA fragmentation assay. **Results and Discussion:** At the end of our study, MDA levels were increased in the over, tubal uterine and uterine tissues according to the cadmium administration group and also increase in GSPx and CAT activity values was detected, similar parameters were also observed in group III, group VII, group VIII. But in group V and group VI, were found to inhibit lipid peroxidation of antioxidants and decrease MDA, GSPx and CAT levels compared to cadmium. As a result of the analysis with DNA ladder kit, DNA fragmentation and consequently apoptotic cells number were observed only in the cadmium-administered group. Histological and immunohistochemical findings gave parallel results to biochemical analyzes and DNA ladder values. in all the tissues of the cadmium group were

observed; High MT-3 accumulation, damage (degeneration of ovarian follicles, haemorrhagic areas, mononuclear cell infiltration and increased connective tissue; degeneration in tuba uterina epithelium and degeneration in tubules; degeneration in the uterine epithelium, dilate fields in the endometrium layer and degeneration in the endometrial glands) and increase in E-cadherin, NCAM synthesis. When significant improvements were observed in group VI and group VIII, there were no improvement in the group V. We have seen that cadmium brings damage to the female genital system organs and while selenium has protective effect for tissues from this damage, Melatonin has not a protective or corrective effect but we think, the cause of this event because of to hormonal changes of female rats and the long-term use of Melatonin. At last, we hope that our work will contribute to cadmium treatment or protection and will provide a stepping stone to new ways of treatment.

**Keywords:** Cadmium, Selenium, Melatonin, Methallothionein, Adhesion molecules

## Giriş

Çevre kirliliğine sebep olan kimyasal kirleticiler arasında; çevre koşullarına dayanıklı olmaları ve biyolojik sistemlere yönelik genelde zararlı etki göstermeleri nedeniyle ağır metaller ayrı bir önem taşımaktadır. Bu metaller kolaylıkla besin zincirine girerek canlılarda artan yoğunluklarda birikerek toksik etki oluşturmaktadır.(1) Endüstriyel ve çevresel kirleticiler olarak önemi son yıllarda daha da belirginleşen, çevredeki en toksik ağır metallerden biri kadmiyumdur. (2)

Kadmiyum (Cd) non korozif özelliği sebebiyle kaplama ve galvanizasyon ile uçak sanayinde, nükleer santrallerde nötron absorplayıcı olarak, insektisit formülasyonlarında, plastik yapımında stabilizatör olarak, boya ve nikel kadmiyumlu pil sanayisinde, fosfatlı gübrelerde, deterjanlarda, rafine petrol türevlerinde ve sigarada yaygın kullanımından dolayı büyük bir kadmiyum kirliliği ortaya çıkmaktadır (3-5). Cd birçok somatik (CEM-C12 insan T lenfositlerinde, CL-3 insan karsinoma hücrelerinde ve insan HeLa hücrelerinde, fare karaciğerinde, sıçan akciğer hücrelerinde ve fibroblast hücrelerinde, domuz böbrek hücrelerinde) ve üreme (Sıçan testisinde) hücrelerinde in vitro ve in vivo olarak apoptoza neden olmuştur (6).

Vücuttaki farklı organlara kan yoluyla hızlı bir şekilde giren kadmiyum yüksek derecede bağlanma afinitesi gösteren metalloiyonin sayesinde çeşitli organ ve dokularda birikir (7). Kadmiyum toksisitesine duyarlı ovaryum ve testis gibi üreme organlarıyla embriyolar üzerinde kadmiyum oldukça

ağır hasara neden olmaktadır (8). Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi tarafından bir insan karsinogeni olarak da adlandırılan kadmiyum anormal gen ekspresyonu, DNA onarıcı enzimleri inhibe ederek DNA onarım sürecinin inhibisyonu, oksidatif stresin indüklenmesi ve E-cadherin fonksiyon bozukluğu yaparak kansere neden olabilmektedir (7). Dişi sıçanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda, ovulasyona yakın zamanda kadmiyum verilmesinin ovulasyonu durdurduğu, granüloza hücre morfolojisi ve steroid biyosentezi üzerine direkt etki ederek progesteron üretimini azalttığı bildirilmiştir (9-11).

Kaderinler, hücre yapışmasında ve farklılaşmasında rolleri olan ve birçok dokuda şekillenebilen hücre adezyon reseptörleridirler (12). Kaderinler, tutturucu bağlantı (zonula adherens), sıkı bağlantı (zonula okludens) bölgeleri ve desmozomlarda meydana gelen homotipik bağlantıları düzenlerler (13).

Sinir hücre adezyon molekülü (NCAM) ise kollajen, heparin, heparan sülfat ve kondroitin sülfat proteoglikanları ile etkileşime girer ve embriyogenez sırasında normal doku mimarisinin gelişimi ve hücre büyümesi sırasında izlenen kontakt inhibisyonu katılır (13,14).

Selenyum (Se), DNA sentezinde, oksidatif strese karşı savunmada rol oynayan ve protein onarımında gerekli olan önemli bir enzim olan Tiodoksın redüktaz'ın bir bileşenidir (15). Antioksidan bir enzim olan glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesinin sağlanması için gerekli olan çok önemli bir kofaktördür (16). Bu elementin siroz, kanser, diyabet ve kalp damar rahatsızlıklarını önlemek veya tedavi etmek için uygun değer günlük alınımın ne kadar olacağı belirlenmiştir (17).

Pineal bezden salgılanan ana ürün olan Melatoninin (Mel); sirkadiyen ve mevsimsel ritim, retinal fizyoloji, immün ve üreme fonksiyonları üzerinde etkileri vardır. Oksidatif stresten sorumlu olan serbest oksijen radikallerinin (ROS) varlığında Melatoninin (N-metoksitriptamin) pirol halkasından N-asetil-

N-formil-5- metoksikinurenamin oluşumuyla serbest radikalleri tuttuğu, lipid peroksidasyonunu peroksil radikalini yakalayarak engellediği, superoksit dismutaz (SOD), GSH-Px, Glutatyon redüktaz, Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz enzimlerinin gen ekspresyonları ya da aktivitelerini artırmakla oksidatif strese baskıladığı bilinmektedir (18,19). Bu çalışmadaki amaç, kadmiyumun dişi üreme sistemi üzerinde meydana getirdiği toksik etkilere karşı antioksidan ajanlar olan selenyum ve Melatoninin koruyucu etkilerinin olup olmadığını araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmanın deneysel kısmı Süleyman Demirel Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı ve Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarlarında etik kurallara uygun olarak gerçekleştirildi (HADYEK Onay no: 21438139-366).

Çalışmada ağırlıkları 180-230 gr arasında değişen, toplam 64 adet Wistar Albino cinsi Dişi sıçan (rat) kullanıldı. Deney süresince sıçanların su ve yeme (Yem Kurumu Standart Fare Yemi) sınırsız erişimine (ad libitum) izin verildi.

## Deney Planı

Çalışmada, her grupta 8 dişi sıçan (n=8) olmak üzere 7 ayrı deney grubu ve bir kontrol grubu oluşturuldu ve toplam 64 sıçan (n=64) kullanıldı. Gruplar: Grup I (Kontrol), Grup II (Cd), Grup III (Mel), Grup IV (Se), Grup V (Cd + Mel), Grup VI (Cd + Se), Grup VII (Mel + Se), Grup VIII (Cd + Mel + Se).

Deney hayvanlarına kadmiyum (2 mg/kg/gün; gavajla) (Kadmiyum Klorür, Alfaeaser Cat: 13677 Russia) (20), Melatonin (3 mg/kg/gün; intraperitoneal) (Sigma Cat: M5250 China) (21) 30 gün gece günde birkez, selenyum (Alfaeaser Cat: 12613 USA) (20) ise 5'er gün arayla 30 günde 6 kez uygulandı. Melatoninin gece aktif olmasından dolayı bütün ajanlarımız ratlara gece verildi. (Tablo)

Tablo: Deney grupları, verilen kimyasalların dozları ve günleri

Deney Grupları	Hayvan Sayısı	Verilen Kimyasal Türü	Verilen Doz Miktarı	Süre (Gün)
I	8	Serum fizyolojik	2mg/ml	30
II	8	Kadmiyum	2mg/ml	30
III	8	Melatonin	3mg/ml	30
VI	8	Selenyum	1mg/ml	6
V	8	Kadmiyum+melatonin	2mg/ml+3mg/ml	30, 30
VI	8	Kadmiyum+selenyum	2mg/ml+1mg/ml	30, 6
VII	8	Melatonin+selenyum	3mg/ml+1mg/ml	30, 6
VIII	8	Kadmiyum+melatonin+selenyum	2mg/ml+3mg/ml+1mg/ml	30, 30, 6



30 günlük deney sonunda sıçanlara 90 mg/kg ketamin-HCl (Alfamin, Alfasan IBV) ve 10 mg/kg ksilazin hidroklorür i.p. anestezi uygulanarak ve sakrifiye edildi. Ratların dışı genital sistem organları (Over, tuba uterina ve uterus) alındı. Alınan dokular histolojik ve immünohistokimyasal çalışmalar için %10'luk nötral formaldehit içerisine, biyokimyasal çalışmalar için fosfat tamponu içerisine ve sıçanların kanları da apoptotik hücre ve DNA fragmentasyonu tayini için EDTA'lı tüplere alındı.

## Biyokimyasal Analizler

### MDA (Malondialdehit) Ölçümü

MDA (Malondialdehit) ölçümü Draper ve Hadley'in metoduna göre yapıldı (22). Yağ asidi peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA), TBA (Tiyobarbitürik asit) ile reaksiyona girerek, 532 nm'de maksimum absorban veren renkli bir kompleks oluşturmaktadır. MDA-TBA (TBARS) kompleksinin 532nm'deki ekstinksiyon katsayısından ( $1.56 \times 10^5 \text{ cm}^{-1} \cdot \text{m}^{-1}$ ) yararlanarak nmol/ml cinsinden MDA değeri bulundu. Sonuçlar ıslak doku başına nanomol olarak verildi.

### Katalaz enzim aktivitesinin ölçümü

Katalaz (CAT) (CAT; E.C. 1.11.1.6) enzim aktivitesinin ölçümü Aebi'nin yöntemine göre çalışıldı (23). Hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) maksimum absorbanı 240 nm'de verir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in katalaz tarafından su ve oksijene parçalanması esasına dayanır ve bu da kendini UV spektrofotometrede absorban azalması şeklinde göstermektedir. Absorbans-taki bu azalma katalaz enziminin aktivitesi ile doğru orantılıdır. Numune ilavesi ile absorban azalması her 15 sn'de bir defa olmak üzere 5 dakika süre ile okundu. Hesaplama 1 dakikalık lineer absorban azalmasının değerleri esas alındı.

### GSH-PX Aktivitesi Ölçümü

GSH-Px (glutasyon peroksidaz) aktivitesi, spektrofotometrik yöntem ile ölçülmüştür. Yöntem, kümen hidroperoksit varlığında GSH-Px'in glutasyonun oksidasyonunu katalizlemesi sonucunda okside olan glutasyonun tekrar redükte forma dönüşmesi için harcanan NADPH'in absorbanının 340 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi prensibine dayanır (24). Over, tuba uterina ve uterus dokularına ait GSH-Px aktivite değerleri, U/mg protein cinsinden ifade edildi.

### DNA Fragmentasyon Tayini

EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri Apoptotik DNA Ladder

kiti kullanılarak çalışıldı. Daha sonra elde edilen DNA örnekleri %1'lik etidyum bromidli agaroz jelde 90V elektrik akımı ile yürütüldü. Bant paternleri UV translimünatör altında değerlendirildi.

### Histokimyasal Analizler

Doku örnekleri %10'luk nötral formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Dokulara rutin takip prosedürü uygulandı. Parafin bloklara gömülen dokular 3-5 mikrometre kalınlığında kesilerek hematoksilen eozinle boyandı. Elde edilen preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirilerek fotoğraflandı.

Kontrol ve deney gruplarına ait üreme sistemi organlarının kesitlerinde incelenen yapısal değişiklikler Refaiy ve arkadaşlarının yapmış oldukları skorlamaya göre değerlendirildi (25).

### İmmünohistokimyasal Analizler

Parafin bloklara gömülen dokular 3-5 mikrometre kalınlığında kesilerek lizini lamlara alındı. Elde edilen preparatlar Rabbit Anti-CD171/NCAM L-1 (BIOSS Cat: bs-1996R USA), Rabbit Anti-Metallothionein-3 (GenetexCat: GTX60188 USA) ve E-cadherin/CDH1 (Thermo Cat: PA5-29252 Taiwan) antikorları kullanılarak boyandı. Daha sonra ışık mikroskobu altında semi-kantitatif değerlendirme yapıldı.

### İstatistiksel Analiz

Yapılan deneylerden elde edilen verileri değerlendirmede SPSS 17.0 istatistik programı kullanıldı. Ölçüm değerleri homojen dağılım göstermediği için non-parametrik testlerle çalışıldı. Gruplar arası farkın anlamlılığını değerlendirmede Kruskal-Wallis Varyans analiz testi kullanıldı. Anlamlı bulunan varyans analiz sonuçları Mann-Whitney U ile sorgulandı. Anlamlılık sınırı p<0.05 olarak kabul edildi.

## Bulgular

### Biyokimyasal Bulgular

Kadmiyum verilen grupta MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış gösterdiği gözlenmiştir (p<0,001). Ancak Melatonin ve selenyum uygulanan gruplarda da MDA düzeylerinde bir artış olduğu saptandı. Yine Cd+Mel, Cd+se ve Cd+Mel+Se gruplarında da MDA düzeylerinde artış tespit edildi (p<0,001). Bu sonuçlar, Melatonin ve selenyumun lipid peroksidasyonunu azaltmadığını göstermektedir (Şekil 1).

CAT enzimi bulguları ışığında, kontrol grubuna kıyasla

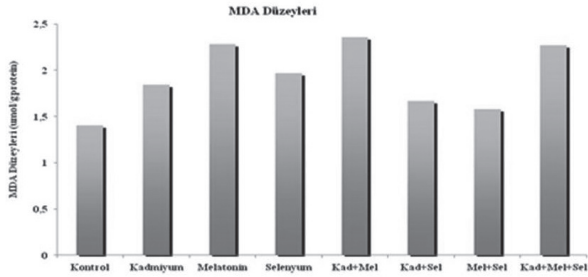
tüm deney gruplarında katalaz enzim aktivitesinde düşüş gözlenmiştir. Cd verilen gruba kıyasla Cd + Mel + Se grubu haricindeki tüm deney gruplarında CAT enzim aktivite değerlerinde artış görülmüştür ( $p<0,001$ ) (Şekil 2).

GSPx değerleri kadmiyum grubunda kontrol grubuna kıyasla düşmüştür. Diğer tüm deney gruplarında ise GSPx enzim aktivitesinde artış görülmüştür ( $p<0,001$ ). Melatonin ve selenyumu tek başına verdiğimiz gruplarda GSPx seviyesi kadmiyuma kıyasla daha fazla artmıştır. Ancak Cd+Melatonin ve Cd-selenyum verilen gruplarda sadece kadmiyum verilen gruba kıyasla bir GSPx değerlerinde düşüş gözlenmektedir. Bu düşme Cd-selenyum grubunda

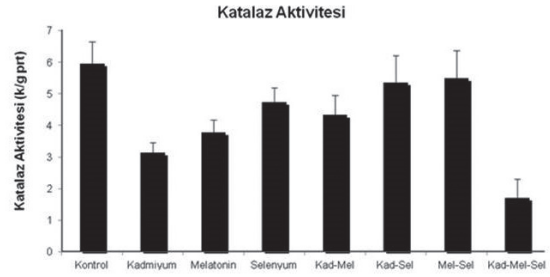
daha belirgindir. Ancak Cd-Mel-se verilen grupta Cd grubuna göre enzim değeri artış göstermiştir (Şekil 3).

#### DNA Fragmentasyon Bulguları

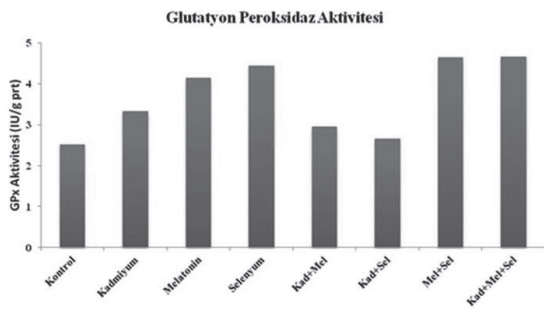
Apopitotik DNA izolasyon bulgularımıza göre; kontrol grubunda DNA hücre hasarı görülmemektedir. Ancak kadmiyum verilen dişi sıçanların kan örneklerinden elde edilen sonuçlar ve görüntüler apopitotik hücre hasarı olduğunu göstermektedir. Melatonin, selenyum, kadmiyum-Melatonin, kadmiyum-selenyum, Melatonin-selenyum ve kadmiyum-Melatonin-selenyum verilen gruplarda ise apopitotik DNA hücre hasarı görülmemektedir (Şekil 4).



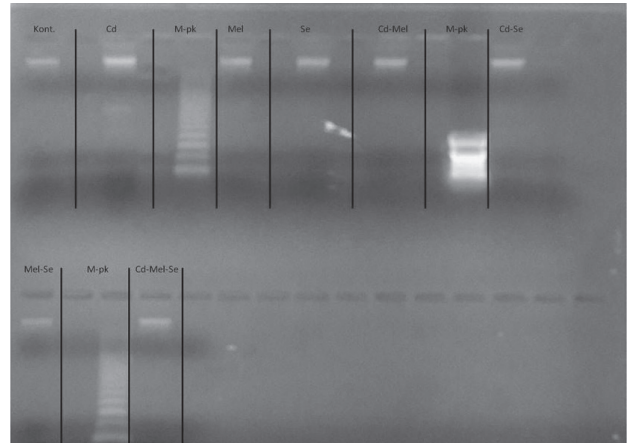
Şekil 1: Gruplara göre MDA düzeyleri



Şekil 2: Gruplara göre Katalaz aktivitesi



Şekil 3: Gruplara göre GSPx aktivitesi

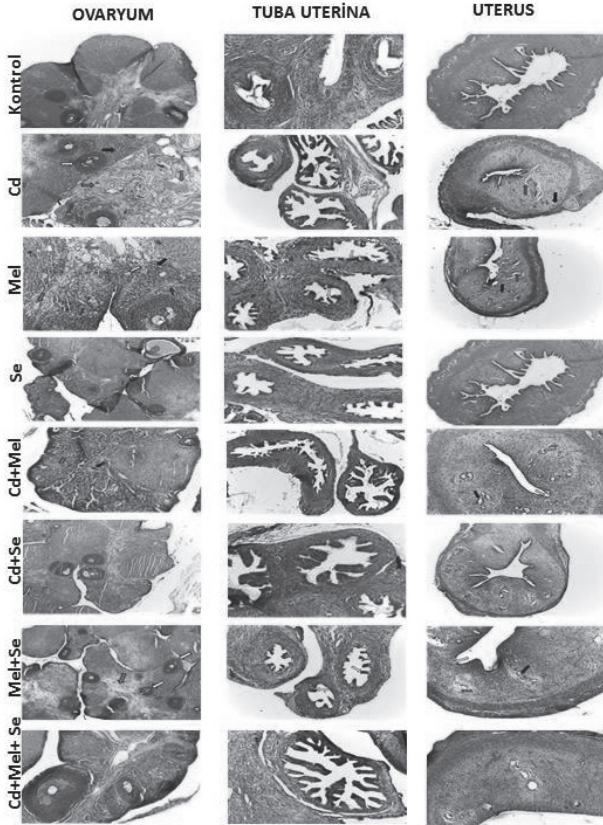


Şekil 4:

DNA elektroferezde yürütülmesi sonucu oluşan görüntü. Sadece kadmiyum grubunda apopitotik DNA hücre hasarı görülmektedir. Kont: Kontrol, Cd: Kadmiyum, M-pk: Marker pozitif kontrol, Mel: Melatonin, Se: Selenyum.

## Histolojik Bulgular

Kontrol grubu dişi sıçanlarının üreme sistemi organlarına ait kesitlerinin histolojik incelenmesinde, bu organlara ait normal histolojik yapılar dışında herhangi bir bulguya rastlanmadı (Şekil 5).



### Şekil 5:

**Kontrol; Kadmiyum; Melatonin; Selenyum; Kadmiyum + Melatonin; Kadmiyum + Selenyum; Melatonin + Selenyum; Kadmiyum + Melatonin + Selenyum gruplarına ait dişi rat iç genital sistem organları.** Kontrol grubu iç genital sistem organlarında normal histolojik görüntü gözlemlenirken, tekli tedavi gruplarından Melatonin grubunda ve özellikle kadmiyum grubunda daha belirgin olmak üzere histopatolojik görüntülere rastlanmaktadır. Çoklu tedavi gruplarında ise Selenyumun belirgin histopatolojik düzelmeye sağladığı gözlenmektedir. Ovaryum; hemorajik alanlar mavi ok, mononükleer hücre infiltrasyonu siyah ok, bağ dokusu artışı yeşil ok, foliküler dejenerasyon sarı ok. Tuba uterina; epitelyal dejenerasyon sarı ok. Uterus; epitelyal dejenerasyon sarı ok, bağ dokusu dejenerasyonu kırmızı ok, endometrial bez dejenerasyonu siyah ok. (H-E; x40, x100, x400)

Kadmiyum grubuna ait dişi üreme sistemi over kesitleri incelendiğinde kontrol grubuna göre mononükleer hücre infiltrasyonunda (MHİ), foliküler dejenerasyon, hemorajik alanlar ve bağ dokusunda artış gözlemlendi ( $p<0,05$ ) (Şekil 5). Tuba uterina preparatları incelendiğinde tubüllerde dejenerasyon, tuba uterina epitelinde dejenerasyon ve genel olarak yapısal bir bozulma görüldü (Şekil 5). Uterus dokusu incelendiğinde ise endometriyum epitelinde dejenerasyon, bağ dokusunda dilate alanlar ve endometrial bezlerde dejenerasyon saptandı (Şekil 5).

Melatonin grubundaki dişi sıçanların over organına ait kesitleri incelediğimizde ise kadmiyum grubundakine benzer patolojik bulgular gözlemlendi (Şekil 5). Melatonin grubuna ait uterus ve tuba uterina organlarında ise kadmiyum grubundakine kıyasla biraz daha az olmakla birlikte yine benzer histopatolojik bulgular gözlemlendi (Şekil 5).

Selenyum grubuna ait over, tuba uterina ve uterus dokuları incelendiğinde kontrol grubuna benzer yapısal bulgular gözlemlendi. Sadece düşük düzeyde ovaryum dokusunda foliküler dejenerasyon görüldü (Şekil 5).

Kadmiyum-Melatonin verdiğimiz dişi sıçanların ovaryum dokusunda Melatoninin herhangi bir koruyucu etkisi gözlemlenmedi. Hemorajik alanlarda ve bağ dokusu artışında bir miktar iyileşme saptandı ancak anlamlı değildi (Şekil 5). Tuba uterina dokusunda epitelde çok az düzelmeye gözlemlendi ancak anlamlı bir düzeyde değildi (Şekil 5). Uterus dokusunda endometriyal bezlerdeki dejenerasyonun neredeyse aynı şekilde devam ettiği gözlemlendi (Şekil 5).

Kadmiyum-selenyum verilen dişi sıçanların over dokularında selenyumun koruyucu etkisi gözlemlendi. Over dokusunda mononükleer hücre infiltrasyonları (MHİ), foliküler dejenerasyon, hemorajik alanlar ve bağ dokusu artışında anlamlı bir azalma saptandı ( $p<0,05$ ) (Şekil 5). Selenyumun koruyucu etkisi tuba uterina dokusunda da görüldü. Tuba uterina'nın epitelinde düzelmeye gözlemlendi (Şekil 5). Uterus dokusunda baktığımızda da over ve tuba uterina'daki düzelmelerin bu dokuda da olduğu tespit edildi. Epitelde düzelmeye, bağ dokusundaki dilate alanlarda azalma ve endometriyal bezlerde düzelmeye saptandı (Şekil 5).

Melatonin-selenyum antioksidanlarının beraber verildiği dişi sıçanların over dokularında MHİ, foliküler dejenerasyon, hemorajik alanlar ve bağ dokusu artışının kadmiyum grubuna benzer şekilde devam ettiği gözlemlendi (Şekil 5). Bu grubun tuba uterina dokularında da epitel dejenerasyonu ve genel bir doku dejenerasyonu saptandı (Şekil 5). Kadmiyum verilen dişi sıçanın uterus dokusunda meydana gelen epitel dejenerasyonu, bağ doku alanlarında dilatasyon



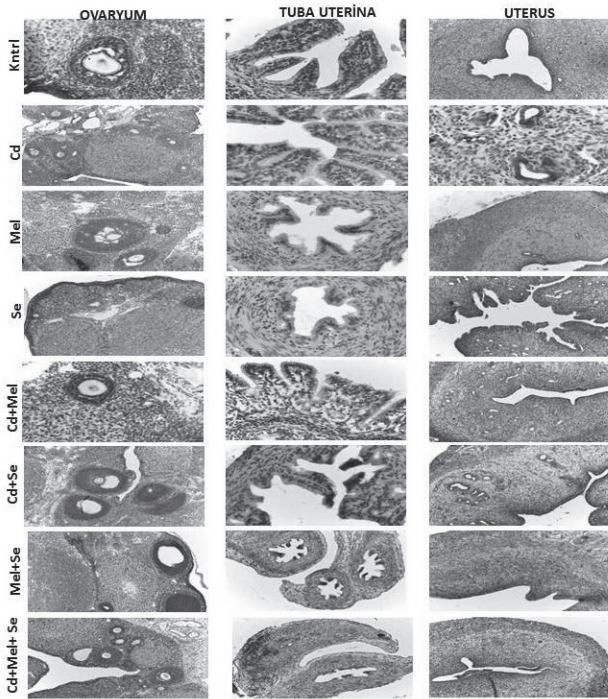
ve endometriyal bezlerdeki dejenerasyon bulgularının Melatonin-selenyum grubunda da olduğu gözlemlendi (5).

Kadmiyum-Melatonin-selenyum verilen dişi sıçanların over dokusunda anlamlı bir düzelme gözlemlendi (Şekil 5). Aynı düzelme bu grupta tuba uterina ve uterus dokularında da saptandı (Şekil 5).

### İmmünohistokimyasal Bulgular

Doku kesitlerinin immünohistokimyasal incelemesinde, kontrol grubuna ait over dokusunun granuloza hücreleri ile tuba uterina ve uterus dokusunun epitelinde E-cadherin boyamasının olmadığı gözlemlendi (Şekil 6). Kadmiyum verilen grupta ise E-cadherin sentezinin epitel hücrelerinde arttığı görüldü (Şekil 6). Kadmiyumun etkisini önlemek için verilen cd+Melatonin grubunda ise kadmiyum grubundakine benzer görüntüler elde edildi (Şekil 6). Cd+selenyum verilen gruptaki E-cadherin görüntüleri ise kontrol grubundaki görüntülerle benzer olduğu belirlendi (Şekil 6). Melatonin+selenyum verilen grupta ise E-cadherin sentezinin Cd ve Cd+Melatonin gruplarına benzer şekilde olduğu gözlemlendi (Şekil 6). Cd+Melatonin+selenyum grubu incelendiğinde E-cadherin sentezinin kadmiyum grubuna göre biraz daha azaldığı tespit edildi (Şekil 6).

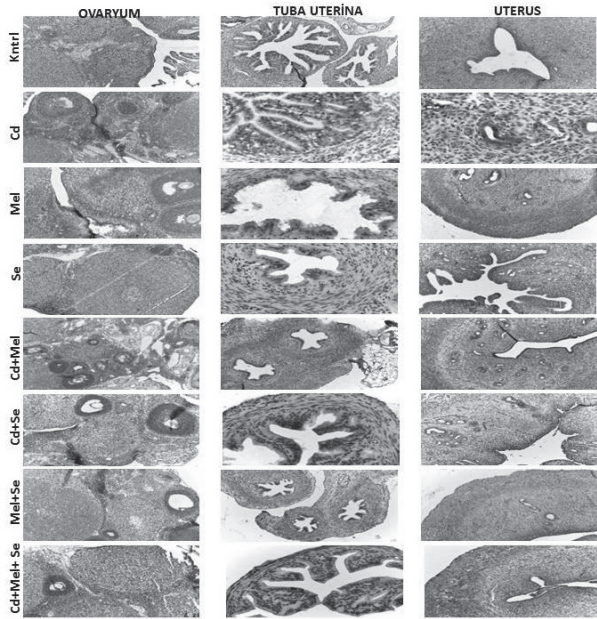
Kontrol grubunun ovaryum dokusu incelendiğinde, granuloza hücrelerinde NCAM ile boyanmadığı gözlemlendi (Şekil 7). Aynı şekilde tuba uterina'nın epiteli ve uterusun epiteli ile endometriyal bezlerinde NCAM ile boyanmanın olmadığı görüldü. Toksik ajan olarak kadmiyumun verildiği grupta ise granuloza hücrelerinde ve özellikle çevresindeki bağ dokusu yapısındaki teka interna ve externa yapılarında NCAM sentezinin arttığı saptandı (28). Kadmiyum grubunda uterusun endometriyal bezlerinde ve endometriyum tabakasında NCAM sentezinin arttığı tespit edildi (Şekil 7). Cd+Melatonin verilen grupta ise sadece kadmiyum verilen gruptaki görüntülere kıyasla NCAM sentezinin biraz azaldığı saptandı (Şekil 7). Cd+selenyum verilen grubumuzun ise NCAM sentezinin dokularda oldukça azaldığı ve kontrol grubuna yakın görüntüler gözlemlendi (Şekil 7). Melatonin+selenyum verilen grupta ise overin granuloza hücreleri ve teka tabakalarında, tuba uterina epitelinde ve uterusun endometriyum tabakasıyla endometrial bezlerinde herhangi bir NCAM sentezi artışı olmadığı gözlemlendi (Şekil 7). Cd + Melatonin + selenyum verilen grupta da selenyum, Cd+selenyum ve Melatonin + selenyum grubundaki görüntülerde olduğu gibi NCAM sentezinin normal olduğu saptandı (Şekil 7).



### Şekil 6:

**Kontrol; Kadmiyum; Melatonin; Selenyum; Kadmiyum + Melatonin; Kadmiyum + Selenyum; Melatonin + Selenyum; Kadmiyum + Melatonin + Selenyum gruplarına ait dişi rat iç genital sistem organları.** Kontrol grubuna ait iç genital sistem organ epitelinde boyanma gözlenmezken, kadmiyum grubunda boyanma yoğunluğunun arttığı gözlenmektedir. Kadmiyumun selenyum ile kombine edildiği ikili ve üçlü tedavilerde boyanma yoğunluğunun azaldığı gözlenmektedir. (E-Cadherin immüno boyama; x40, x100, x400)

Kontrol grubuna ait dişi sıçanların genital sistem organlarında metalotiyonin-3 (MT-3) proteini birikiminin olmadığı gözlemlendi (Şekil 8). Kadmiyum verilen grupta ise ovaryumun granuloza hücrelerinde ve etrafını çevreleyen teka interna ve teka eksterna tabakalarında yoğun biçimde MT-3 boyanması gözlemlendi (Şekil 8). Tuba uterina'nın epiteli ve bağ dokusunda da MT-3 boyanmaları saptandı (Şekil 8). Uterus'un epitelinde MT-3 boyanması gözlemlendi ancak endometriyum tabakası ve endometriyal bezlerdeki MT-3 boyanması daha yoğundu (Şekil 8). Melatonin verilen grubun over dokusunun granuloza hücrelerinde boyanma görülmezken teka interna ve eksterna tabakalarında hafif MT-3 boyanmaları gözlemlendi (Şekil 8). Tuba uterina'da MT-3 boyanması gözlemlenmedi (Şekil 8). Ancak uterusun endometriyal bezlerinde MT-3 boyanmaları saptandı (Şekil 8). Selenyum verilen grubun over ve tuba dokularında MT-3 proteini birikimine bağlı bir boyanmaya rastlanmadı (Şekil 8). Ancak uterus'un endometriyal bezlerinde hafif MT-3 boyanmaları gözlemlendi (Şekil 8). Cd+Melatonin verilen

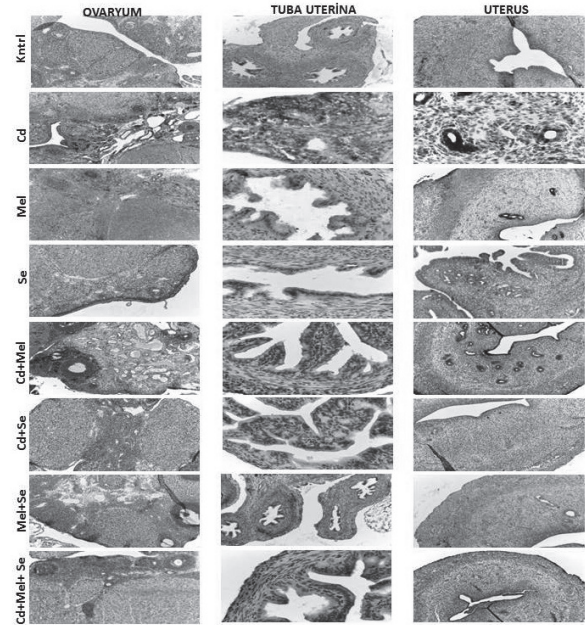


**Şekil 7:**

**Kontrol; Kadmiyum; Melatonin; Selenyum; Kadmiyum + Melatonin; Kadmiyum + Selenyum; Melatonin + Selenyum; Kadmiyum + Melatonin + Selenyum gruplarına ait dişi rat iç genital sistem organları.** Kontrol grubuna ait iç genital sistem organlarında boyanma gözlemlenmezken, kadmiyum grubunda epitelyal ve stromal dokuda boyanma gözlemlendi. Melatonin + selenyum grubunda boyanma gözlemlenmezken, Kadmiyum+selenyum grubunda belirgin olmak üzere ikili ve üçlü tedavi gruplarında boyanma yoğunluğunun azaldığı gözlemlendi. (NCAM immümlü boyama; x40, x100, x400)

grupta over dokusunda yoğun MT-3 boyanmaları gözlemlendi. Bu boyanmalar özellikle foliküllerin etrafını çevreleyen teka interna ve eksterna tabakalarında yoğunlaşmıştı (Şekil 8). Tuba uterina dokusunun epitelinde boyanma gözlemlenmezken, lamina propria ve tunika adventisya tabakalarında MT-3 boyanmaları saptandı (Şekil 8).

Uterus dokusunda ise epitelde hafif MT-3 boyanmaları gözlemlenirken, endometriyal bezlerde yoğun MT-3 boyanmaları tespit edildi (Şekil 8). Cd+selenyum grubunun over, tuba uterina ve uterus dokularında MT-3 boyanmaları gözlemlenmedi (Şekil 8). Melatonin+selenyum verilen grubun over dokusunda MT-3 boyanması gözlemlenmezken, tuba ve uterus dokularında çok az MT-3 boyanmaları saptandı (Şekil 8). Cd+Melatonin+selenyum verilen grubun over dokusundaki foliküllerin etrafını çevreleyen teka interna ve eksterna tabakalarında hafif boyanmalar gözlemlenirken tuba uterina'da MT-3 boyanmasına rastlanmadı (Şekil 8). Uterus dokusunda ise MT-3 boyanması gözlemlenmedi (Şekil 8).



**Şekil 8:**

**Kontrol; Kadmiyum; Melatonin; Selenyum; Kadmiyum + Melatonin; Kadmiyum + Selenyum; Melatonin + Selenyum; Kadmiyum + Melatonin + Selenyum gruplarına ait dişi rat iç genital sistem organları.** Kontrol grubuna ait iç genital sistem organlarında boyanma gözlemlenmezken, kadmiyum grubunda epitelyal ve stromal dokuda yoğun boyanma gözlemlendi. Melatonin grubunda hafif boyanma gözlemlenirken, selenyum grubunda çok hafif boyanma gözlemlendi. İkili ve üçlü tedavi gruplarında hafif düzey boyanmalar devam ederken sadece kadmiyum+selenyum grubunda boyanma gözlemlenmedi. (MT-3 immümlü boyama; x40, x100, x400)



## Tartışma

Ağır bir metal olan kadmiyum major çevresel toksik ajanlardan biridir. Doğada kadmiyum sülfat, kadmiyum oksit ve kadmiyum klorür şeklinde ve genelde çinko, bakır ve kurşun madenleriyle birlikte ince partiküller şeklinde bulunur. Fizyolojik olarak non-esansiyel bir metaldir. İnsan ekolojisi açısından kadmiyum havadan solunumla alınır. Besinlerle, sigara ve hava yolu ile günde yaklaşık olarak 18-200 µg Cd alındığı tespit edilmiştir. Solunan havada alınan miktar 0,1-0,5 µg Cd/m<sup>3</sup> düzeyinde bulunması durumunda akciğerler için önemli tehlike arz eder. Günde 20 adet sigara içen bir insan 2-4 µg Cd almaktadır. Sigara içen bireyler nikotin, kadmiyum, kurşun ve civa gibi bir çok kimyasal bileşiğe maruz kalmaktadırlar (26).

Kadmiyumun ana kaynağı yiyeceklerdir. Buna ek olarak diğer en önemli vücuda alınma kaynaklarından biri de sigaradır. Cd vücuda gastrointestinal, respiratuar ve dermal yol ile alınır (27). Kadmiyum, proteinlerde tercihen sülfidril gruplarına ve DNA fosfatlarından çok DNA bazlarına bağlanır. Cd-DNA bağlanma aracılığı ile sülfidril ihtiva eden antioksidan enzimlerin inhibisyonuna ve reaktif oksijen çeşitlerinin indüklenmesine neden olur. Ayrıca kadmiyumun indirekt olarak antioksidan düzeyini azalttığı ve intrasellüler H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> artışı yaptığı gösterilmiştir. Serbest radikaller DNA çapraz bağı yapmakta ve lipid peroksidasyonunu tetiklemektedir. Kadmiyum aynı zamanda transkripsiyon faktörlerinden Zn parmak motifi içinde Zn'nin yerini alır. Çünkü kadmiyum fizyolojik koşullar altında redoks aktif değildir. (26).

Kadmiyumun etkilerini sıralayacak olursak; membran yapı/fonksiyon değişimi, antioksidan enzimlere karışma, tiol proteinlerde değişim, enerji metabolizmasında inhibisyon, DNA yapısında değişim, stress genlerinin ekspresyonunun indüklenmesi ve bazı enzimatik aktivite etkilerinde önemli rol oynar (26).

Çalışmamızda kadmiyumun DNA'da fragmentasyon oluşturup oluşturmadığını inceledik. DNA ladder Kit kullanarak yaptığımız testler neticesinde kadmiyum grubunda DNA fragmentasyonu meydana getirdiğini gördük. Daha önce yapılan çalışmalarda kadmiyumun DNA yapısında değişim meydana getirdiği bildirilmiştir (26). Biz de kadmiyumun DNA kırıklarına sebep olduğunu buna bağlı olarak da apoptozu artırdığını düşünmekteyiz.

Kadmiyum'un insanda karsinojen etki yaptığı 1976 yılında gösterilmiş ve 1993 yılında, IARC (International Agency for Cancer Research) tarafından Tıp 1 karsinojen olarak sınıflandırılmıştır (28). Kadmiyumun böbrek,

prostat, karaciğer ve pankreası içeren birçok organda kanserojenik etki gösterdiği bildirilmektedir. Ayrıca yapılan bir çalışmada kadmiyumun teratojenik olduğu ve doza bağlı barsak anomalisi ve oküler anomali gibi malformasyonlar oluşturduğu gözlenmiştir (26).

Endüstri alanında çalışan ve sigaranın bileşenlerinden olan kadmiyuma maruz kalan kadınlarda meme kanseri insidansının yüksek olduğu araştırılmıştır (27).

Kadmiyum insan vücudunda oldukça uzun süren bir yarılanma ömrüne sahiptir. Başta karaciğer ve böbrek olmak üzere bütün vücutta birikme eğilimi göstermektedir. Kadmiyumun hızlı bileşeni vücutta 75-128 günlük yarılanma ömrüne sahipken, yavaş bileşeni 7,4-26 yıl gibi uzun bir yarılanma ömrüne sahiptir (27).

Yapılan bir çalışmada memeli testis ve ovaryumunda kadmiyum birikimi olduğu görülmüştür (26). Çalışmamızda kadmiyum verdiğimiz gruplarda ovaryum, tuba uterina ve uterus dokularımızda kadmiyum birikimi olduğunu belirledik. Vücudumuzun antioksidan savunma sistemi serbest radikallere ve ilgili ürünlerine dolaylı yoldan etki eden antioksidan enzimler ve doğrudan etki eden Melatonin gibi düşük ağırlıklı moleküllerden destek almaktadır (29). Vücutta, serbest radikaller (oksidan maddeler) ile antioksidan savunma sistemi arasında bir denge vardır ve bu denge oksidanların lehine bozulması durumunda, 'oksidatif stres' denir (30).

Selenyum (Se), bir çok enzimin yapısında bulunması nedeniyle canlı organizmalar için gerekli bir iz elementtir. Selenyum canlılarda düşük derişimlerde antioksidan role sahipken, yüksek derişimlerde ise toksik olduğu belirtilmiştir. Selenyum antioksidan savunmayla ilgili enzimlerde gerekli bir kofaktördür (30).

Kadmiyumun oksidatif stresi indüklediği, buna bağlı olarak GSPx ve CAT aktivitesini eş zamanlı düşürdüğü, metalloproteinler ve MDA'yı ise artırdığı tespit edilmiştir. Kadmiyumdan sonra mutasyonel değişiklikler artar ve buna bağlı olarak antioksidan enzimler olan GSPx ve CAT sentezi azalır (31).

Yaptığımız biyokimyasal analizler ve ortaya çıkan bulgular neticesinde kadmiyum verdiğimiz hayvanlarda oksidatif stress faktörlerinin artmasına bağlı olarak antioksidan enzimler olan GSPx ve CAT'ın sentezinin arttığını gördük. Bu artışın oluşan lipid peroksidatif hasarı kompanse edebilmek için antioksidan enzimlerin sentezinin artmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Kadmiyumun oluşturduğu bu toksik etkiden dokularımızı korumak için Melatonin ve

selenyum verdik. Melatoninin kadmiyumun oluşturduğu toksik etkileri korumada yeterli etkiyi göstermezken selenyum verdiğimiz ratlarda GSPx ve CAT enzim seviyelerinin düştüğünü biyokimyasal analizler sonucu tespit ettik. Buradan yola çıkarak kadmiyuma bağlı dişi genital sistem hasarında selenyumun koruyucu etkisinin daha fazla olduğunu düşünmekteyiz.

Çolakoğlu ve ark.'ının (2011) yaptığı bir çalışmada, normal şartlarda organizmada sentezlenen ve ağır metalleri bağlayıp detoksifikasyonunda önemli bir göreve sahip olan metalotiyoneinin ekzojen olarak uygulanmasının herhangi bir koruyucu ya da tedavi edici etkisinin olmadığı sonucuna varmışlardır. Bunun sebebinin ise dışarıdan verilen MT'nin dozunun yetersiz olduğunu veya in vivo olarak organizmanın sentezlediği MT'nin sentetik olarak uygulanandan daha güçlü bir terapötik etkiye sahip olduğu fikrini ortaya koymuşlardır (32).

İmmünohistokimyasal boyamalar neticesinde Cd verilen ratların ovaryum, tuba uterina ve uterus dokularında MT-3 birikiminin yoğun olduğunu gördük. Koruma amaçlı verdiğimiz antioksidan ajanlarımızdan Melatoninin herhangi bir etkisini görmezken, selenyum verdiğimiz gruplarda MT-3 birikiminin anlamlı bir şekilde azaldığını gözlemledik. Cd+Mel+se verdiğimiz grupta da dokularda MT-3 birikiminin azaldığını saptadık. Ancak bu azalma cd+se verilen gruplarda daha fazlaydı.

Jia ve arkadaşları, ovaryum foliküllerinin granuloza hücrelerinde kadmiyumun hücre içi hasarı indüklediğini ve buna bağlı olarak DNA fragmentasyonuna neden olduğunu ve bu olayın hücreyi ölüme götürdüğünü bulmuşlardır (33). Biz de kadmiyum verdiğimiz sıçanlarda yaptığımız histopatolojik incelemeler sonucunda ovaryum dokusundaki foliküllerde dejenerasyon ve immünohistokimyasal incelemelerde de granuloza hücrelerinde hasar olduğunu tespit ettik.

Massanyi ve arkadaşları (1995), uzun süreli kadmiyuma maruz kalan over granuloza hücrelerinde morfolojik değişiklikler, sitoplazmalarında vakuoller, nadir olarak bozulmadan kalan golgi kompleksi ve sayısı artmış lizozomlar tespit etmişler. Bu veriler ışığında da granuloza hücrelerinin steroid sentezini etkilediğini saptamışlardır. Kadmiyumdan en fazla etkilenen dişi genital organın ovaryum daha sonrada uterus olduğunu bildirilmiştir. Kadmiyumun uterustaki mikrosirküler kan akımını bozduğu tespit edilmiştir. Kadmiyum maruziyetinde ovaryumun granuloza hücrelerinin ve uterusun endometriyum tabakasının dişi genital sistem organlarında en fazla etkilenen bölgeler olduğunu belirtmişlerdir (9,10).

Genç hamsterlara yüksek doz kadmiyum uygulamasından sonra uterus kanamalarına neden olduğu gösterilmiştir. Ratlarda da doza ve yaşa bağlı olarak kadmiyumun toksitesinin ovaryum, uterus ve servikste benzer toksik etkiler gösterdiği bulunmuştur (34).

Sigara içen dişi bireylerin in vitro fertilizasyonunda foliküler sıvılarında kadmiyum oranının sigara içmeyenlere oranla daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Tekrarlayan düşük ve miyomlarda dışılerdeki idrar analizleri sonucu kadmiyum miktarının artmış olduğunu bulmuşlardır (34).

Çalışmamızda histokimyasal incelemeler neticesinde kadmiyum grubundaki ratların ovaryum dokularında hemorajik alanlar, bağ dokusu artışı, foliküler dejenerasyon ve mononükleer hücre infiltrasyonları gibi yapısal değişiklikler olduğunu gördük. Uterus dokusunda ise epitelde dejenerasyon, endometriyum tabakasında dilate alanlar ve endometriyal bezlerde dejenerasyon bulguları elde edildi. Yine kadmiyum verdiğimiz ratların tuba uterina epitelinde dejenerasyon ve genel olarak bir hasar meydana getirdiğini gözlemledik. Histokimyasal ve immünohistokimyasal bulgularımız da biyokimyasal ve DNA fragmentasyon bulgularımızı destekler nitelikteydi.

Ovaryumda yaşla birlikte kadmiyum birikimi artar ve bu durum ovulasyonun ilerlemesinde hataya neden olmaktadır. Başka bir etkisinin de ovulasyonun hiç olmaması, tuba uterininin silyalarının oositi tutamamasına veya iletememesine, oosit-kumulus ooforus kompleksinde ve bu kompleksten adezyon moleküllerinin ekspresyonunda defektlere neden olmaktadır. Oksidatif stress ve hücreler arası mekanizmada sorunlar ortaya çıkarmıştır. Foliküler arterlerin endoteline ve overin interstisyel stromasına hasar verir Kumulus hücrelerinin genişlemesinin baskılanması, oositlerin metafaz II'ye ulaşmasında azalma, oositlerin fertilizasyonunda azalma ve oosit dejenerasyonunda artış olmuştur (35).

Yapılan son çalışmalarda kadmiyum ve diğer toksik metallerin, kaderinlerin Ca<sup>+2</sup> tutunma bandlarında defektler meydana getirdiği bulunmuştur. Kadmiyum için hedef bölge kaderinlerin sinyal yollarından bir veya birden fazlasını bozarak etki ettiği düşünülmektedir. Kadmiyum ATP ve glutatyon seviyelerini değiştirerek E- cadherinlerin fonksiyonlarının bozulmasına neden olmaktadır. Bu durum özellikle kaderin/β katenin (Ca<sup>+2</sup> bandları) bozulmasına neden olarak gelişmektedir. Kadmiyumun kaderin/β katenin bağlantısını bozmasıyla kanser oluşumları meydana gelmektedir (36).

Selenyumun ise hücre ve dokuları kadmiyumun zararlı

etkisinden kurtardığı ya da koruduğu bildirilmiştir (34).

Kadmiyumun NCAM'ın hücre dışı domainleriyle etkileşime geçerek fonksiyonunu bozduğu ve hücre dışı bağlantılarına hasar verdiğini göstermişlerdir (36).

Yaptığımız immünohistokimyasal boyamalar neticesinde kadmiyum verdiğimiz ratların granuloza hücrelerinde, tuba uterine epitelinde ve uterus epitelinde E-cadherin sentezinin arttığını gördük. Bu durum kadmiyumun  $Ca^{+2}$  bağımlı adezyon molekülü E-cadherinin fonksiyonunu bozduğunu göstermektedir. Aynı şekilde diğer bir adezyon molekülümüz NCAM'ın sentezinin özellikle uterusunda oldukça arttığını tespit ettik. Kadmiyumun adezyon molekülleri üstündeki bu zararlı etkisinden korumak için verdiğimiz antioksidan ajanlardan Melatonin herhangi bir koruyucu etki göstermedi. Ancak Cd + selenyum, Cd + selenyum + Melatonin beraber verdiğimiz gruplarda E-cadherin ve NCAM sentez düzeylerinin azaldığını tespit ettik. Bu azalma Cd+selenyum grubunda daha fazla idi.

Kadmiyumun zararlı etkilerinden koruma amaçlı verdiğimiz antioksidan ajanımız Melatonininden istediğimiz sonucu alamamızın dişi ratlardaki hormonal değişimlerin değişkenliğine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Hormonal etkileşimler oldukça hassas dengeler içinde devam eder. Bu nedenle çalışmamızda uzun süreli koruma amaçlı Melatonin kullanımı dokularımızı korumaktan ziyade hasar oluşturmaya başladığını gözlemledik. Buradan yola çıkarak kullanılan antioksidanların koruyucu etki göstermesinin doza, kullanılan süreye ve hormonal etkileşime (özellikler dışılarda) bağlı olarak değiştiğini söyleyebiliriz.

Teşekkür

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (SDÜ-BAP, Proje No: 4310-D1-15).

## Kaynaklar

1. Ceylan S, Sanlı Y, 1980. Çevre ve Besin Kirlenmesi. Gıda Bil. Teknol. Derg, 3 (1-2), 76-92.
2. Prozialeck W.C, Edwards, J.R., Woods, J.M., 2006. The Vascular Endothelium as a Target of Cadmium Toxicity. Life Sci 79 (16), 1493-1506.
3. Baş L, Demet Ö. 1992. Çevresel Toksikoloji Yönünden Bazı Ağır Metaller. Ekoloji, 5; 42-46.
4. Aydoğdu, N., Kanter, M., Erbas, H., Kaymak, K., 2007. Kadmiyuma Bağlı Karaciğer Hasarında Taurin, Melatonin ve Asetilsisteinin Nitrik Oksit, Lipit Peroksidasyonu ve Bazı Antioksidanlar Üzerindeki Etkileri. Erciyes Tıp Dergisi

(Erciyes Medical Journal), 29 (2), 089-096.

5. Kolluru GK, Tamilarasan KP, Priya SG, Durgha NP, Chatterjee S. 2006. Cadmium induced endothelial dysfunction: Consequence of defective migratory pattern of endothelial cells in association with poor nitric oxide availability under cadmium challenge. Cell Biol Int. 30(5):427-438.
6. Wätjen W, Cox M, Biagioli M, Beyersmann D. 2002. Cadmium-induced apoptosis in C6 glioma cells: Mediation by caspase 9 activation. Biometals. 15:15-25.
7. Joseph P. 2009. Mechanisms of cadmium carcinogenesis. Toxicol Appl Pharmacol. 238: 272-279.
8. Siu ER, Mruk DD, Porto CS, Cheng CY. 2009. Cadmium-induced testicular injury. Toxicol Appl Pharmacol. 238: 240-249.
9. Massanyi P, Toman R, Najmık F. 1995. Concentrations of Cadmium in Ovary, Oviductus, Uterus, Testis and Tunica Albuginea of Testis in Cattle. J Environ Sci Health. 30: 1685-1692.
10. Massanyi P, Uhrin V, Toman R., Pivko J, Luka N, Forgacs ZS, Somosy Z, Fabi M, Danko J. 1995. Ultrastructural Changes of Ovaries in Rabbits Following Cadmium Administration. Acta Vet. Brno. 74: 29-35.
11. Paksy K, Rajczy K, Forgács Z, Lázár P, Bernard A, Gáti I, Kaáli GS. 1997. Effect of cadmium on morphology and steroidogenesis of cultured human ovarian granulosa cells. J Appl Toxicol. 17(5): 321-327.
12. Malik AB, Lo SK, Vascular endothelial adhesion molecules and tissue inflammation Pharmacol Rev 1996; 48: 213-29.
13. Jung U, Ley K, Mice lacking two or all three selectins demonstrate overlapping and distinct functions for each selectin. J Immunol 1999; 162: 6755-62.
14. Cabadak H. Hücre Siklusu ve Kanser. ADÜ Tıp Fak Der 2008; 9 (3): 51-61.
15. Miller L.L, Wang F, Palace V.P, and Hontela A. 2007. "Effects of Acute and Subchronic Exposure to Waterborne Selenite on the Physiological Stress Response and Oxidative Stress Indicators in Juvenile Rainbow trout", Aquatic Toxicology, 83, 263-271.
16. Fox, M. J., 1992. Selenium: Nutritional Implications and Prospects for Therapeutic Medicine. Meth Find Exp Clin Pharmacol, 14 (4), 275- 287.
17. Simonoff, M., Sergeant, C., Garnier, N., Moretto, P., Llabador, Y., Smonoff, G., Conri, C., 1992. Antioxidant Status (Selenium, Vitamins A and E) and Aging. Exs, 62, 368-97.
18. Çetin, E. 2005. "Melatonin ve Bağışıklık Sistemi", Erciyes Üniv Vet Fak Derg, 2(2), 119-123.
19. Erdem, M, Bostan, B, Güneş, T, Özkan, F, Şen, C, Özyurt, H, Köseoğlu, D.R, Erdoğan, H. 2010. "Protective effects of Melatonin on ischemia-reperfusion injury of



- skeletal muscle”, *Eklemler Hastalıkları ve Cerrahisi*, 21(3), 166-171.
20. Stajn A, Zikic R.V, Ognjanovic B, Saicic Z.S, Pavlovic S.Z, Kostic M.M, Petrovic V.M. Effect of Cadmium and Selenium on the Antioxidant Defense System in Rat Kidneys. *Comp. Biochem. Physiol.* 1997 Vol. 117C, No. 2, pp. 167–172.
21. Moğulkoç R, Kasım Baltacı A. 2002. Hipertiroidi oluşturulan ratlarda intraperitoneal Melatonin uygulamasının tiroid hormonları ve testosteron salınmasına etkisi. *Genel Tıp Derg.* 12(4):129-132.
22. Drapper HH, Hadley M. 1990. Melondialdehyde Determination as Index of Lipid Peroxidation. *Methods Enzymol.* 186: 421-431.
23. Aebi H. 1974. Catalase In: Bergmeyer U, ed. *Methods of enzymatic analysis*. New York and London Academic Press. pp.673-677.
24. Tapiero, H., Townsend, D.M, Tew, K.D., 2003. The Antioxidant Role of Selenium and Seleno-Compound. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 57, 134-144.
25. Refaiy A, Muhammad E, ElGanainy E. 2011. Semiquantitative Smoothelin Expression in Detection of Muscle Invasion in Transurethral Resection and Cystectomy Specimen in Cases of Urinary Bladder Carcinoma. *African Journal of Urology*, Vol. 17, No. 1, 6-10.
26. Boğa A. 2007. Ağır Metallerin Özellikleri ve Etki Yolları. 16:218.
27. Olszowski T, Barana-Bosiacka I, Gutowska I, Chlubek D. 2012. Pro-inflammatory properties of cadmium. *Acta ABP Biochimica Polonica* Vol. 59, No 4. 475-482.
28. Siu R, Erica, Mruk D, Dolores, Porto S, Catarina, Cheng C, Yan. 2009. Cadmium-induced testicular injury. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 238; 240-249.
29. Tran D, Moody A.J, Fisher A.S., Foulkes M.E., and Jhs, A.N. 2007. Protective Effects of Selenium on Mercury-Induced DNA Damage in Mussel Haemocytes. *Aquatic Toxicology*. 84: 11-18.
30. Douillet C, Bost M, Accominotti M, Borson-Chazot F, Ciavatti M. 1998. Effects of selenium and vitamin E supplements on tissue lipids, peroxides, and fatty acid distribution in experimental diabetes. *Lipids*. 33(4): 393-399.
31. Erdem, M, Bostan, B, Güneş, T, Özkan, F, Şen, C, Özyurt, H, Köseoğlu, D.R, Erdoğan, H. 2010. “Protective effects of Melatonin on ischemia-reperfusion injury of skeletal muscle”, *Eklemler Hastalıkları ve Cerrahisi*, 21(3), 166-171.
32. Çolakoğlu N, Kükner A, Ozan E, Kara H, Koyutürk L, Kuloğlu T. 2011. Sıçan Testis Dokusunda Kadmiyum Klorür’ün Oluşturduğu Yapısal Değişiklikler ve Bu Değişiklikler Üzerine Metallothionein’in Etkileri: Elektron Mikroskopik Çalışma. *F.Ü. Sağ. Bil. Tıp Derg.* 25(1): 05-09.
33. Jia Y, Lin J, Mi y, Zhang C. 2011. Quercetin attenuates cadmium-induced oxidative damage and apoptosis in granulosa cells from chicken ovarian follicles. *Reproductive Toxicology*, 31 477-485.
34. Ekinçioğlu Z, Demir G, Güneş Dağ D, Pekmez H, Acer N, Özeran M. Reşat. 2008. Sigara Dumanının Uterusa Etkileri: Histopatolojik Bir Çalışma. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 17 (2) 69-76.
35. Thompson J, Bannigan J. 2008. Cadmium: Toxic effects on the reproductive system and embryo. *Reproductive Toxicology* 25, 304-315.
36. Goyer, R.A, Clarkson, W.T., 2001. *Toxic Effects of Metals*. Edited by: Klaassen, C.D. Casarett and Doull’s Toxicology, The Basic Science of Poisons, 6th ed, McGraw-Hill, USA, 811–827.

## İlginç bir vaka : Boyalı parmak

A strange case : The dyed finger

- \* Recep Öztürk
- \* Şefik Murat Arıkan
- \* Mehmet Akif Şimşek
- \*\* Ömer Faruk Ateş
- \* Ethem Toptaş
- \* Galip Beltir

\* Dr. Abdurrahman Yurtaslan  
Ankara Onkoloji Eğitim Ve  
Araştırma Hastanesi,  
Ortopedi ve Travmatoloji  
Kliniği Ankara

\*\* Ankara Atatürk Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Radyoloji Kliniği, Ankara

### Öz

Elin yüksek basınçlı enjeksiyon yaralanmaları, çok tehlikeli yaralanmalardır. Bu yazıda, sağ el 2. parmağı içerisine su bazlı boya madde birikimi nedeniyle şiddetli ağrı, zonklama, ciltte gerginlik ve fonksiyon kaybı şikayetleriyle başvuran bir hasta sunulmaktadır. Postoperatif altı aylık takibinde herhangi bir komplikasyon görülmedi.

**Anahtar Kelimeler:** Enjeksiyon yaralanması, acil, ekstremitte

### Abstract

High pressure injection injuries are very dangerous type of injuries. In tis paper, we present a patient who admitted with complaints of severe pain, throbbing, tension and functional deficit at the 2nd finger of the right hand due to water based dye accumulation into it. The patient's symptoms improved after the surgical decompression under local anesthesia in the emergency room.

No complications were observed during 6 months postoperative follow-up.

**Keywords:** Injection injury, emergency, extremity

### Giriş

Elin yüksek basınçlı enjeksiyon yaralanmaları yabancı bir maddenin kaza ile enjeksiyonu ile oluşur (1). Bu yaralanmalar nadir olup, doku yaralanmalarının derecesi genellikle hafife alınmaktadır(2). Etkilenen ekstremitede sadece küçük bir giriş deliği bulunduğundan ciddiyeti tahmin etmek güçtür (3). Erken dekompresyon ve debridman prognozu olumlu etkiler. Bu tür yaralanmaya sahip hastalar dikkatlice değerlendirilmeli ve hızlı bir şekilde tedavi edilmelidirler. (1)

Bu yazıda, boya tabancası ile boya maddesinin cilt altında biriktiği ilginç ve nadir bir vaka sunulmaktadır.

Adress for correspondence: Dr. Recep Öztürk, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No: 56 Yenimahalle /Ankara- Türkiye e-mail:ozturk\_recep@windowslive.com

### Olgu

26 yaşında erkek hasta acil servisimize, sağ el (hastanın nondominant eli) 2. parmağı distalinde ağrı ve zonklama ile başvurdu. Öyküsünde, yaklaşık iki saat önce, boyacı dükkanında boya tabancasını incelerken, boya tabancası ucuna sağ el 2. parmak distal falanksı volarini dayamış ve dikkatsizlik sonucu tetiğe basmış ve parmak distali

#### Yazışma Adresi:

Asistan Dr.Recep Öztürk  
Mehmet Akif Ersoy Mah. 5. Cad.  
Demetevler / Yenimahalle  
ANKARA

cilt altına su bazlı boya dolmuş olduğu öğrenildi.

Özgeçmişinde herhangi bir hastalığı olmadığı ve herhangi bir ilaç kullanmadığı belirlendi.

Fizik muayenede, sağ el 2. parmak distal falanks seviyesinde, şişlik, palpasyonda sertlik ve şiddetli ağrı mevcuttu. Distal falanks volar yüzeyde, orta hattın lateralinde ve tırnağa yakın lokalizasyonda yaklaşık 2x2mm lik giriş deliği görüldü. (Şekil 1a ve 1b).

Hastanın anteroposterior ve yan direk grafisinde sağ el 2. parmak distal falanks ve orta falanks distali komşuluğunda, medialde ve ağırlıklı olarak volar yüzde, ciltaltı yumuşak doku içerisinde ağsı görünümde ince tübüler opasiteler ile 2. distal falanks komşuluğunda ciltte fokal düzensizlik görüldü

(Şekil 1c ve 1d.) Ek radyolojik tetkike gerek duyulmadı.

Hastaya 1g sefazolin sodyum iv ve tetanoz aşısı yapıldı. Lokal anestezi (prilokain) yapılarak, boya giriş deliği üzerinden longitudinal insizyon yapıldı ve parmak dekomprese edildi. Parmak içi dokulara boya partiküllerinin yapışık olduğu görüldü (Şekil 2). Digital damar ve sinirler ve fleksör digitorum profundus tendonu distal yapışma yeri korunarak, dokular mümkün olduğunca temizlendi (Şekil 3). Daha sonra postoperatif 2 yönlü grafi çekildi. Grafilerde ciltaltı dokudaki tübüler opasilerde belirgin azalma olduğu gözlemlendi(Şekil 4a ve 4b).

İşlem sonrası elevasyon ve soğuk uygulama yapıldı. Lokal anestezi etkisinin sonlanması sonrası muayenede zonklama ve ağrının geçtiği görüldü. İrritan maddenin bilinmesi, 1 doz



**Şekil 1 a,b :**  
Boya tabancasına maruziyet sonrası, ekstremitenin başvuru anındaki görünümü



**Şekil 1 c,d :**  
Ekstremitenin başvuru anındaki ön arka ve yan direk grafileri



**Şekil 2 :**  
Cilt insizyonu sonrası görünüm



**Şekil 3 :**  
Debridman sonrası görünüm



**Şekil 4 a,b :**  
Debridman sonrası ekstremitenin ön arka ve yan grafileri

antibiyotiğin ilk 24 saat içinde yapılmış olması ve mümkün olan en erken sürede bol yıkama ve debridman yapılmış olması nedeniyle ilave antibiyotik tedavi reçete edilmedi. Hasta oral analjezik reçete edilerek taburcu edildi.

Postoperatif 20. gün poliklinik değerlendirilmesinde, yaranın tamamen iyileştiği görüldü ve dikişleri alındı. Pasif ve aktif eklem hareket açıklığı egzersizleri öğretildi. 6. ay poliklinik değerlendirilmesinde, ağrı ya da ek semptom olmadığı, eklem hareketlerinin tamamen açık olduğu görüldü.

## Tartışma

Elin yüksek basınçlı enjeksiyon yaralanmaları nadirdir(1). Sıklıkla 21-59 yaş arası erkeklerde, nondominant elde ve indeks parmakta görülür(4,5). Bizim vakamızda da, literatürle uyumlu olarak 26 yaşında erkek hastada nondominant el indeks parmak lezyonu mevcuttu.

En sık enjekte edilen maddeler yağ, boya ve tiner olmakla birlikte literatürde onlarca farklı madde enjeksiyon yaralanmaları bildirilmiştir (5). Bizim vakamız da boya enjeksiyonu yaralanması idi.

Enjeksiyon yaralanmalarında, etkilenen ekstremitede sadece küçük bir giriş deliği bulunduğundan ciddiyeti tahmin etmek güçtür, bu yüzden hafif bir lezyon görünümü oluşturabilir, ancak ciddi dolaşım bozukluğa ve sekonder enfeksiyon gibi ağır tablolar oluşturabilir(6). Bu nedenle, iritan maddenin tipine, miktarına ve lokalizasyonuna göre, antibiyoterapi uygulanabilir (7). Enjekte edilen maddenin türüne bağlı olarak, o

lokalizasyonda birkaç saat içinde şişlik ve ağrı görülebilir. Bizim vakamızda da, hastanın başvuru şikayetleri etkilenen bölgede şişlik ve ağrı idi.

Enjekte edilen iritan madde, fasial planlar boyunca proksimale ilerleyerek, vasküler kompresyon ve fokal nekroza neden olabilir(8). En önemli prognostik faktörler, yaralanma ile cerrahi müdahale arası süre ve iritan maddenin türüdür. Boya ve tiner en toksik ajanlar olarak bildirilmiştir. (5). Hastaya ait faktörler ve yabancı cisimlerin farklı tiplerinin karakteristikleri, yabancı cisim çıkarımının aciliyeti ve gerekliliğini belirlemede önemlidir. Daha açık bir ifade ile, vücuda giren tüm yabancı cisimlerin çıkarılması gerekmez (9). Ancak elin yüksek basınç yaralanmaları cerrahi bir acildir ve hastayı gözlem odasında takibe almak, katastrofik sonuçlara yol açabilir (5) Bizim olgumuzda boya enjeksiyonu gibi ciddi bir yaralanma olmasına rağmen, yapılan erken cerrahi müdahale ile iyi bir prognoz elde edilmiştir. Bu açıdan, cerrahi müdahalenin erken dönemde yapılmasının prognozu olumlu etkilediğini söyleyebiliriz.

Elde yüksek basınçlı enjeksiyon yaralanması olan bütün hastalarda, dikkatli bir fizik muayene sonrası, mutlaka iki yönlü direk grafileri içeren radyolojik değerlendirme yapılmalı ve lezyonun yaygınlığı belirlenmelidir (10). Bizim çalışmamızda, preoperatif iki yönlü direk grafi lezyonun yaygınlığını değerlendirmede yeterli olmuş, ek radyolojik tetkik istenmemiştir.

İhmal edilen bir iritan madde/yabancı cisim varlığı; enfeksiyon haricinde ağrı, fonksiyon kaybı, eklem hasarı, tenosinovit, tendon rüptürü ve osteomyeliti de içeren komplikasyonlara yol açabilir (11). Bizim çalışmamızda akut dönemde gerekli operasyon uygulandığı için, bu komplikasyonların hiçbirine rastlanmadı.

Subkutan dokudan yabancı cisimlerin çıkarımı, eksik planlama yapıldığında, zaman alıcı ve sinir bozucu olabilir. Yabancı cisimlerin başarılı çıkarımı; öykünün iyi alınması ve dikkatli bir fizik muayene, uygun görüntüleme, yeterli ışık, anestezi, exposure, hemostaz, hasta kooperasyonu, çıkarma teşebbüsü için kesintisiz süre, uygun yara bakımı ve postoperatif iyi takip gerektirir (9).

Bizim olgumuzda, preoperatif dönemde iyi bir planlama yapılmıştır. Önce öykü ve fizik muayene, daha sonra radyopak yabancı cisim için iki yönlü direk grafi değerlendirilmiş, daha sonra acil servis cerrahi müdahale odasında, lokal anestezi altında, portable cerrahi masa ışığı kullanılarak dekompresyon ve debridman yapılmış, hastanın postoperatif takibi yapılmış ve hastanın takibinde herhangi bir komplikasyon görülmemiştir.

## Sonuç

Elin yüksek basınçlı enjeksiyon yaralanmaları, başvuru anında önemsiz gibi bir tablo sergileyen, ancak ciddi komplikasyonlara yol açabilen vakalardır. Uygun olan yaklaşım, olguların ilk aşamada bekletilmeden dikkatlice değerlendirilmesi, mümkün olan en erken sürede cerrahi müdahalenin yapılması ve sonrasında uygun takiptir.

## Kaynaklar

- 1- Rees CE. Penetration of tissue by fuel oil under high pressure from diesel engine. JAMA 1937; 109: 866-7.
- 2- Rappold G, Rosenmayr E. High-pressure injection injuries of the hand. Pathogenesis, problems and therapy. Handchir Mikrochir Plast Chir. 2001; 33: 332-41.
- 3- Verhoeven N, Hierner R. High-pressure injection injury of the hand: an often underestimated trauma: case report with study of the literature. Strategies Trauma Limb Reconstr. 2008; 3: 27-33
- 4- Efeoğlu M, Eroğlu SE, Ömercikoğlu S, Akoğlu H, Onur Ö, Denizbaşı A. High-Pressure Liquid Crystal Injection Injury of the Hand: Case Report. JAEMCR 2014; 5: 158-60.
- 5- Ertaş NM, Gündeşlioğlu Ö, Çelebioğlu S. Elin Yüksek Basınçlı Enjeksiyon Yaralanmaları. T Klin Tıp Bilimleri. 2001;21:329-331.
- 6- Hart RG, Smith GD, Haq A. Prevention of high-pressure injection injuries to the hand. Am J Emerg Med. 2006; 24: 73-6.
- 7- Sirio CA, Smith JS Jr, Graham WP. High-pressure injection injuries of the hand. A review. Am Surg 1989; 55: 714-8.
- 8- O'Sullivan ST, O'Donoghue JM, O'Connor TPF. Occupational highpressure injection injury of the hand. Dermatology 1997; 194:311.
- 9- Reichman E.F. Reichman, Eric F. "Chapter 97. Subcutaneous Foreign Body Identification and Removal." Emergency Medicine Procedures, 2e. Reichman EF
- 10- Ozturk R. Kemik ve Yumuşak doku Tümörleri. Atay T, editör. Ortopedi ve Spor Yaralanmaları Asistan Kitabı (1. Baskı). Ankara Derman Tıbbi Yayıncılık; 2015 :635-704.
- 11- Lammers RL: Soft tissue foreign bodies. Ann Emerg Med 1988;17(12):1336-1347

# Bilateral Distal Tibia Metafiz Stres Kırığı

## Bilateral Distal Tibia Metaphyseal Stress Fracture

\* Meriç ÜNAL

\*\* Sabriye ERCAN

\* Süleyman Demirel  
Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Spor  
Hekimliği AD, Isparta.

\*\* Dr. Ersin Arslan  
Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Gaziantep.

### Öz

Rekreasyonel sportif faaliyetlerin artışı ile birlikte spora bağlı yaralanmaların sıklığı artmaktadır. Stres kırıkları, sıklıkla proximal tibia metafizinde tek taraflı olarak görülmektedir. Bilateral ya da distal tibia metafizinde görülmesi beklenmedik durumlardandır. Tanıda klinik şüphenin önemi büyüktür. Bu olgu sunumunda, rekreasyonel sportif faaliyet sonucu bilateral distal tibia metafizinde stres kırığı gelişen bir olgu ve tedavi yaklaşımımız paylaşılmaktadır. Olgu, nadir görülen bir lokalizasyonda ve bilateral olması nedeni ile bu tür durumlarda her zaman stres kırığı ihtimali akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Stres kırığı, Aşırı kullanım yaralanması, Tibia

### Abstract

The frequency of sport related injuries increases with the increase of recreational sport activities. Stress fracture is often seen unilaterally at proximal metaphysis of tibia. Distal metaphysis of tibia or bilateral presentation are both rarely seen. Clinical suspect is very important for diagnosis. In this case report, we present a case of stress fracture at the distal metaphyseal of tibia bilaterally after recreational sports activity and our treatment approach was discussed. This case was presented bilaterally and at a very rare location, stress fracture possibility should always be on our minds.

**Keywords:** Stress fracture, Overuse injury, Tibia

### Giriş

Alt ekstremitte aşırı kullanım yaralanmaları, profesyonel sporcuların, askerlerin ve rekreasyonel olarak spora katılım gösteren aktif popülasyonun sık karşılaştığı sorunlardandır (1). Bu yaralanma grubu başlığı altında değerlendirilen stres kırıkları % 1,5-31 oranında karşımıza çıkmaktadır (2).

Stres kırıkları, ya sağlam kemik dokusuna mekanik birikici yüklenmelerin ardından kemik yıkımının kemik yapımını ve onarımını aşması sonucu ya da defektif kemik yapısına uygulanan normal stresler sonucu meydana gelmektedir (1,3,4). Stres kırığının etiyolojisinde kas iskelet sistemi bozuklukları, biyomekanik deformiteler, fiziksel fitness düzeyi, uyku,

#### Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Meriç ÜNAL  
Süleyman Demirel  
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Spor Hekimliği Anabilim Dalı  
ISPARTA



cinsiyet, beslenme, sigara ve alkol gibi alışkanlıklarla genetik özellikler rol oynamaktadır. Bunların dışında antrenman programında ve sıklığında değişiklik, uygunsuz ekipman, uygunsuz antrenman alanı kullanımı gibi ekstresek riskler de vardır. (5)

Stres kırıklarının en sık görüldüğü yerler; metatarslar, kalkaneus, proksimal ve distal tibia'dır (1,3,4). Stres kırığı, %95 oranında alt ekstremitelerde görülür ve en sık proksimal tibia'da oluşur(2). Olguların %16'sının bilateral olduğu bildirilmektedir (5).

Bilateral alt ekstremitelerde ve distal tibia metafizer bölgede görülen stres kırıkları, literatürde olgu sunumu olacak kadar az rastlandığı için bu yazıda, rekreasyonel düzeyde spora(koşu, step aerobik) katılım sonucu bilateral tibia distal metafizinde stres kırığı gelişen bir olgumuz ve tedavi yaklaşımımız paylaşılacaktır.

## Olgu

36 yaşında kadın hasta, 2 ay önce spor(koşu, step aerobik) yaparken başlayan ve son 1 ayda şiddetlenen bilateral ayak bileği ağrısı yakınması ile hastanemizin Spor Hekimliği polikliniğine başvurdu. Hasta 6 ay önce haftada 4 gün, günde 1 saat sert zeminde yürüyüş ve step aerobik yapmaya başladığını, bilateral ayak bileği çevresindeki ağrılarının 2 ay önce başladığını ve son 1 ayda yürüyüş şiddetini arttırdıktan sonra ağrının daha da artış gösterdiğini ifade etti. Hasta, istirahata rağmen ağrıda azalma olmaması üzerine hastaneye başvurmuştu. Hastanın öz ve soygeçmişinde herhangi bir hastalık öyküsüne rastlanmadı.

Yapılan fizik muayenede ayak bileği çevresinde eriteme ve efüzyona rastlanmadı. Her iki ayak bileğinde, sağ ayak 1. metatarsfalangeal ekleme ve fleksör hallucis longus tendonu üzerinde palpasyon ile ağrı ve hassasiyet vardı. Tibianın proksimalinde perküsyon uygulandığında (uzak nokta perküsyonu) hastanın tibia distalindeki ağrısı provake edilebiliyordu.

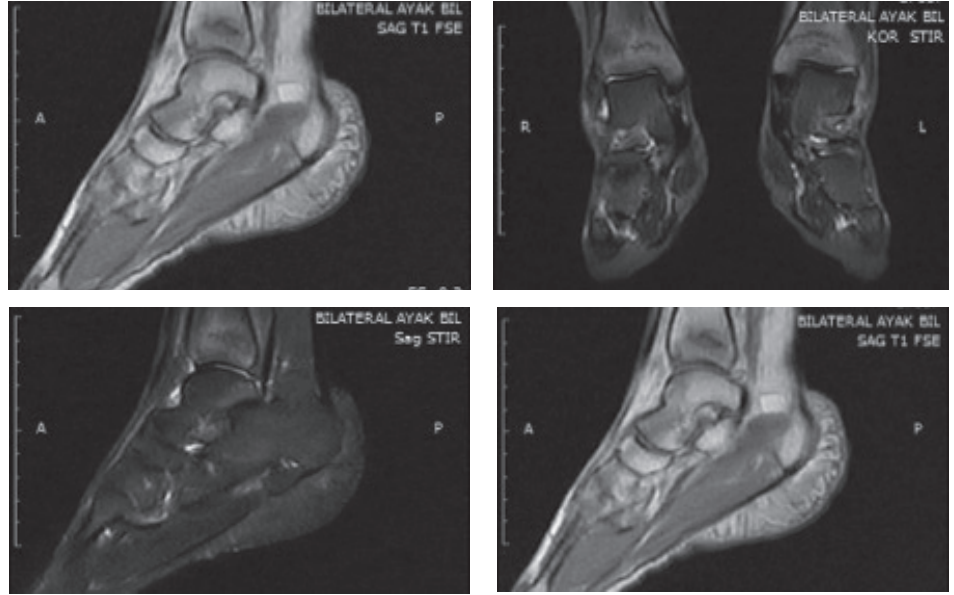
Hastanın sert zeminde egzersiz yapma sonrası başlayan, istirahat halinde geçmeyen ağrı olması, muayenede uzak nokta perküsyonu ile ağrının provake edilebilmesi üzerine stres kırığı ön tanısı ile direkt radyografik görüntüleme istendi (Resim 1). Direkt radyografik görüntüler normal olarak değerlendirildi. Stres kırığı açısından klinik kuşkunun yüksek olması sebebi ile hastanın ayak bileği bölgesine bilateral magnetik rezonans görüntüleme yöntemi uygulandı. Magnetik rezonans görüntüleme ile bilateral tibianın distal metafizer kesiminde horizontal planda, tüm sekanslarda hipointens hat çevresinde, T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ve STIR sekanslarında hiperintens sinyal karakterinde kemik iliği ödemi barındıran stres kırığı saptandı (Resim 2).

Hastaya, 3 hafta süreyle bilateral kısa bacak ateli uygulanarak tam istirahat verildi. Bilateral aksiller koltuk değneği kullanması önerildi. Ağrı kesici olarak 1 gr/gün parasetamol tercih edildi. 3. haftanın sonunda atelin çıkarılması ile birlikte bir hafta kısmi yük verme ile başlanıp kademeli olarak üç haftanın sonunda tam yüke geçilerek mobilizasyon sağlandı. Denge, koordinasyon, proprioseptif eğitim, bilateral ayak-ayak bileği kaslarına ve özellikle triseps



**Resim 1:**  
Bilateral ayak bileği radyografik görüntüleme

**Resim 2:**  
Magnetik rezonans  
görüntüleme bulguları



surae kas grubuna yönelik esneklik ve izometrik-izotonik kuvvet egzersizleri 10 tekrarlı 3 set şeklinde uygulandı. Hasta, aktivite modifikasyonu konusunda bilgilendirildi ve 8.haftanın sonunda günlük hayatına tam olarak geri dönebildi.

## Tartışma

Koşu gibi egzersizlerinin popüler hale gelmesi ile birlikte düşük fiziksel aktivite seviyesinde olsa dahi spora bağlı yaralanmalar artış göstermektedir. İstatistikler, spor yaralanmalarının %6'sında medikal bakıma ihtiyaç duyulduğunu ortaya koymaktadır (6,7). Koşucuların yaşadığı ciddi kas iskelet sistemi yaralanmalarının başında % 6-20 ile stres kırıkları gelmektedir (7). Bu durum osteoklastik aktivitenin osteoblastik aktiviteyi aşması sonucu gelişmektedir (8). Antrenman tipi, kemik sağlığı, biyomekanik faktörler, antrenman yapılan yüzeyin özelliği ve ayakkabı seçimi, beslenme alışkanlıkları, kadın cinsiyet, menarş yaşı, menstrüel siklus düzeni, sigara, ilaç kullanımı, madde bağımlılığı ve özgeçmişte stres fraktürü öyküsü olması stres fraktürlerinin oluşumu için predispozan faktörlerdendir (9-11).

Stres kırığı olan hastanın, lokalize ve net olarak tanımlayabildiği ağrı yakınması bulunmaktadır. Uzak nokta perküsyonu ile lokalize alandaki ağrı, hekim tarafından tetiklenebilmektedir (8). Görüntüleme yöntemleri içinde ilk tercih edilmesi gereken tetkik radyografik görüntüleme olmalıdır(8). Görüntüde, fraktür hattı, kortikal düzensizlik ve periostal yeni kemik formasyonu bulunabilmektedir(8). Fakat erken evredeki stres fraktürlerinin radyografik bulgu vermesi çoğu zaman mümkün olmamaktadır (8). Üç fazlı kemik sintigrafisi yüksek sensitiviteye sahiptir ancak nonspesifiktir(8). Yapılan son çalışmalar, magnetik rezonans görüntülemenin stres fraktürü tanısını koymada sensitivitesinin ve spesifitesinin yüksek olduğunu bildirmektedir (9,12).

Stres fraktürlerinin olduğu bölgeye göre risk sınıflaması yapılmaktadır (11). Posteromedial tibia, metatarsal shaft, kalkaneus, kuboid, kuneiform, fibula, medial femoral boyun, femoral shaft ve pelvis düşük risk içeren bölgelerdir(11). Bu bölgelerde, istirahat, ultrason tedavisi, ekstrakorporeal şok dalga terapi, pnömotik bacak breysi gibi konservatif tedavi yöntemlerini içeren bir tedavi yaklaşımı genelde yeterli olmaktadır(11). Patella, tibia anterior korteks,

medial malleol, talus, tarsal navikula, 5. metatars, 2. metatars basisi, 1. parmağın sesamoid kemiği ise yüksek riskli bölgelerdir (11). Yüksek riskli bölgedeki fraktürlerde kasa bağlı gerilmenin etkisi ile stres kırığının travmatik kırığa dönüşme ve kaynamama riski fazla olduğu için cerrahi tedavi önerilmektedir (10).

Bilateral stres kırıkları oldukça nadir rastlanan durumlardandır(5). Scaglione ve arkadaşları (ark.) postmenopozal osteoporozla bağlı bilateral tibia proksimal stres fraktürü (13), Bae ve ark. artroskopik ön çapraz bağ cerrahisi sonrası bilateral medial tibial plato fraktürü (14), Kürklü ve ark. 21 yaşındaki askerde marş seremonisi sonrası gelişen bilateral tibia proksimal metafizinde stres fraktürü (15), Brukner ve ark. 5 yıldır tekrarlayan bilateral tibia ağrısı olan 21 yaşındaki futbolcudaki bilateral tibia anterior korteksinin orta 1/3'ünde stres fraktürü (16), Sobczyk ve ark. 58 yaşındaki erkek hastada iş gereği 7 kg yük ile merdiven çıkma sonrası gelişen bilateral distal fibula ve tibia fraktürü (17), Mpofo ve ark. 25 paket yılı sigara içme öyküsü bulunan 45 yaşındaki kadın hastada bilateral distal tibia ve fibulada stres fraktürü (18), Arslan ve ark. ise 20 paket yılı sigara kullanım öyküsü bulunan post menopozal 47 yaşındaki kadın hastada merdiven çıkma ile provake olan bilateral distal tibia stres fraktür (8) bildirmişlerdir. Tüm bu çalışmalarda hastalar alçı ve sonrasında fizik tedavi programı ile konservatif olarak tedavi edilmişlerdir. Bu yazarlar; konservatif tedavi yöntemleri, aktivite modifikasyonu ve değiştirilebilir risk faktörlerinin düzenlenmesi ile hastalarının tedavisinin başarıya ulaştığını belirtmişlerdir (8, 13-18). Hastamızın yaşının daha genç olması ve doğum sonrası erken aktif zorlamalı spor yapma öyküsünün olması literatürden farklı olarak belirtilebileceğimiz durumlardır. Ayrıca hastamızda sigara öyküsü bulunmamaktadır.

Donati ve ark. da sunduğumuz olgumuza benzer olarak, aşırı fiziksel aktiviteye bağlı olarak 6 yaşındaki erkek olguda bilateral tibianın proksimal middiáfizer bölgesinde stres fraktürü geliştiğini, Sorbothane tabanlık kullanımının ve aktivite düzenlenmesinin tedavide etkili olduğunu, konservatif tedavinin 9. haftasında hastanın tüm aktivitelerine ağrısız şekilde

dönebildiğini söylemiştir (19). Hattori ve ark. ise 15 yaşındaki erkek basketbol oyuncusunun 3 aylık istirahat ve konservatif tedavi sonrasında spora geri dönüş yaptığında 1/3 tibia anteromedialinde bilateral rekürren stres fraktürü geliştiğini ve hastanın tedavisinde cerrahi tedaviyi tercih ettiklerini raporlamıştır (20).

Paylaştığımız literatür özetinde de görüldüğü gibi bilateral ve distal bölgedeki tibia stres fraktürünün gelişimi son derece nadirdir. Tedavide, hastanın ve klinik durumun risk düzeyine göre konservatif veya cerrahi tedavi yöntemleri tercih edilebilir (11). Hangi yöntem tercih edilirse edilsin tedavi sonrasında, stres fraktürünün tekrar oluşmasını önlemek için esneme ve kuvvet egzersizlerinin düzenli ve yeterli düzeyde uygulanması, yumuşak zeminde uygun ayakkabı ile spor yapılması, antrenman yoğunluğunun haftada %10 artışlar ile kademeli şekilde artırılması, antrenman tekniğinin ve biyomekanik sorunların düzeltilmesi, kadınlarda kalsiyum alımının ve östrojen düzeyinin belirlenmesi varsa eksikliklerin giderilmesi (10,11) gibi koruyucu yöntemler ile aktivite modifikasyonu konusunda hastanın, ailesinin ve antrenörünün bilgilendirilmesi önem arz etmektedir (9-11,20,21).

## Kaynaklar

1. Barnes A, Wheat J, Milner C. Association between foot type and tibial stress injuries: a systematic review. *BJSM* 2008;42(2):93-8.
2. Milner CE, Ferber R, Pollard CD, Hamill J, Davis, IS. Biomechanical factors associated with tibial stress fracture in female runners. *MSSE* 2006;38(2): 323.
3. Ozdemir G, Azboy I, Yılmaz B. Bilateral periprosthetic tibial stress fracture after total knee arthroplasty: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2016; 24: 175-8.
4. Inklebarger J, Griffin M, Taylor MJ, Dembry RB. Femoral and tibial stress fractures associated with vitamin D insufficiency. *JR Army Med Corps* 2014;160(1): 61-3.
5. Doral MN, Dönmez G, Atay ÖA, Diliçkık U, Mermerkaya MU, Kaya FD, et al. Sporcularda Stres Kırıkları. *Türkiye Klinikleri Journal of Orthopaedics and Traumatology Special Topics* 2010; 3(1): 29-36.

6. Malkoc M, Korkmaz O, Ormeci T, Oltulu I, Isyar M, Mahirogullari M. An unusual stres fracture: Bilateral posterior longitudinal stres fracture of tibia. *Int J Surg Case Rep* 2014;5(8):500-4.
7. Meardon SA, Willson JD, Gries SR, Kernozek TW, Derrick TR. Bone stress in runners with tibial stres fracture. *Clin Biomech* 2015;30(9): 895-902.
8. Arslan A, Utkan A, Koca TT. Stress fracture of bilateral distal tibia provoked by stair climbing. *CRCM* 2015;4:337-41.
9. Behrens SB, Deren ME, Matson A, Fadale PD, Monchik KO. Stress fractures of the pelvis and legs in athletes a review. *Sport Health Multidisc App* 2013;5(2): 165-74.
10. Saka T, Yıldız Y. Exercise-induced lower leg pain: medical education. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2007; 27: 753- 62.
11. Boden BP, Osbahr DC, Jimenez C. Low-risk stress fractures. *AJSM* 2001;29 (1): 100-11.
12. Ohnishi J. Differentiating Tibial Stress Fracture from Shin Splints by using MRI. *Sports Orthopaedics and Traumatology Sport-Orthopädie-Sport-Traumatologie* 2015; 31(3): 188-94.
13. Scaglione M, Fabbri L, Dell'Omo D, Gambini F, Rollo F, Guido G. A case of bilateral stress fractures in an old woman: three years of pain. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2014; 11(2): 149–52.
14. Bae KC, Cho CH, Lee KJ, Jeon JH. Bilateral medial tibial plateau fracture after arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Relat Res.* 2015; 27(2): 129–32.
15. Kurklu M, Ozboluk S, Kilic E, Tatar O, Ozkan H, Basbozkurt M. Stress fracture of bilateral tibial metaphysis due to ceremonial march training: a case report. *Cases J* 2010;3:1-4.
16. Brukner P, Fanton G, Bergman G, Beaulieu C, Matheson GO. Bilateral stress fractures of the anterior part of the tibial cortex. a case report. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82 (2): 213 -8.
17. Sobczyk K, Moćko KSonecki L, Suchy G. Bilateral stress fracture of distal fibula and tibia--case report. *Ortopedia, Traumatologia, Rehabilitacja* 2008; 10(2):183-90.
18. Mpofu S, Moots RJ, Thompson RN. Bilateral distal fibular and tibial stress fractures associated with heavy smoking. *Ann Rheum Dis* 2003;62:273-4.
19. Richard B. Donati, Barbara S, Powell CE. Bilateral tibial stress fractures in a six-year old male A case report *AJSM*, 1990; 18 (3): 323- 5.
20. Hattori H, Ito T. Recurrent fracture after anterior tension band plating with bilateral tibial stress fracture in a basketball player a case report. *Orthop J Sports Med* 2015;3(10):1-5.
21. Jones BH, Thacker SB, Gilchrist J, Kimsey CD, Sosin DM. Prevention of lower extremity stres fractures in athletes and soldiers: a systematic review. *Epidemiol Rev* 2002;24(2):228-47.

# Ortodontide 3 Boyutlu Stereofotogrametri

## Dimensional Stereophotogrammetry in Orthodontics

\* Mert ÖĞRENİM  
\* Mine GEÇGELEN  
CESUR

\* Adnan Menderes  
Üniversitesi, Diş Hekimliği  
Fakültesi, Ortodonti AD,  
Aydın

### Öz

Günümüzde estetik ve güzel görünmenin önemi göz ardı edilemez. Hastaların ortodontik tedaviden beklentileri gibi hekimlerin de tedavi planlamaları öncelikle ideal yüz estetiğini sağlamak üzerinedir. İdeal yüz estetiğinin ne olduğu objektif kurallarla tam olarak açıklanamamıştır. Ancak kuralları kesin olmasa da kompleks bir yapı olduğunu ve yumuşak dokunun fasyal estetiğin en önemli parçalarından biri olduğu bilinmektedir.

Teknolojik gelişmeler sayesinde yumuşak dokuların 3 boyutlu görüntülerinin elde edilmesi mümkün hale gelmiştir. Stereofotogrametrik sistemler, fasyal yumuşak dokudan 3 boyutlu görüntü alabilen ve en avantajlı özellikler sunan yumuşak doku tarama sistemleridir. Bu sistemler sayesinde yumuşak dokunun ayrıntılı kayıtları hastaya hiçbir zarar vermeden tekrar alınabilmektedir. Ortodontistler, bu kayıtların karşılaştırılması ve üzerinde yapılan ölçümlerle, ortodontik tedavinin hastada nasıl bir değişim gerçekleştirdiğini objektif olarak değerlendirebilmektedir. Özellikle tek başına ortodontik tedavinin yetmediği, ortognatik cerrahi gereksinimi duyulan hastalarda tedavi başlangıcında yumuşak doku hedeflerinin belirlenebilmesi için 3 boyutlu stereofotogrametrik görüntüleme, hekimlere büyük avantaj sağlamaktadır.

3 boyutlu stereofotogrametrik sistemler ile yalnızca yumuşak dokuların taranabilmesi mümkündür. Sert dokuların ve dental kayıtların 3 boyutlu ortama aktarılabilmesi için başka sistemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Fasyal dokuların gerçek bir modellemesi ancak tüm kayıtların senkronizasyonu ile mümkündür. Gelecekte tek bir sistem ile tüm dokuların kayıtlarının alınabilmesi teknolojik gelişmeler sayesinde beklenen bir durumdur.

**Anahtar Kelimeler:** Stereofotogrametri, 3D Görüntüleme, Yumuşak Doku, Fasyal Estetik

### Abstract

Today, the importance of the beautiful appearance and aesthetic can not be ignored. Patients' expectations of orthodontic treatment and treatment planning of orthodontist primarily on providing the ideal facial aesthetics. It is not completely explained by objective rules as to what the ideal facial

Yazışma Adresi:  
Arş. Gör. Dt. Mert Öğrenim Adnan  
Menderes Üniversitesi Diş  
Hekimliği Fakültesi Ortodonti  
Anabilim Dalı Eski Tıp Yerleşkesi  
No:1 09100 Aydın  
Tel No: 0 533 557 47 76  
e-mail: mogrenim@hotmail.com



aesthetics. Although there is no definite rules about this topic, it is known that the facial aesthetics is complex composition and soft tissue is one of the most important parts of the facial aesthetics. For this reason, soft tissue should be monitored and recorded at every stage of orthodontic treatment.

With technological developments, it has become possible to obtain three-dimensional images of soft tissues. Stereophotogrammetry systems are most advantageous soft tissue scanning system that can take 3D images of the facial soft tissue. Through this system, detailed records of the soft tissue can be taken repeatedly without any harm to the patient. Orthodontists making measurements on 3-dimensional images obtained from the patient can be evaluated objectively how to performed change on the patients of orthodontic treatment. Especially for orthognathic surgery patients, stereophotogrammetric 3-D imaging is a great advantage to the physician for determine the requested changes to be obtained in soft tissue at the treatment planning.

3D stereophotogrammetric systems can scan only soft tissue. 3D scanning of hard tissue and dental records are needed to other systems. For a real modeling of facial tissue only possible with synchronization of all records. With the development of technology at the future, it will be able to records of all facial tissue with a single system.

**Keywords:** Stereophotogrammetry, 3D Imaging, Soft Tissue, Facial Aesthetic

## Giriş

Günümüzde dış görünüşün hayatın her alanında büyük bir etkiye sahip olduğu herkesin bildiği bir gerçektir. Dış görünümün de en önemli parçası yüz estetiğidir. Geçmiş dönemlere baktığımızda ortodontik tedavinin asıl amacının dişlerin biyolojik ve fonksiyonel olarak uygun konumda olmasını sağlamak olduğu görüşü hakimdi. Tedaviyi bu hedeflere göre yaptığımızda estetiğin de sağlanacağı düşünülmekteydi. Ancak son yıllarda ortodontik tedavi açısından da estetiğin önemi anlaşılmış ve tedavi planlamasında fonksiyon ve biyolojiden önce,

estetiğin öncelikli hedef olduğu belirtilmiştir (1, 2). Hastada malokluzyon görülmesinin bir anomaliye işaret ettiğini ancak tedavi planlamasının yumuşak dokuya göre şekillenmesi gerektiği belirtilmiştir (3).

Başlangıç tedavi planlamasının, ara safha ve tedavi sonucu değerlendirmelerinin doğru bir şekilde yapılabilmesi için, yumuşak doku kayıt ve analizlerinin objektif, güvenilir ve tekrarlanabilir olmasına ihtiyaç vardır (4). Bu nedenler sonucunda 3 boyutlu yumuşak doku tarama sistemleri ortaya çıkmıştır.

## Ortodontik Açından Yumuşak Doku ve Yüz Estetiği

Fasiyal estetik, tüm kültürlerde yüzyıllar boyunca insanları yakından ilgilendiren bir konu olmuştur. Yapılan araştırmalarda, ideal yüz estetiğine sahip ya da toplum tarafından “güzel” veya “yakışıklı” kabul edilen kişilerin sosyal yaşam ve hayatın birçok alanında daha avantajlı oldukları, bu kişilerin daha mutlu ve başarılı bir hayata sahip oldukları, toplum tarafından daha pozitif yaklaşıldığı bulunmuştur. Fasiyal estetiğin iş hayatında kolaylık sağladığı, insanların ilgisini çekmeyi kolaylaştırdığı da yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (5-8).

Bu değerlendirmeler, çalışmalar sonucunda elde edilmiş olsa da çağımızda tüm insanlar güzel olmanın hayatı kolaylaştıran bir özellik olduğunu bilmektedirler. Bu sebeple hem hastaların hem de hekimlerin fasiyal estetiğe olan ilgisi artmış ve ortodontik veya ortognatik tedavi sonucunda ideal yüz estetiğine ulaşmak herkesin amacı olmuştur (9). Ortodontik tedavinin de temel hedefleri fasiyal estetik ve fonksiyonel okluzyon olarak tanımlanmıştır (10).

## Ortodontide Yumuşak Doku Değerlendirmesi

Ortodontistler uzun yıllardır yumuşak doku ve fasiyal estetiğin önemini bilmekte ve bu konuda ölçümler, analizler, normlar geliştirerek tedavi planlamalarıyla ilgili bilgiler edinmekte ve tedavi sonucu öngörülerini belirlemektedirler. Direkt antropometri, 2 boyutlu fotogrametri, lateral sefalometrik radyografiler ve anteroposterior radyografilerle yapılan yumuşak doku analizleri günümüzde halen kullanılan yöntemlerdir (11-17). Bu konudaki en eski yöntem kumpasla yapılan

antropolojik direkt ölçümlerdir ve genellikle diğer yöntemlerin güvenilirliğinin araştırıldığı çalışmalarda direkt ölçümler altın standart kabul edilir (18).

2 boyutlu görüntüler (sefalometrik radyografiler, antero-posterior radyografiler, fotoğraflar vs.) ise çok fazla hasta kooperasyonu gerektirmez ve arşivlenmesi kolaydır. Ayrıca dönem dönem tekrarlanabilirliği, kolay uygulanması ve ucuz olması da bu yöntemlerin avantajlarından. Günümüz teknolojiyle sefalometrik ve antero-posterior radyografi çekimleri için düşük doz radyasyon uygulanıyor olsa da, bu yöntemler de invaziv olarak kabul edilir. Yüzey morfolojisi ile ilgili detaylı bilgilerin de bu yöntemlerle alınması mümkün değildir. Anatomik noktalar belirlenememektedir ve dokuların derinlik ölçümleri yapılamamaktadır (19).

Bu durum 3 boyutlu görüntüleme ihtiyacının ortaya çıkış noktasıdır. İlerleyen dönemlerde teknolojinin tıp alanında da kendini göstermesiyle 3 boyutlu görüntüleme sistemleri ortaya çıkmış, bilgisayarlı tomografi (BT), konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi sistemler yumuşak dokuların 3 boyutlu görüntülenmesine olanak sağlamışlardır (20, 21).

BT ve KIBT yumuşak dokuların 3 boyutlu görüntülenebilmesini sağlar ancak bu cihazların pahalı olması, hastaya iyonize radyasyon uygulanması, tüm kliniklerde bulunamaması, hastanın tarama sırasında hareket etmesi, metal dolgu veya braketler sebebiyle artefaktlar oluşması, radyasyon sebebiyle sık aralıklarla tekrarlanamaması ve 3 boyutlu yüzey tarama cihazları kadar iyi morfolojik bilgiler vermemesi (cilt rengi ve yüzey morfolojisi) gibi dezavantajları bulunmaktadır (22, 23).

MRG sistemlerinin en büyük avantajı radyasyon kullanmadan yumuşak doku görüntülemeye ayrıntılı bilgiler vermesidir. Ancak pahalı ve gelişmiş ekipmanlar olması, dental kliniklerde rutin kullanılan cihazlardan olmaması, cilt ile ilgili renk ve morfolojik bilgiler vermemesi, klostrifobisi olan hastalar için sorun teşkil etmesi, görüntü elde edilmesinin uzun sürmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır (24, 25).

3 boyutlu ultrasonografi sistemlerinin KIBT sistemlerine göre düşük maliyete sahip olması ve radyasyon kullanmaması gibi avantajları vardır. Tarama süresinin uzun olması, dental klinikler için rutin kullanılan bir sistem olmaması, cilt yüzeyiyle ilgili bilgi verememesi, yumuşak doku kontakt noktalarında görüntüde bozulmalar ortaya çıkması bu sistemlerin dezavantajlarıdır (26, 27).

Yumuşak doku yüzey taraması için 3 boyutlu stereofotogrametri, likit kristal uzaklık ölçüm, 3 boyutlu lazerli yüzey tarama, yapısal ışıklandırma tekniği, moire topografi gibi sistemler çeşitli dönemlerde kullanılarak yumuşak dokunun 3 boyutlu görüntüleri elde edilmiştir. Bu sistemlerden günümüzde kullanılanlar lazer tabanlı 3 boyutlu tarama sistemleri ve optik tabanlı tarama sistemlerinden olan yapısal ışıklandırma ve 3 boyutlu stereofotogrametridir. Dünya çapında son dönemde en yaygın kullanılan sistem ise 3 boyutlu stereofotogrametri sistemleridir (28).

### Stereofotogrametri Nedir

Stereofotogrametri, 3 boyutlu bir cismin aynı düzlem üzerinde farklı açılardan elde edilen görüntülerini kullanarak 3 boyutlu görüntü elde etme yöntemidir. Bu tekniğin temeli tüm canlılarda var olan stereoskopik görüş prensibine dayanmaktadır. Görüntüde derinlik algısını oluşturabilmek için beyin, farklı açılardan görüntü alan 2 gözden gelen görüntüleri kullanır. Gözlerin aynı düzlemde bulunması ve farklı açılardan görüntü alması, 3 boyutlu algıyı oluşturur. Nesneden eşit uzaklıkta, aynı düzlem üzerinde ve kalibre edilmiş en az 2 kamera ile elde edilen görüntülerin rekonstrükte edilmesiyle nesnenin 3 boyutlu görüntüsü elde edilmektedir (28-30).

Klinik açıdan değerlendirildiğinde özellikle yumuşak doku morfolojisinin incelenebilmesi için stereofotogrametri, günümüz teknolojisi çerçevesinde en ideal yöntem olarak gösterilmiştir. Geliştirilen sistemler sayesinde vücudun tamamı veya spesifik bir bölgesinin 3 boyutlu görüntüsünü çok kısa bir sürede elde etmek mümkündür (30-32).

### Stereofotogrametrinin Tarihsel Gelişimi

Stereofotogrametri, stereos (katı), photos (ışık), grama (çizim), metron (ölçme) kelimelerinin birleştirilmesiyle türetilmiştir. Medikal alanda bilenen ilk kullanımı Dr. Holmes tarafından Amerikan iç savaşı sebebiyle bacaklarını kaybeden askerlere protez bacak tasarımı için kullanılmıştır. Fotogrametri üzerinde analizle ilgili ilk yayın ise 1899 yılında Finsterawlder tarafından yapılmıştır (30). Thalmaan tarafından stereofotogrametrinin kliniklerde ilk kullanım denemesi yapılmıştır (33). Burke ve Beard, Thalmaan'ın yöntemini geliştirerek daha basit ve ucuz kameralar kullanmışlardır. Çok katlı grafik sistemi kullanarak daha kısa sürede daha gelişmiş görüntüler elde etmeye çalışmışlardır. Geliştirdikleri sistemi fasiyal deformiteleri olan çocukları (dudak damak yarıklı hastalar vs.) değerlendirmek ve büyüme çağındaki çocuklardaki tedavi öncesi ve sonrasındaki yumuşak doku değişimlerini ölçebilmek için kullanmışlardır (34).

Ras ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonucunda fasiyal morfolojideki gelişim ve değişimleri belirlemek için stereofotogrametrinin güvenilir bir 3 boyutlu kayıt yöntemi olduğunu söylemişlerdir (29). Deacon ve arkadaşları bu tekniği büyük oranda geliştirmişlerdir. Kayıt alımı için önceden kalibre edilmiş kameralar ve CCD sensörleri kullanmışlardır. Bu şekilde dijital ortama aktarılan fotoğraflar üzerinde yazılımlar sayesinde otomatik 3 boyutlu analiz yapılabilmüş ve manuel yöntemlere göre analizin çok daha kısa sürelerde yapılabilmesi sağlanmıştır (35).

### Stereofotogrametrinin Klinik Kullanım Alanları

3 boyutlu stereofotogrametri sistemlerinin çok geniş bir kullanım alanı vardır. Medikal kullanım alanlarına baktığımızda en çok plastik cerrahlar, maksillofasiyal cerrahlar, ortodontistler ve psikiyatristler tarafından tercih edilmektedirler (36-38). Ortodonti özelinde değerlendirdiğimizde ise kullanım amaçları şu şekilde sıralanabilmektedir:

- Ortodontik problem listesi ve tedavi planlaması hazırlığında (39),
- Yaş, cinsiyet ve ırk özelliklerine göre yumuşak

doku farklılıklarının karşılaştırılması (40, 41),

- Büyüme ve gelişimin incelenmesi, dönemsel takibin yapılması (18, 42),
- Fasiyel estetiğin değerlendirilmesi (43),
- Yüz tipi ve fasiyal oranların değerlendirilmesi (43, 44),
- Gülümseme estetiği ve gülümseme tiplerinin değerlendirilmesi (43),
- Ortodontik tedavi öncesi ve sonrası alınan görüntülerin karşılaştırılarak değerlendirilmesi (45, 46),
- Hastanın 3 boyutlu görüntülerinin dijital olarak arşivlenmesi (45, 46),
- Kraniyofasiyal sendromların incelenmesi (47),
- Asimetrielerin değerlendirilmesi (19, 29),
- DDY hastalarında dudaktaki deformitenin 3 boyutlu olarak değerlendirilmesi, yumuşak doku değişikliklerinin incelenmesi, operasyon öncesi ve sonrasının karşılaştırılması, ilerleyen yaşlarda gelişimin takip edilmesi (30, 37),
- Ortognatik cerrahi öncesi ve sonrasında yumuşak doku değişimlerinin karşılaştırılması ve ödem tespitinin yapılması için kullanılabilir (21, 30, 32, 36, 42, 48).

### Stereofotogrametrinin Avantajları

Stereofotogrametri sistemlerinde kullanılan yüksek teknoloji dijital kameralar sayesinde 1,5 milisaniyede görüntü almak mümkündür. Bu sayede hastanın hareket etmesi sonucu ortaya çıkabilecek olan bozulmalar engellenmekte ve hasta kooperasyonuna olan ihtiyaç azalmaktadır. Özel bakıma ihtiyacı olan çocuklar ve DDY'li bebekler gibi kooperasyonun zor olduğu hastalardan doğru ve güvenilir görüntüler alınabilmesi için sistemlerin hızlı çalışması büyük avantaj sağlamaktadır (30).

Stereofotogrametri sistemlerinin radyasyon kullanmayan non-invaziv sistemler olması etik ve hasta açısından avantajlı olduğu gibi sık aralıklarla görüntü alınarak yumuşak dokudaki değişimlerin daha detaylı incelenmesi ve gözlenebilmesi mümkündür (28).

Hastanın stereofotogrametri kayıtları alındığında, materyal randevularında rutin olarak çekilen ekstraoral fotoğrafları da alınmış olur. Fotoğraf çekim süresinin sadece 1,5 milisaniye olduğu düşünüldüğünde daha

kısa sürede, daha detaylı ve tüm açılardan ekstraoral kayıtları tamamlanmış olur (46).

3 boyutlu stereofotogrametrik görüntülerde anatomik noktaları belirlemek daha kolay ve güvenilirdir. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılarak, uygulanan tedavinin yumuşak dokuda meydana getirdiği değişim net bir şekilde değerlendirilebilir (44).

DDY ve travma hastaları gibi yumuşak dokuda deformiteye sahip hastalarda, anomalinin morfolojisini tam olarak yansıtılabilmek, hastaların yüzlerindeki asimetrik oluşumların derecelerinin tam olarak belirlenmesi stereofotogrametri sayesinde mümkündür. Operasyon geçiren hastalardan alınan pre-operatif ve post-operatif kayıtların çakıştırılmasıyla da operasyonun planlanan tedaviye ne kadar uygun sonuçlandığı ve yüz morfolojisinde oluşan değişiklikler, stereofotogrametri ile belirlenebilmektedir (39).

Stereofotogrametri ile elde edilen görüntüler STL vb. dosya formatlarında dışa aktarılarak, dijital dental modellerde olduğu gibi başka yerlere gönderilebilir, farklı bilgisayarlarda farklı yazılımlar kullanılarak farklı ölçüm ve analizler uygulanabilir (49).

Çağımızın en hızlı gelişen teknolojileri olan görüntüleme ve bilgisayar sistemleri sayesinde, 3 boyutlu stereofotogrametri sistemlerinin avantajları her geçen gün artmaktadır. Dijital kameralardaki gelişmeler elde edilen görüntülerin çözünürlüklerinin daha yüksek olmasını ve böylece daha detaylı inceleme yapılabilmesini sağlamaktadır. Bilgisayar sistemleri ve yazılım teknolojilerindeki gelişmeler 3 boyutlu görüntü oluşturmayı daha kolaylaştırmakta ve hızlandırmakta, analiz ve ölçümlerden daha kesin sonuçlar alabilmeyi sağlamaktadır. Veri depolama sistemlerinin de gelişimi ve ucuzlaması da daha sık kayıt alınıp, hastada oluşan değişiklikleri daha detaylı inceleme fırsatı sunmaktadır (43, 49-52).

### **Stereofotogrametrinin Dezavantajları**

Stereofotogrametri sistemleriyle ilgili olarak ilk aklı gelen dezavantaj standart antropolojik ölçümlere göre bu sistemlerin maliyetinin yüksek olmasıdır. Bu

sistemlerin rutin olarak tüm ortodonti kliniklerinde kullanılmamasının en büyük sebebi maliyet-fayda oranının yüksek olmasıdır (32).

Görüntülenmek istenen alana bağlı olarak farklı donanım özelliklerine ve markalara göre değişmekle birlikte genel olarak bu sistemler için büyük bir alana ihtiyaç vardır. Bu yüzden standart muayenehane ve kliniklerde kurulum alanı bulmak neredeyse imkansızdır, fakülte ve araştırma merkezi gibi yerlerde kurulumu mümkün olmaktadır (53).

Çoklu kamera sistemi ile çalışan bu cihazlarda kameraların hassas kalibrasyonu da alınan görüntülerin güvenilirliği için çok önemlidir. Her çekimden sonra üretici firmanın talimatları doğrultusunda kameraların kalibre edilmesi gerekmektedir. Ayrıca sık çekim yapılması gereken yerlerde kalibrasyonun daha hızlı yapılmasına izin veren sistemlerin kurulması gereklidir (53).

Stereofotogrametri sistemlerinde dudaklar arası bölge gibi karanlık; gözler ve kirpik bölgesi gibi gölgeli ve parlak; kulak içi gibi anatomik yapıların fazla girinti çıkıntı gösterdiği bölgelerde görüntü alımında bozulmalar görülebilmektedir. Bu duruma bağlı olarak bu bölgelerden yapılan ölçümlerin güvenilirliği de azalmaktadır (30).

3 boyutlu stereofotogrametri sistemleri sadece yumuşak doku kayıtları için kullanılabilir. Baş ve boyun bölgesinin bütün olarak 3 boyutlu modelini elde edebilmek için sert dokuların, dişlerin ve okluzyonun görüntülenebildiği sistemlerle kombinasyona ihtiyaç vardır (54).

### **Stereofotogrametri Sistemlerinin Özellikleri**

Stereofotogrametri sistemleri, genel olarak aktif ve pasif sistemler olarak ikiye ayrılırlar.

Aktif sistemler yapısal ışıklandırma yöntemine benzerlik gösterir şekilde nesne üzerinde taranan alana projeksiyon yardımıyla ışık demeti dağıtılır. Rastgele gönderilen ışınların cisim üzerinde oluşturduğu görüntülerden, sistemin kameralarının mümkün olduğunca çok algoritma yakalaması ve bu algoritmaların birleştirilmesiyle de yüksek

çözünürlüklü 3 boyutlu geometri elde edilir. Bu sistemlerde dışarıdan ekstra bir ışık kaynağına ihtiyaç yoktur ve dışarıdan gelen başka ışıkların da sistem üzerine herhangi bir etkisi bulunmamaktadır (28, 31). Pasif sistemlerde ise, herhangi bir ışık kaynağına ihtiyaç yoktur. Cisimlerin doğal ortam ışığıyla aydınlık ve görülebilir durumda olması bu sistemlerde algılama için yeterlidir ve farklı açılardan elde edilen görüntülerle 3 boyutlu görüntü oluşturulur. Pasif sistemlerde genel olarak hatasız ve güvenilir görüntü elde etmek için yüksek çözünürlüklü dijital kameralara ihtiyaç vardır. Görüntülerde bozulmayı engellemek için ortam ışığının normal seviyelerde olması, taranan cisim yüzeyinde parlama oluşmaması için ışık seviyesinin yüksek olmaması avantaj sağlayacaktır (28).

Her iki sistemde de taranan yüzey bölgesi ve özelliklerine göre değişiklik göstermekle birlikte genel olarak kullanılan donanım bileşenleri şunlardır:

- Kameraları ve flaş ünitelerini taşıyan çerçeve sistemi
- Harici flaş üniteleri
- Modüler kamera üniteleri
- Kalibrasyon kiti
- Güç kaynakları ve bağlantı üniteleri
- Bilgisayar ve donanımlar
- Ayarlanabilir hasta koltuğu.

Modüler kameralar ve bilgisayar, stereofotogrametri sistemlerin temel bileşeni olup kameralar görüntülerin algılanmasını, bilgisayar da yüklenen yazılım sayesinde görüntülerden 3 boyutlu görüntünün oluşturulmasını sağlar. Görüntüleme amacı, alanı ve açısına göre modüler kamera ihtiyacı da farklılıklar göstermektedir. Stereofotogrametri sistemlerinin en az 2 kameraya ihtiyacı vardır. 160° ile 360° arasında değişen görüntüleme açılarına göre kamera sayısı da değişmektedir. 160°'lik tarama yapılabilmesi için 2 modül ve 6 kamera kullanırken, 360°'lik taramalarda 5 modül ve 15 kamera ile görüntü sistemleri oluşturulmaktadır (53).

### **Stereofotogrametride Görüntünün Elde Edilmesi**

3 boyutlu stereofotogrametrik görüntünün elde edilmesi, genel olarak 2 aşama şeklinde değerlendirilebilir.

Hastanın cihaza göre pozisyonlandırılıp görüntülerin alınması 1. aşaması iken, alınan görüntülerin bilgisayarda kombinasyonu ile 3 boyutlu hale getirilmesi bu işlemin 2. aşamasıdır (30).

İşlemin 2. aşaması uygun donanım, yazılım, sistem ve teknik kullanıldığında büyük oranda herhangi bir sorunla karşılaşmadan tamamlanabilir. Görüntünün elde edilmesiyle ilgili önemli detaylar ve dikkat edilmesi hastadan görüntülerin alındığı 1. aşama için geçerlidir (53).

İlk olarak hastanın pozisyonlandırılması cihazın kamera açılarına göre ayarlanmalıdır. Cihazın yönlendirmeleri ve merkez kameradan gelen görüntüye göre hastanın pozisyonlandırılması en doğru seçenektir. Konumlandırma sırasında yardımcı personelle çalışılması, bir kişinin ekrandan görüntüyü takip ederken diğer kişinin hastayı pozisyonlandırmasını sağlar. Bu şekilde hem hasta hem de hekim için işlemin kolaylaşması sağlanmış olur. Her ne kadar çekim süresi kısa da olsa hastanın hareketsiz olması net görüntü elde edebilmek için önemlidir. Özellikle 360°'lik kraniyal taramalarda sırt desteğinin görüntüye girmemesi de önemlidir. Baş boyun bölgesinden görüntü alınmasına engel olan giysiler çıkarılmalıdır (46, 53).

3 boyutlu stereofotogrametri sistemlerinde doğru görüntü elde edilebilmesi için kameraların kalibrasyonu çok önemlidir. Sistemin yönlendirmelerine uygun şekilde sık sık kalibrasyon yapılması görüntü kalitesini arttırmaktadır. Hasta yoğunluğuna bağlı olarak mümkünse her çekimden sonra, mümkün değilse de en azından günde 1 kez sistemin kalibrasyonu yapılmalıdır. Sistemin kullanıldığı bilimsel araştırma durumlarında ise çalışmanın güvenilirliğini arttırmak için her çekimden sonra kalibrasyon yapılması gerekmektedir (39, 53).

Yansıma ve distorsiyon sebepleriyle görüntünün yanlış alınmasına sebep olabilecek takı ve aksesuarlar çıkarılmalıdır. 3 boyutlu stereofotogrametri sistemlerinde saçlar net olarak görün-tülenememektedir. Bu sebeple hastaya bone taktirmek doğru bir yaklaşım olacaktır. Kulak bölgesi,



göz bölgesi, çene altı bölge, istirahat durumunda dudakların iç bölgeleri, gülümsemede dudak kenarları gibi ışığın daha az ulaştığı bölgelerde görüntüde bozulma olabilmektedir. Bunları engellemek için çekim esnasında hasta başını biraz geriye yatırmalı, gözlerden de en iyi görüntüyü alabilmek için hastadan gözlerini mümkün olduğunca açık tutması istenmelidir. Fakat stereofotogrametri sistemlerinde göz yapısının görüntüsünü elde etmek oldukça zordur çünkü gözlerden yansıyan ışık görüntüde bozulmalara sebep olur (30, 36).

1. aşama tamamlandıktan sonra görüntüler kontrol edilir ve bilgisayara yüklü yazılımda 3 boyutlu görüntü üretme süreci başlar. Görüntülerin dijital ortamda dış sınırları belirlenerek noktalar kümesine dönüştürülür. Her bir noktanın 3 boyutta da koordinatı belirlenir ve farklı görüntülerden elde edilen noktalar kümeleri birleştirilerek noktalar bulutu (point cloud) olarak adlandırılan yapı elde edilir. Bu noktalar doğru parçalarıyla birleştirilerek üçgenler oluşur ve üçgenlerden de düzlemler elde edilir. Bu şekilde ağ (mesh) denen yapı oluşur ve ne kadar çok nokta olursa o kadar çok üçgen ve buna bağlı olarak o kadar çok düzlem oluşur. Böylece görüntü çözünürlüğü artırılarak daha net görüntü elde edilmiş olur. Sistemlerin 2 boyutlu görüntü elde etme tekniği farklı olsa da 3 boyutlu görüntü üreten yazılımların büyük çoğunluğu stereofotogrametride olduğu gibi point cloud, mesh ve 3 boyutlu görüntü aşamalarıyla sonuca ulaşır. Stereofotogrametride, renk ve yüzeyin morfolojik bilgileri de görüntüye eklenir. Elde edilen 3 boyutlu geometrik şekil üzerine bu veriler eklenir ve 3 boyutlu görüntü elde edilmiş olur. 3 boyutlu görüntü genel olarak STL formatında olur ve bu dosya formatı birçok yazılım tarafından açılabilen, yaygın kullanılan bir dosya formatıdır (28, 30, 31, 36).

### **Üç Boyutlu Stereofotogrametrik Görüntülerde Ölçüm ve Analizler**

Stereofotogrametrik görüntülerde ölçüm ve analizleri 2 gruba ayırabiliriz. Bunlar tek görüntü üzerinde direkt yapılan ölçümler ve iki veya daha fazla görüntünün çakıştırılmasıyla yapılan karşılaştırmalardır.

Tek görüntü üzerinde standart olarak uzunluk ve

açısal ölçümler yapmak mümkündür. Bu tip ölçümler genel olarak STL dosyalarını açabilen tüm yazılımlar kullanılarak yapılabilmektedir. Kullanılan sistemin üretici firmasının gönderdiği yazılımlarda da bu tip ölçümler bulunmaktadır. Eğim, kalınlık, deviasyon, hacim gibi ölçümler ise genellikle yazılımlara spesifik ölçümlerdir (49, 52).

Diğer analiz ve ölçümler ise farklı görüntülerin çakıştırılması tekniğidir. Ortodontistler tarafından tedavi öncesi, ara safhası ve tedavi bitiminde alınan 2 boyutlu sefalometrik radyografların çakıştırılması rutin yapılan bir işlemdir. Bu işlemde genellikle belli bir düzlem referans alınarak bu düzlem üzerinde radyograflar çakıştırılır ve oluşan değişimlerin ölçüm ve analizleri yapılır. Aynı mantık 3 boyutlu görüntüler için de geçerliliğini korumuştur. Belirlenen düzlem üzerinde görüntüler çakıştırılır ve 2 görüntü arasındaki değişiklikler gözlemlenebilir. Stereofotogrametri yazılımlarında genellikle görüntü üzerinde otomatik düzlem belirleme ve otomatik çakıştırma özellikleri bulunmaktadır. Çakıştırılan görüntüler arasındaki farkların gösterilmesi amacıyla da cilt rengi ve morfolojik yüzey özellikleri olmadan görüntünün 3 boyutlu geometrik hali kullanılır ve değişimler miktarlarına göre farklı renklerle gösterilerek görsel analiz elde edilmiş olur (30, 49, 52, 56).

### **Stereofotogrametri Yönteminin Geçerliliği ve Güvenirliliği**

Stereofotogrametri sistemlerinin diğer teknikleri kullanan sistemlere göre büyük avantajlarının bulunması sonucunda bu sisteme olan ilgi artmış ve kullanım alanları genişlemiştir. Ancak bu sistemlerde en önemli kriterlerden biri yapılan ölçüm ve analizlerin doğru, güvenilir ve tekrarlanabilir olmasıdır. Ölçüm ve analizlerin doğruluğu, bu alanda altın standart olarak kabul edilen ölçüm sistemleriyle karşılaştırılması sonucu elde edilen bulgularla uyum ve benzerliğine göre değerlendirilir. Güvenirlilik ise görüntüler üzerinde yapılan ölçüm setleri arasındaki uyum ve tutarlılık olarak değerlendirilebilir. Tekrarlanabilirlik ise aynı model üzerinde aynı yazılım kullanılarak aynı ölçümler yapıldığında sadece kullanıcı hatası veya farklılığı sebebiyle farklı değerler çıkması, onun dışındaki durumlarda aynı sonuçların elde edilmesi

olarak değerdendirilir (42, 57).

3 boyutlu stereofotogrametrik sistemlerinin doğruluk ve güvenilirliği, birçok çalışmada farklı marka ve tipte cihazlar kullanılarak değerdendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda 3 boyutlu görüntü elde etme teknikleri ve yöntemler arasındaki farklılıklar, aynı cihazda ölçüm yapan kişiler arasında ve kendi içinde tekrarlanan ölçümlerdeki farklılıklar olarak değerdendirilmiş ve genel olarak 2 mm'den daha düşük olarak bulunmuştur ve bu da klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir (49, 52, 58, 59).

### **Stereofotogrametrinin Diğer 3 Boyutlu Görüntüleme Teknikleriyle Birlikte Kullanımı**

Stereofotogrametri, yumuşak doku görüntülemeye günümüz teknolojisinde en avantajlı yöntem olsa da tek başına tüm verileri sunması mümkün değildir. Stereofotogrametrinin sert dokuları gösterebilme özelliği yoktur ve bu eksikliği ortadan kaldırmak için diş hekimliğinde sert dokuların ayrıntılı şekilde incelenmesi amacıyla kullanılan BT ve KIBT'dan elde edilen görüntüler kullanılabilir (23, 60).

Stereofotogrametri ve KIBT, yumuşak ve sert doku verilerinin birlikte değerdendirilmesi düşünöldüğünde, birbirlerinin eksikliğini kapatan uyumlu ikili gibi görünmektedir. Dişler ve okluzyonun görüntülenmesinde ise iki tekniğinde yetersizlikleri mevcuttur. Tüm maksillofasiyal dokuların doğru görüntülendiği 3 boyutlu modelleme elde edebilmek için KIBT, stereofotogrametri ve dijital dental modellerin kombinasyonunun kullanılması en akılcı yöntem olacaktır. Özellikle ortognatik cerrahi vakalarında olduğu gibi hastanın dış görünüşünde değışiklik yapılacak tedavilerde, bu tekniğin tercih edilmesi doğru teşhis ve tedavi planlaması için gerekli bilgilerin edinilmesini sağlayacaktır (30, 52, 60).

Cerrahi operasyon ve sert dokularda büyük değışimler planlanmayan ortodonti hastaları için de özellikle istirahat ve gülümseme pozisyonundaki 3 boyutlu görüntülerde diş görünümünün doğru ve güvenilir olabilmesi için yine dijital dental modellerle kombinasyonu gerekmektedir. Yüz estetiğinin belirlenmesinde önemli kriterlerden olan istirahat

pozisyonundaki keser görünümü ve doğal gülüş pozisyonundaki gülme hattının doğru belirlenebilmesi için, 3 boyutlu stereofotogrametrik tarama ile 3 boyutlu dijital dental modellerin kombinasyonunun kullanımı en doğru yöntemdir (28, 46, 60).

### **Sonuç**

İdeal yüz estetiğinin, sosyal ilişkiler ve hayat kalitesi üzerinde ne kadar etkili olduğu bilimsel araştırmalarla kanıtlanmış bir gerçektir (5, 8). İdeal yüz estetiğinin sağlanmasında ortodontistler tek başlarına rol almazlar, ancak multidisipliner yaklaşım içinde önemli bir role sahiptirler. Bu sebeple ortodontistlerin teşhis ve tedavi planlamasında, yumuşak dokular üzerinde dikkatle durmaları gerekmektedir.

Hastaları her an klinikte görmek mümkün olmadığı için, yumuşak doku incelemelerinde 3 boyutlu görüntüler çok büyük önem arz etmektedir. Bu ihtiyaca da en iyi cevap verebilen sistem 3 boyutlu stereofotogrametridir (30, 32).

Stereofotogrametri, iyonize radyasyon kullanmaması ve ortalama 2,5 milisaniyede görüntü alabilmesi nedeniyle hasta-dostu bir sistem olarak değerdendirilebilir. Hastaya hiçbir zarar vermeden, hastayı uzun süren işlemlerden kurtararak yumuşak dokunun tam olarak doğru ve güvenilir bir şekilde incelenmesi, hem hasta hem de hekim açısından oldukça memnuniyet vericidir (28).

3 boyutlu stereofotogrametri sistemlerinin gelişimi ve ucuzlamasıyla birlikte kliniklerde kullanımı da artacaktır. Bu da ortodonti alanında estetik üzerine yapılan çalışmaların ve estetiğin öneminin artmasını sağlayacaktır.

3 boyutlu stereofotogrametrinin sonraki aşaması ise günümüzde henüz yaygınlaşmayan ancak geliştirilmekte olan 4 boyutlu yani statik görüntülerin yanında dinamik (hareketli) 3 boyutlu görüntü alınabilmesini sağlayacak sistemlerdir. Hastanın dinamik kayıtlarının da 3 boyutlu ortama aktarılabilmesi, ortodontik tedavi planlama ve yöntemlerinin gelişimine büyük katkılar sunacaktır.

**Kaynaklar**

1. Ackerman JL, Proffit WR, Sarver DM. The emerging soft tissue paradigm in orthodontic diagnosis and treatment planning. *Clin Orthod Res* 1999;2:49–52.
2. Spear FM, Kokich VG, Mathews DP. Interdisciplinary management of anterior dental esthetics. *JADA* 2006;137:160–169.
3. Arnett GW, Gunson MJ. Facial planning for orthodontics and oral surgeons. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004;126:290-5.
4. Primožic J, Perinetti G, Richmond S, Ovsenik M. Threedimensional evaluation of facial asymmetry in association with unilateral functional crossbite in the primary, early, and late mixed dentition phases. *Angle Orthod* 2013;83:253–258.
5. Shaw WC. The influence of children's dentofacial appearance on their social attractiveness as judged by peers and lay adults. *Am J Orthod* 1981;79:399-415.
6. Peck S, Peck L. Facial realities and oral esthetics. In: McNamara JA Jr, editor. *Esthetics and the treatment of facial form. Craniofacial Growth Series, Volume 28. Ann Arbor: Center for Human Growth and Development; University of Michigan, 1993;77-113.*
7. Kerosuo H, Hausen H, Laine T, Shaw WC. The influence of incisal malocclusion on the social attractiveness of young adults in Finland. *Eur J Orthod* 1995;17(6):505-512.
8. Rhodes G. The evolutionary psychology of facial beauty. *Annu Rev Psychol* 2006;57:199-226.
9. Kiyak HA. Cultural and psychologic influences on treatment demand. *Semin in Orthod* 2000;6:242-248.
10. Elif F. Erbay, DDS, MS, PhD, and Cem M. Canikliođlu, DDS, PhD. Soft tissue profile in Anatolian Turkish adults: Part II. Comparison of different soft tissue analyses in the evaluation of beauty. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2002;121:65-72.
11. Ricketts RM. Planning treatment on the basis of the facial pattern and an estimate of its growth. *Angle Orthod* 1957;27:14-37.
12. Steiner CC. The use of cephalometrics as an aid to planning and assessing orthodontic treatment. *Am J Orthod* 1960;46:721-35.
13. Merrifield LL. The profile line as an aid in critically evaluating facial esthetics. *Am J Orthod* 1966;52:804-22.
14. Burstone CJ. Lip posture and its significance in treatment planning. *Am J Orthod* 1967;53:262-84.
15. Sushner NI. A photographic study of the soft-tissue profile of the Negro population. *Am J Orthod* 1977;72:373-85.
16. Holdaway RA. A soft tissue cephalometric analysis and its use in orthodontic treatment planning. Part I. *Am J Orthod* 1983;84:1-28.
17. Farkas LG, Posnick JC, Hreczko TM. Anthropometric growth study of the head. *Cleft Palate Craniofac J* 1992;29:303-308.
18. Wong JY, Oh AK, Ohta E, et al. Validity and reliability of craniofacial anthropometric measurement of 3D digital photogrammetric images. *Cleft Palate Craniofac J* 2008;45:232-239.
19. Edler R, Wertheim D, Greenhill D. Comparison of radiographic and photographic measurement of mandibular asymmetry. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2003;123:167–174.
20. Khambaya B, Nairn N, Bell A, Miller J, Bowman A, Ayoub AF. Validation and reproducibility of a high-resolution three-dimensional facial imaging system. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46:27-32.
21. Plooi J, Maal TJJ, Haers P, Borstlap WA, Kuijpers-Jagtman AM, Berge SJ. Digital three-dimensional image fusion processes for planning and evaluating orthodontics and orthognathic surgery. A systematic review. *Int Oral Maxillofac Surg* 2011;40:341-352.
22. Littlefield TR, Kelly KM, Cherney JC, Beals SP, Pomatto JK. Development of a new three-dimensional cranial imaging system. *J Craniofac Surg* 2004;15:175-181.
23. Scarfe WC, Farman AG, Sukovic P. Clinical applications of cone beam computed tomography in dental practice. *J Can Dent Assoc* 2006;72:75 80.
24. Vig PS. Orthodontic controversies: Their origins, consequences and resolution. In: *Current Controversies in Orthodontics. Chicago, Quintessence Publishing 1991; 269 310.*
25. Mckee IW, Williamson PC, Lam EW, Heo G, Glover KE, Major PW. The accuracy of 4 panoramic units in the projection of mesiodistal tooth angulations. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2002;121:166 75.
26. Hell B. 3D sonography. *Int Oral Maxillofac Surg* 1995;24:84-9.
27. Sadar R, Zeilhofer HF, Horch HH. Diagnostic

- possibilities of three-dimensional imaging of ultrasound image data in mouth, jaws and facial surgery. *Biomed Technol* 1997;42:211-212.
28. Tzou CHJ, Frey M. Evolution of 3D Surface Imaging Systems in Facial Plastic Surgery. *Facial Plast Surg Clin N Am* 2011;19:591-602.
29. Ras F, Habets L, van Ginkel FC, Prah-Andersen B. Method for quantifying facial asymmetry in three dimensions using stereophotogrammetry. *Angle Orthod* 1995;65(3):233-239.
30. Görgülü S, Duran GS, Dindarođlu F. Güncel Bilgiler Işığında Ortodonti (1.Baskı), Erhan Özdiler, Gümüş Kitabevi, Ankara, 2015:367-381.
31. Kau CH, Richmond S, Zhurov A, Ovsenik M, Tawfik W, Borbely P, English JD. Use of 3-dimensional surface acquisition to study facial morphology in 5 populations. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2010;137:S56.e1-S56.e9.
32. Karataş OH, Toy E. Three dimensional imaging techniques: A literature review. *Eur J Dent* 2014;8(1):1-9.
33. Thalmaan D. Die Stereogrammetrie: ein diagnostisches Hilfsmittelinder Kieferorthopaedie [Stereophotogrammetry: a diagnostic device in orthodontology]. Zurich (Switzerland): University Zurich, Switzerland; 1944 [German].
34. Burke PH, Beard FH. Stereophotogrammetry of the face. A preliminary investigation into the accuracy of a simplified system evolved for contour mapping by photography. *Am J Orthod* 1967;53(10):769-82.
35. Deacon AT, Anthony AG, Bhatia SN, Muller JP. Evaluation of a CCD-based facial measurement system. *Int J Med Inform* 1991;16(2):213-28.
36. Ayoub AF, Siebert P, Moos KF, Wray D, Urquhart C, Niblett TB. A vision-based three-dimensional capture system for maxillofacial assessment and surgical planning. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998;36:353-7.
37. Hajeer MY, Mao Z, Millett DT, Ayoub AF, Siebert JP. A new three-dimensional method of assessing facial volumetric changes after orthognathic treatment. *Cleft Palate Craniofac J* 2005;42:113-20.
38. Buckley PF, Dean D, Bookstein FL, et al. A three dimensional morphometric study of craniofacial shape in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005;162:606-8.
39. Winder RJ, Darvann TA, McKnightc W, Mageed JDM, Ramsay-Baggs P. Technical validation of the Di3D stereophotogrammetry surface imaging system. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46:33-37.
40. Gor T, Kau CH, English JD, Lee RP, Borbely P. Three-dimensional comparison of facial morphology in white populations in Budapest, Hungary, and Houston, Texas. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2010;137:424-32.
41. Tanikawa C, Zere E, Takada K. Sexual dimorphism in the facial morphology of adult humans: A three-dimensional analysis. *J Comp Hum Biol* 2015;1:94-3.
42. Kau CH, Kamel SG, Wilson J, Wong ME. New method for analysis of facial growth in a pediatric reconstructed mandible. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011;139(4): e285-290.
43. vander Meera WJ, Dijkstra PU, Visser A, Vissink A, Rene Y. Reliability and validity of measurements of facial swelling with astereo photogrammetry optical three-dimensional scanner. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014;52:922-927.
44. Weinberg SM, Kolar JC. Three-dimensional surface imaging: limitations and considerations from the anthropometric perspective. *J Craniofac Surg* 2005;16:847-851.
45. Rosati R, De Menezes M, Rossetti A, et al. Digital dental cast placement in 3-dimensional, full-face reconstruction: a technical evaluation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2010;138(1):84-8.
46. Maal TJ, van Loon B, Plooi JM, et al. Registration of 3-dimensional facial photographs for clinical use. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(10):2391-401.
47. Fourie Z, Damstra J, Gerrits PO, et al. Evaluation of anthropometric accuracy and reliability using different three-dimensional scanning systems. *Forensic Sci Int* 2011;207(1-3):127-34.
48. Chung How Kau, Stephen Richmond, Angela Incrapera, Jeryl English, James Jiong Xia. Three-dimensional surface acquisition systems for the study of facial morphology and their application to maxillofacial surgery. . *Int J Med Robotics Comput Assist Surg* 2007;3:97-110.
49. de Menezes M, Rosati R, Ferrario VF, et al. Accuracy and reproducibility of a 3-dimensional stereophotogrammetric imaging system. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(9):2129-35.
50. Kochel J, Meyer-Marcotty P, Strnad F, Kochel M, Stellzig-Eisenhauer A. 3D soft tissue analysis-part 1: sagittal parameters. *J Orofac Orthop* 2010;71:40-52.
51. Brons S, van Beusichem ME, Bronkhorst EM. Methods to quantify soft-tissue based facial growth

and treatment outcomes in children: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7:e41898.

52. Plooij JM, Swennen GRJ, Rangel FA, Maal TJJ, Schutyser FAC, Bronkhorst EM, Kuijpers-Jagtman AM, Berge SJ. Evaluation of reproducibility and reliability of 3D soft tissue analysis using 3D stereophotogrammetry. *Int Oral Maxillofac Surg* 2009;38:267-273.

53. Heike CL, Upson K, Stuhaug E, Weinberg SM. 3D digital stereophotogrammetry: a practical guide to facial image acquisition. *Head Face Med* 2010;28:6-18.

54. Rangel FA, Maal TJJ, Berge SJ, et al. Integration of digital dental casts in 3-dimensional facial photographs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2008;134:820–826.

55. Chung How Kau, Stephen Richmond, Angela Incrapera, Jeryl English, James Jiong Xia. Three-dimensional surface acquisition systems for the study of facial morphology and their application to maxillofacial surgery. *Int J Med Robotics Comput Assist Surg* 2007;3(2):97–110.

56. Khambaya B, Ullah R. Current methods of assessing the accuracy of threedimensional soft tissue facial predictions: technical and clinical considerations. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015; 44: 132–138.

57. Metzger MC, Hohlweg-Majert B, Schön R, Teschner M, Gellrich NC, Schmelzeisen R. Verification of clinical precision after computer-aided reconstruction in craniomaxillofacial surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104: 1–10.

58. Catherwood T, McCaughan E, Greer E, Spence RAJ, McIntosh SA, Windera RJ. Validation of a passive stereophotogrammetry system for imaging of the breast: A geometric analysis. *Med Eng Phys* 2011;33:900–905.

59. van Loon B, van Heerbeek N, Maal TJ, Borstlap WA, Ingels KJ, et al. Postoperative volume increase of facial soft tissue after percutaneous versus endonasal osteotomy technique in rhinoplasty using 3D stereophotogrammetry. *Rhinology* 2011;49(1):121–126.

60. Naudi KB, Benramadan R, Brocklebank L, Ju X, Khambay B, Ayoub A. The virtual human face: superimposing the simultaneously captured 3D photorealistic skin surface of the face on the

untextured skin image of the CBCT scan. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013;42:393-400.



# İnsülin Direnci ve Klinik Önemi

## Insulin Resistance and Clinical Significance

\* Hasan Basri SAVAŞ

\* Fatih GÜLTEKİN

\* Alanya Alaaddin Keykubat  
Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi  
Biyokimya AD, Antalya.

### Öz

İnsülin metabolizmanın düzenleyici temel hormonlarından biridir. İnsülinin keşfi için uzun asırlar boyu süren araştırmalar mevcuttur. Bilim adamlarını insülini araştırmaya iten sebep insülin direncinin ortaya çıkardığı hastalıklardır. İnsülin direnci, karmaşık bir patogeneze sahiptir. İnsülin direncinin patogenezi halen tam olarak aydınlatılmamıştır ve araştırılmaktadır. Obezite ile insülin direnci arasında çok güçlü bir ilişki bulunmaktadır. İnsülin direncinin en sık sebebi obezitedir. İnsülin direnci ortaya çıktığında hemen klinik belirti vermeyebilir. Subklinik dönemde diyet düzenlenmesi ve egzersizi içeren yaşam tarzı değişiklikleri ve kilo verilmesi ile insülin direnci gerileyebilir. İnsülin direncine müdahale edilmediğinde, uzun dönemde birçok hastalığa sebep olabilir. Kardiyovasküler hastalık riski artar. Endotel fonksiyonu bozulur. Tip 2 Diyabetes Mellitus gelişir. Metabolik sendrom sıklığı gittikçe artmaktadır. Metabolik sendromun en önemli bileşeni insülin direncidir. İnsülin direncinin ölçümü için altın standart olan metot, öglisemik hiperinsülinemik klemp metodudur. Bu metodun zahmetli ve pahalı olması sebebiyle HOMA (Homeostasis Model Assessment) metodu kullanılmaktadır. HOMA formülü açlık serum glikozu ve açlık serum insülini değerleri ile hesaplamaya dayanır. İnsülin direnci varlığında, yaşam tarzı değişiklikleri ile insülin direncini geriletme hedeflenir. Şayet gerilemeyecek duruma gelmiş ve klinik problemler ortaya çıkmışsa hastalığa uygun ilaç tedavisi verilebilir. İnsülin direnci temelinde ortaya çıkan hastalıkların medikal tedavisine ek olarak yaşam tarzı değişiklikleri ilaçların etkinliğini arttırmaktadır. İnsülin direncine karşı yapılacak yaşam tarzı değişiklikleri, kilo verilmesi, diyet düzenlenmesi ve düzenli egzersiz olarak sayılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** İnsülin direnci, diyabet, obezite, kanser, HOMA formülü.

### Abstract

Insulin is one of the basic editor hormones of metabolism. There are many researches for the discovery of insulin, based on many centuries. The reasons of scientists' insulin researches are the relation of clinical disease with insulin resistance. Insulin resistance has a complex pathogenesis. The pathogenesis of insulin resistance has not been fully clarified and investigated. Insulin resistance has a strong relation with obesity. The most common cause of insulin resistance is obesity. When Insulin resistance occurred, it might not immediately show the clinical symptoms. Subclinical term regulation of diet and lifestyle that includes exercise and weight changes can be decreased by the administration of insulin resistance. If we don't regulate insulin resistance, it may cause many diseases in the long term. The risk of cardiovascular disease was increased in insulin resistance. Endothelial function is impaired. Type 2 diabetes mellitus develops. Prevalence of metabolic syndrome is increasing. The most important component of the metabolic syndrome is insulin resistance. The gold standard for the measurement of insulin resistance method is a method euglycemic hyperinsulinemic clamp. This

### Yazışma Adresi:

Hasan Basri SAVAŞ  
Alanya Alaaddin Keykubat  
Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi  
Biyokimya Anabilim Dalı  
Alanya / Antalya  
e-mail: hasan.savas@alanya.edu.tr

method is laborious and expensive due to the HOMA (Homeostasis Model Assessment) method is used. HOMA are based on calculations with fasting serum glucose and fasting serum insulin values. With lifestyle changes aimed towards insulin resistance is decreased. If the regression becomes unable to diseases and clinical problems arise we can give appropriate medication. On the basis of insulin resistance in addition to the medical treatment of diseases associated lifestyle changes increases the effectiveness of drugs. Insulin resistance can be done against lifestyle changes, weight management, diet and regular exercise may be considered.

**Keywords:** Insulin resistance, diabetes, obesity, cancer, HOMA formula.

## Giriş

### İnsülinin Keşfi ve Nobel Ödülü Öyküsü

Dünya genelinde diyabet hastası sayısı son 20 yılda iki katından fazla artmıştır. Oldukça endişelendirici diğer bir gelişme Tip 2 diyabetin beklenmedik şekilde gençlerde ve çocuklarda görülmeye başlanmasıdır. Diyabet hastası artışıdaki ivmenin giderek yükseleceği tahmin edilmektedir (1, 2). Diyabet ile ilgili bilgiler MÖ 1500 yılından başlayarak, 21. Yüzyıla kadar ulaşmaktadır. 1921 yılında, Frederick

Grant Banting ve ekibinin uzun uğraşlar sonucu insülini keşfetmeleri diyabet hastalığının mekanizmasını ve tedavisini ortaya koyan önemli bir gelişme olmuştur (3, 4). Tablo 1'de insülinin keşfi ve kullanımı ile ilgili kronolojik bilgiler özetlenmiştir.

### Glikoz

Normal sağlıklı bir bireyde kan glikoz düzeyi 70-100 mg/dl'dir. Yemeği izleyen ilk 1-2 saat içinde kan glikoz düzeyi % 160-170 mg/dl'yi aşmadan belirli bir seviyeye kadar artarak 2 saat içinde normal sınırlara iner. Öğünler arasında ve uzun süreli açlıkta da kan glikoz seviyesi normal sınırlar içinde tutulur. Glikozun bu düzenlenmesi beyin, eritrosit, retina gibi enerji kaynağı olarak öncelikle glikoz kullanan organlar için çok önemlidir. Dinlenme koşullarında organizmada kullanılan glikozun % 60 kadarını beyin kullanır (5).

### İnsülin

İnsülin geni, insülinin sentezlendiği ve salınmadan önce granüllerde depolandığı pankreatik beta adacık hücrelerinde eksprese edilir. Beta hücrelerinden insülin salınımı kan glikoz düzeyindeki artış ile başlar. Eğer sekretuar uyarı devam ederse gecikmiş ve uzamış bir cevap olarak aktif insülin sentezi başlar. İnsülin sentezini ve insülin salınımını başlatan en önemli uyaran glikozdur. Glikozun pankreas

**Tablo 1** İnsülin keşfi ve sonrasında kullanılması ile ilgili tarihi gelişmeler.

1921	İnsülinin keşfi, Toronto Üniversitesi, Banting, Best, Collip, Macleod. (1923 Nobel Ödülü)
1922	İnsülin ilk defa insanda kullanıldı. Toronto Üniversitesi.
1925	İnternasyonal İnsülin Ünitesi saptandı. 1 ünite=0.125 mg standart madde)
1926	Kristalize insülin elde edildi. Abel.
1936	İnsüline çinko eklenerek protamin zinc insülin elde edildi. Scott.
1951	Çinko insülinin asetat tamponu ile lente insülin geliştirildi. Novo.
1955	İnsülinin moleküler yapısı anlaşıldı. Sanger.
1960	Radyoimmunoassay geliştirildi. Berson Yallow.
1967	Proinsülin geliştirildi. Steiner.
1971	İnsülin reseptörleri bulundu.
1977	İnsülin geni klonlandı. Ulrich.
1978	Saflaştırılmış domuz insülini elde edildi. Eli Lilly.
1981	İnsülin reseptörünün kinaz aktivitesi tarif edildi. Kassaga.
1982	Rekombinant DNA teknolojisi ile insan insülini olan Humulin üretildi. Eli Lilly.
1982	Domuz insülininin insan insülinine enzimatik dönüşümü sağlandı.
1993	İnsülin lispro elde edildi. Jaccobs. Eli Lilly.
1995	İnsülin lispro aminoasitlerinde yapılan değişiklik ile insan insülin analogu elde edildi. Ciszak. Eli Lilly.

hücre metabolizmasındaki etkileri otonomik sinir sisteminin normal kolinerjik etkileri ile birleşerek beta hücrelerinden insülin sekresyonunu sağlar. İntestinal hormonlar, lösin, arjinin gibi bazı aminoasitler ve sulfonilüre grubu bazı ajanlar insülin sekresyonunu başlatır ama insülin sentezi üzerine etkileri yoktur. İnsülinin anabolik bir hormon olarak başlıca fonksiyonları; glikoz ve amino asitlerin transmembran ulaşımı, karaciğer ve iskelet kaslarında glikojen oluşumu, glikozun trigliseridlere dönüşümü, nükleik asit sentezi ve protein sentezidir. İnsülinin metabolizmadaki başlıca fonksiyonu; vücut ağırlığının üçte ikisini teşkil eden, kalp kası, fibroblast, yağ hücreleri ve çizgili kas hücreleri içerisine GLUT4 üzerinden glikoz transportunu sağlamak ve transport hızını arttırmaktır (6, 7).

### İnsülin reseptörü

İnsülinin etkisi, insülinin hedef hücre membranının yüzeyindeki reseptörüne bağlanması ile başlar. İnsan vücudundaki farklı birçok hücrede insülin reseptörü mevcuttur. Özellikle yağ, karaciğer ve kas hücrelerinin insüline biyolojik yanıt oluşturması, insülinin bu dokulardaki reseptörüne bağlanması ile oluşur. İnsülin reseptörleri insülini hızlı, yüksek özgülükle ve pikomolar düzeyinde bile tanıyabilecek affiniteye bağlarlar. İnsülin reseptörü, tek bir gen tarafından kodlanan, iki protein subunit içeren membran glikoproteini olup, 'Büyüme Faktörü Reseptör Ailesi' üyesidir. İnsülin molekülünü bağlayan 135000 kDa büyüklüğündeki alfa subuniti daha büyüktür ve tamamıyla hücre dışı yerleşimlidir. Daha küçük olan 95000 kDa büyüklüğündeki beta subunit ile alfa subunit disülfid bağı ile bağlıdır. Beta subunit hücre membranını boydan boya geçerek sitoplazmaya kadar ulaşır ve hücre içindeki kısmında özelleşmiş sinyal yollarını başlatan tirozin kinaz aktivitesine sahiptir (7).

### İnsülin Direnci

İnsülin direnci; dolaşımda normal konsantrasyondaki insüline karşı azalmış cevap olarak tanımlanır. Obez, diyabetik olmayan bireyler ve tip 2 diyabetik bireylerde insülin direnci görülebilir (8). İnsülin direncinin altında yatan patofizyolojik sebepler yeterince aydınlatılmamıştır. Genellikle insülin direncinin altında insülinin aktivite kusuru görülmektedir. İnsülin direncinin rutin klinik değerlendirmede ölçümü, öglisemik insülin klemp metodu ile yapılabilir ve böylelikle insülin fonksiyonu indirekt olarak değerlendirilmiş olur. İnsülin direncinin geniş bir spektrumu vardır. Klinik tabloda, normal glisemik değerler ve artmış insülin düzeyinden, insülin artmış olmasına rağmen hiperglisemiye kadar farklı tablolar görülebilir bu durumda hasta metabolik sendrom hastası olarak değerlendirilecektir

(9). İnsülin direnci sendromu veya değişik isimlendirmeleri ile sendrom X, metabolik sendrom, sayılacak bazı klinik ve laboratuvar bulguların bir arada görülmesi tablosudur. İnsülin direnci, hiperinsülinemi, obezite, dislipidemi, hipertansiyon durumları hastada bir arada görülebilir bu durumda hasta metabolik sendrom hastası olarak değerlendirilecektir. Dolayısıyla insülin direnci tespit edilen hastalar metabolik sendrom açısından değerlendirilmelidir. Metabolik sendrom ve komponentleri daha sonra daha detaylı olarak incelenecektir (10). İnsülin reseptörü ile ilişkili genlerin çeşitli mutasyonları tanımlanmıştır. İnsülin reseptör gen mutasyonu nadir görülür fakat mutasyon görülen hastalarda insülin direnci sıklığı artmıştır. Glut 4, glikojen sentaz gibi genlerde meydana gelen mutasyonlar da insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişimi ile ilgili bulunmuştur (11). İnsülin direnci; puberte, gebelik gibi süreçlerde adaptasyon ve homeostazisi sürdürmek amacıyla geçici olarak ortaya fizyolojik bir şekilde de ortaya çıkabilir (12). İnsülin direnci, obezite, hipertansiyon gibi ek hastalıklar olmaksızın görülebilir. Obez olmayan ve glikoz toleransı normal bireylerde de insülin direnci görülebileceği gösterilmiştir (13). İnsülin direncinde, insülin reseptörünün konsantrasyonunda, afinitesinde veya her ikisinde meydana gelen anormallikler insülinin etkinliğini bozar. 'Down Regulasyon'; dolaşımda sürekli yüksek insülinin ortaya çıkardığı insülin reseptör sayısındaki azalmayı tanımlar. Muhtemelen insülinin hücre içinde artmış yıkılımı da bu tabloya eşlik etmektedir. Ancak insülin reseptörü çoğunlukla insülin duyarlılığının tek belirleyicisi değildir. Mekanizmaları henüz tam netleşmemiş olsa da insülin direnci çoğunlukla hücre içi post reseptör sinyal yollarının aktivasyonundan kaynaklanmaktadır. Post reseptör insülin direnci, sinyal aktarım bozuklukları ve GLUT 4 mutasyonları gibi sebeplerle ortaya çıkmaktadır. Böylelikle insülin hormonu, reseptörüne bağlanmasına rağmen, reseptör sonrası mekanizmalardaki bozukluk sebebi ile etkili olamamaktadır. Genetik yatkınlık, obezite, sedanter yaşam, yaşlanma ile insülin direncinin gelişimi artmaktadır. İnsülin direnci kilo alımı ile artarken, kilo verilmesi ile azalır. Böylelikle insülin direnci gelişiminde yağ birikiminin önemi anlaşılmaktadır. Yağ dokusunun depolama özelliği dışında sekretuar bir organ özelliği de bulunmaktadır. Adipozitetlerde leptin, adiponektin, rezistin sentezlenir ve bu düzenleyici maddelerin insülin direnci gelişiminde rolü bulunmaktadır. Obezitede görülen serbest yağ asitlerinin artışı insülin direnci gelişiminde etkisi bulunmaktadır (14). İnsülin direnci gelişimi karaciğerde ve böbrekte artmış glikoz yapımı ve kasta azalmış glikoz alımı ile karakterizedir (15). İnsülin direnci ve diyabet patofizyolojisinde hücresel sinyal proteinlerinin rolünü ve muhtemel klinik önemini test etmenin en iyi yollarından biri transgenik sıçan modelleri olmuştur (16). İnsülinin metabolizmada çok önemli

bir görev üstlendiği ve aynı zamanda insülinin mutlak eksikliğinin ketoasidoza yol açtığı transgenik farelerde kanıtlanmıştır. Transgenik insülin üretim kusurlu doğan fareler doğumdan kısa bir süre sonra ketoasidoza girerek ölmüşlerdir. Heterozigot hayvanların çoğu ise klinik olarak normal bulunmuştur. Şiddetli insülin direnci ile seyreden genetik sendromlu hastalarda yapılan klinik gözlemler de bahsedilen hayvan deneyleri ile paralellik göstermektedir (17, 18). Heterozigot olarak insülin reseptör geni kusuru bulunanlar, klinik olarak semptom göstermezler veya sadece hafif bir glikoz intoleransı gösterirler. Bu şekildeki deney hayvanlarında heterozigot insülin reseptörüne insülin reseptör substrat-1 (IRS-1)'in hatalı bir aleli eklendiğinde bir post reseptör defekti eklenmesi yoluyla insülin direnci artar ve sonuçta diyabetin klinik bulguları ortaya çıkar. Bu durum transgenik poligenik hastalık modeline bir örnektir (19). Obezite, sedanter yaşam tarzı, sigara içimi, düşük doğum ağırlığı ve perinatal malnutrasyonun insülin direnci gelişimi ile ilgisi gösterilmiştir. Adipoz doku ve bu dokudan salınan hormonlar, hipotalamus-hipofiz-adrenal aks bozuklukları, ilerleyen yaş, genetik ve çevresel nedenler de insülin direnci gelişiminde etkilidir. Yakın zamanda elde edilen verilerde insülin direnci gelişiminde düşük dereceli inflamasyon gözlemlendiği de bildirilmiştir (20).

### İnsülin Direnci İle Yağ Doku Arasındaki İlişki

Adipoz doku ile ilgili şaşırtıcı bir keşif, sadece trigliseridler için basit bir depo işlevi görmediği, aynı zamanda birçok peptid ve sitokin salgılayan aktif bir endokrin organ olmasıdır. Salgılanan peptidler arasında, leptin, adiponektin, rezistin sayılabilir. Sitokin olarak ise TNF alfa salgılandığı bilinmektedir. Leptin, rezistin ve adiponektin beyaz yağ dokudan salınarak, enerji metabolizmasını ve insülin duyarlılığını düzenler. Yağ dokunun yerleştiği lokalizasyona göre endokrin aktivitesindeki değişiklikler halen incelenmektedir (21). McGary ve arkadaşları yağ dokusu aktivitesi ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi açıklamak için Lipotoksiste hipotezini ortaya atmışlardır. Artan yağ doku hücre içi lipit birikiminin belirli bazı hücrel sinyal yollarını ve fonksiyonlarını bozduğunu, böylelikle insülin direnci gelişiminde lipit birikiminin önemli rolü olduğunu iddia etmişlerdir. Yapılan hayvan deneylerinde lipit birikimi ile insülin direnci arasındaki ilişki gösterilmiştir (22). Kim ve arkadaşları transgenik lipoatrofik farelerde sinyal aktivasyonun azaldığını ve insülin direncinin görülmeyişini, yağ doku transplantasyonu ile aynı hayvanlarda insülin direnci ortaya çıkabildiğini göstermişlerdir (23). Pankreas beta hücrelerindeki intraselüler lipit metabolizması, insülin sekresyonun düzenlenmesinde rol almaktadır. Hücre içi lipit homeostazisinde meydana gelen değişiklikler insülin direnci ve tip 2 diyabet gibi insülin direnci ile ilgili durumların

nedeni olabilir (24). Yağ dokudan salınan leptin, rezistin ve adiponektin ile insülin direnci arasında bir ilişki olduğu açıktır. Leptin; tokluktan sorumlu olan bir proteindir. Leptin seviyeleri obezitede artar ve beyinde IL-1 salgısını artırır, IL-6 ve TNF alfa üretiminin artmasını sağlayarak insülin direnci oluşumunda rol alır. Adiponektin; yağ dokusundan salınan ve anti-aterosklerotik özellikleri bulunan bir plazma proteindir. Obezite ve tip 2 diyabette adiponektin düzeyleri azalır. İnsülin direnci gelişiminde ve insülin direnci sendromu komplikasyonlarının ortaya çıkmasında adiponektin düzeylerinin azalması etkilidir. Resistin: Yakın zamanda tanımlanan ve adipositlerce sentez edilen bir diğer madde PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Reseptors; karbonhidrat ve yağ metabolizmasını düzenleyen hücre içi reseptör sistemi) sisteminin bir parçasıdır ve insülin direnci oluşumunda etkilidir (25, 26).

### İnsülin Direnci ve Beslenme

Bir bilim olarak beslenme en geniş anlamda gıdalar ve gıdaları oluşturan besinler bilimi olarak tanımlanır ve gıdalar ile sağlık arasındaki ilişkiyi araştırır (27). İnsülin direnci ile ilişkili; metabolik sendrom, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, gibi hastalıkların ve komplikasyonlarının önlenmesinde ve tedavisinde beslenmenin düzenlenmesi önemli bir yer tutmaktadır. İnsülin direncinin başlangıç aşamalarındaki bireyler, beslenme düzenlenmesi ve egzersiz sayesinde ideal kilolarına ulaştıklarında ve ideal kiloyu uzun süreli koruduklarında, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi oluşumunun önüne geçilmesi mümkün olmaktadır (28). Kilo kontrolünü amaçlayan çok sayıda diyet modeli mevcuttur. Temel prensip, tüketilen kaloriyi kısıtlamak, karbonhidrat ve/veya protein kısıtlaması gibi makro besin dengesini sağlamak ve egzersiz programı ile desteklemektir (29). Karbonhidrat miktarı kısıtlanmış diyetlerin serum glikoz ve insülin seviyelerinde düşüşe yol açabileceği gösterilmiştir. İnsülin direncinin beslenme biçimi ile önlenmesi için karbonhidrat ve toplam kalori kısıtlaması yapılması ve düzenli egzersiz ile bu diyetin takviye edilmesi gerekmektedir (30).

### İnsülin Direnci ve Obezite

Besin kaynaklarının sürekli sağlanmadığı dönemde, yaşamı sürdürebilmek için hemen kullanmak üzere ihtiyaçtan fazla enerji depolanması gerekmektedir. İnsan vücudundaki geniş yağ dokusu depolarında bulunan yağ hücreleri fazla enerjiyi trigliserid olarak depolamaya ve gerektiğinde hormonal ve nöral uyarılarla depolanmış enerjiyi başka bölgelerde kullanılmak üzere serbest yağ asitleri olarak serbest bırakmaya adapte olmuşlardır. Nöral ve endokrin sistem tarafından yönetilen yağ depolama

ve kullanma sistemi uzun süreli açlığa dayanmayı sağlamaktadır. Ancak aşırı beslenme ve sedanter yaşam tarzı birlikteliğinde, bu sistem genetik faktörlerden de etkilenecek yağ enerji depolarını çok artırır ve olumsuz sağlık sonuçlarına yol açar. Obezite yağ doku kitlesinin aşırı olması halidir. Sıklıkla obezite artmış vücut ağırlığı ile eşdeğer görülse de bu yaklaşım her zaman doğru değildir. Yağ depoları dolu olmayan fakat kaslı bireylerde standardın üstünde vücut ağırlığı gözlenebilir. Obezite sıklığı günden güne artmaktadır. Kadınlarda, çocuklarda ve yoksul kesimde obezite sıklığı artışı dikkati çekmektedir. Tıbbi açıdan obezite prevelansı endişe vericidir (31). Obezite insülin direncinin en sık nedenidir. Diyabet henüz gelişmeden, obezite ve insülin direnci birlikteliği görülebilir. Beta hücre fonksiyonları bozulmamış obez bireylerde insülin direncini kompanse etmek için insülin sekresyonu artar. Obez bireylerde normal bireylere göre insülin sekresyonu üç kate kadar artış gösterir. Yüksek insülin düzeyleri hormonun etkisindeki azalmayı bir süre kompanse edebilir. Bu sayede glikoz konsantrasyonu normal bireylerle obez bireyler karşılaştırıldığında aynı dar aralıkta tutulabilir. Dolayısıyla obez bireylerde diyabet gelişimi insülin direnci gelişiminden on yıl veya daha uzun bir süre sonra gerçekleşebilir (14). Obezite basitçe alınan enerjinin tüketilenden fazla olması ile gelişir. Bu nedenle obezite tedavisinde, alınan enerji miktarının optimuma indirilmesi ve enerji tüketiminin yani fiziksel aktivitenin artırılması ana ilkelerdir. Kalorisi çok ağır kısıtlanmış bir diyet yerine günlük 300-500 kcal arasında bir azaltma yeterli olacaktır. Fizik aktivite haftada 5-10 saat, günde 50 dakika tempolu yürüyüş şeklinde planlanmalı ve makul bir şekilde artırılmalıdır. Fiziksel aktivite ile kilo kaybı sağlanırken, doğrudan insülin direncini azaltıcı etki de görülmektedir. Yeni çalışmalar glikoz, früktoz, mısır şuruplarını içeren gıdaların fazla miktarda tüketilmesinin insülin direncini, tip 2 diyabet riskini ve obeziteyi özellikle arttırdığını göstermektedir (32, 33). Sonuçta obezite diyabet için önemli bir risk faktörüdür ve tip 2 diyabet hastalarının % 80 kadarı obezdir. Kilo kaybı ise insülin duyarlılığını artırırken ve diyabette serum glikoz kontrolüne yardımcı olur (34, 35).

### İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabet

Diyabet, pankreasın yeterli insülin üretememesi ya da üretilen insülinin hedef dokuda görevini yapamaması sonucunda, besinlerle vücuda alınan glikozun kullanılamaması ve kan şekerinin hızla yükselmesi tablosudur. Kan şekerinin yükselmesi ile ortaya çıkan belirtilerden bazıları; aşırı susuzluk hissi, sık idrara çıkma, yorgunluk, halsizlik, açıklanamayan kilo kaybıdır. Hastalığın daha da ilerlemesi durumunda görmede değişiklikler, el ve ayakta uyuşma hissi, yara iyileşmesinde gecikme ve

kaşınma hissi görünebilir. Diyabet, tüm dünyada etkili ve her yaş, cins ve ırktan milyonlarca kişiyi etkileyen bir hastalıktır (36). Tip 2 Diyabet, ABD'deki diyabet popülasyonunun % 90'ını oluşturur. Egzersiz miktarı arttıkça ve kilo verilmesi sağlandıkça tip 2 diyabet gelişiminin önüne geçilebilir. Tip 2 diyabet gelişiminde genetik faktörler de oldukça etkilidir. Monozigot ikizlerde hastalık gelişmesi durumunda her iki bireyde de hastalık oluşumu gözlenmektedir. Hastalık oluşumunda virüslerin ve otoimmün antikorların rolü bulunmaz. Tip 2 diyabette görülen metabolik değişiklikler hastalığın insüline bağımlı Tip 1 formuna göre daha ilimlidir çünkü yetersiz de olsa insülin salınımı devam etmektedir. İnsülin sekresyonu sayesinde ketogenez ve diyabetik ketoasidoz kısmen önlenir.

### Tip 2 diyabette önleme stratejileri

Haftada 150 dakika, günlük 50 dakika yürüyüş ve benzeri egzersiz, diyet düzenlenmesi ve vücut ağırlığının % 7'sinin kaybını içeren, egzersizi artırma, beslenmeyi düzenleme gibi ciddi hayat tarzı değişikliklerinin tip 2 diyabeti önleme veya geciktirmede alınabilecek en etkili önlem olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca metformin ve troglitazon tedavisi de tip 2 diyabet gelişimini önlemiştir (37).

### Tip 2 Diyabette Beslenme

Tip 2 diyabet hastalarının diyetlerinin düzenlenmesinde;

1. Günlük kalori alımı 3 ana, 3 ara öğün olmak üzere, 6 öğüne bölünerek az ve sık aralıklarla beslenmelidir.
2. Gıda sanayisinde üretilmiş, işlenmiş, şekerli yiyecek ve içeceklerden sakınılmalıdır.
3. Günlük enerji gereksiniminin yarısından fazlası karbonhidratlardan gelmeli ve bunun çoğunluğunu da posa içeriği yüksek besinler oluşturmalıdır.
4. Yağ alımı azaltılmalıdır.
5. Tuz alımı azaltılmalı, hazır gıda ve salamuralardaki tuz miktarları dikkate alınmalıdır.
6. Yemeğin yağ içeriğini arttıran kızartma, kavurma gibi hazırlama yöntemleri ile yağlı et, sakatat, kaymak, sucuk, pastırma, mayonez, krema, pasta, börek gibi yağ ve kolesterol içeriği yüksek besinlerden sakınılmalıdır.

Temel prensipler olarak kabul edilir. Diyabet tedavisinin birinci basamağı beslenme planına en iyi şekilde uyulmasıdır. Diyabetik ilaçları ya da insülini kullanmak diyet düzenlemesine uymamayı gerektirmez. Tam tersine diyet uyumu yetersiz olan hastaların kullandığı ilaçların etkisi azalabileceği gibi diyabetin diğer organ hasarlarını da hızlandıracaktır (36).



## İnsülin Direnci ve Metabolik Sendrom

### Metabolik sendrom

Metabolik sendrom etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış, Diyabetes Mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri topluluğudur. Çok eskiden beri bilinmesine rağmen, henüz tanı kriterleri konusunda da tam bir görüş birliğine varılamamıştır. Dünyada ve ülkemizde erişkin toplumda metabolik sendrom sıklığı giderek artmakta, morbidite ve mortalite artışına yol açmakta, ortalamada erişkin toplumun üçte birine yakın bir oranda görünerek giderek büyüyen bir toplum sağlığı sorunu haline gelmektedir. Metabolik sendromun merkezinde insülin direnci yer almaktadır. İnsülin direnci sendromu, sendrom X gibi isimlerle de adlandırılan metabolik sendroma ilk defa Reaven ve arkadaşları 1988'de dikkat çekmişlerdir. Metabolik sendrom tanı kriterleri, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından 2009 yılında yayınlanan; Metabolik Sendrom Kılavuzu'ndaki hali ile tablo 2'de gösterilmiştir.

İnsülin direnci ile obezite, tip 2 diyabet, yüksek plazma trigliseritleri, düşük plazma HDL kolesterol dolayısıyla

artmış kardiyovasküler risk arasındaki ilişki gösterilmiştir (10). Metabolik sendrom ilk tanımlandığından bu yana kardiyovasküler risk faktörlerine dair deneysel, klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda elde edilen bulgular daha da netleşmiştir. İnflamasyon, fibrinoliz ve endotel disfonksiyonu gelişmesi ile kardiyovasküler risk artışının gerçekleştiği gösterilmiştir. Genetik faktörler, visseral obezite ve çevresel faktörler bir araya geldiğinde, inflamasyon, insülin direnci, endotel disfonksiyonu ve mikroalbuminüri gelişmektedir. Sonuçta dislipidemi, glikoz intoleransı, hemostaz bozukluğu, kan basıncı artışı ortaya çıkarak, kardiyovasküler hastalık riski başta olmak üzere, obezite, tip 2 diyabetes mellitus, steatohepatitis ve polikistik over sendromu gibi ciddi hastalık riski artışları görülmektedir (38). Bu ilişkiler aşağıda şekil 1'de şematize edilmiştir.

Kardiyovasküler hastalık riski artışı bu hastalarda belirgindir (40). İnsülin direnci ile ilişkili olan ve nadir görülen klinik sendromlar bulunmaktadır. Tip A insülin direnci sendromu prototip olarak incelenebilir; hiperinsülinemi, akantozis nigrikans, ovaryan hiperandrojenizm ile insülin direnci birlikteliğidir (41). Metabolik sendromda insülin direnci sonucu karaciğerde basit yağ birikiminden (hepatosteatoz),

**Tablo 2** Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.

#### Aşağıdakilerden en az biri :

Diyabetes Mellitus  
Bozulmuş glikoz intoleransı  
İnsülin direnci

ve

#### Aşağıdakilerden en az ikisi :

Hipertansiyon

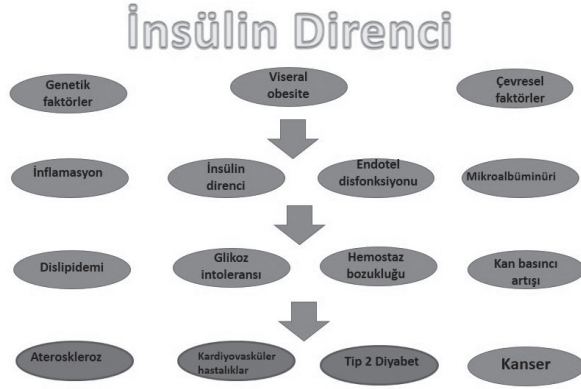
Sistolik kan basıncı > 130,  
diyastolik kan basıncı > 85mmHg  
veya antipertansif ilaç kullanmak

Dislipidemi

Trigliserid düzeyi > 150mg/dl veya  
HDL düzeyi erkekte < 40, kadında < 50mg/dl

Abdominal obezite

Vücut kitle indeksi (VKİ) > 30 veya  
bel çevresi: erkeklerde > 94 cm,  
kadınlarda > 80 cm



### Şekil 1:

İnsülin direnci ile kardiyovasküler hastalık ve diğer riskler arasındaki bağlar

transaminaz yüksekliğine (steatohepatit), hatta siroza kadar ilerleyebilen bir seyir izler. Bu hastaların adipoz dokularından salınan ve artmış; TNF alfa, IL-6, IL-8, leptin, rezistin ve adiponektin seviyeleri görünür. Her obez hasta metabolik sendrom açısından taranmalıdır (42). Metabolik sendromlu kadın hastalarda polikistik over sendromu yönünden de değerlendirme yapılmalıdır (43). Metabolik sendrom tedavisinde ilk hedef yaşam tarzı değişikliğidir. Diyet düzenlenmesi, düzenli egzersiz yapılması yolu ile insülin direncinin geriletilmesi hedeflenmektedir.

### İnsülin Direncinin Etken Olabileceği Bazı Semptom ya da Hastalıklar

#### İnsülin direncinin endotele etkisi ve hipertansiyon

İnsülin direnci vasküler endotelin aktif endokrin fonksiyonlarına ait dengelyi bozarak hipertansiyona yol açabilir (44).

#### İnsülin direnci ve oksidatif stres

Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında, hücresel düzeyde oksidatif strese maruz kalınca, insülin sinyal iletiminin inhibisyonu gösterilmiştir. Böylelikle insülin direncinin oksidatif stres ile ilişkisi bulunmuştur (45).

#### İnsülin direnci ve hiperkoagulabilite

İnsülin direncinde; plasminojen aktivatör inhibitör-1, Faktör VII, Faktör VIII, von-Willebrand faktör ve fibrinojen

düzeylerini yükselterek makrovasküler hastalık riskini artırır (39).

İnsülin direnci; nörodejeneratif ve enfeksiyöz hastalıklar İnsülin direnci ile ilgili tip 2 diyabet, obezite gibi metabolik bozukluklar, sıklıkla immün bozukluk ile birlikte. İnsülin direnci olan bireylerde nörodejeneratif hastalıkların gelişme sıklığının arttığı gösterilmiştir (46). İnsülin direnci bulunan hastalarda yapılan çalışmada enfeksiyon gelişme sıklığının arttığı gösterilmiştir (47).

### İnsülin direnci ve kanser

İnsülin direnci ile kanser arasındaki ilişkiye uzun yıllardır dikkat çekilmektedir. İnsülin direnci ile meme kanseri arasındaki ilişki 1992'de gösterilmiştir (48). Yapılan bir meta-analizde; insülin direnci ve kanser arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışma ile ilişkinin güçlü boyutları aydınlatılmıştır (49). Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, renal hücreli kanser ile insülin direnci arasındaki ilişki gösterilmiştir (50). Yakın tarihte yapılan çalışmalar ile insülin direnci ile ilişkisi gösterilen diğer bir kanser türü de prostat kanseridir (51). Endometrium kanseri ile insülin direnci arasında da güçlü bir ilişki gösterilmiştir (52). İnsülin direncinin çok sayıda farklı kanser türü ile muhtemel ilişkilerinin gösterilmesine karşılık, kansere yol bu ilişkiyi oluşturan moleküler mekanizmalar henüz aydınlatılamamıştır ve araştırılmaya devam edilmektedir.

### İnsülin direnci ve kandaki c-peptid düzey değişiklikleri

C-peptid, proinsülin yapısındaki A ve B zincirlerini birbirine bağlayan ve insülin sentezi esnasında, proinsülin denilen öncül maddeden koparılan bir kısımdır. Şayet normal düzeyde insülin üretimi varsa, kandaki c-peptid düzeyi de normaldir. Tip 1 DM'da pankreas tarafından üretilen insülin miktarı çok düşüktür veya yoktur ve c-peptid düzeyi de çok düşüktür. İnsülin direncinin bulunduğu Tip 2 DM'da ise, c-peptid düzeyi normal veya yüksek olabilir (53).

### İnsülin Direncinin Ölçülmesi

#### Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp

Öglisemik hiperinsülinemik klemp metodu, De Fronzo'un tarif ettiği bir yöntemdir. Periferik insülin direncini belirlemek için altın standarttır. Testin temel prensibi hiperinsülinemik bir ortam oluşturup, bu ortamda glikoz düzeyini normal aralıkta tutmak için verilen glikozun kullanılma hızını belirlemektir. 10-12 saatlik açlık sonrası teste başlanır. Eğer hasta insülin kullanıyorsa 24 saat öncesinden orta etkili insülinler kesilir. Glikoz düzeyinin sağlıklı aralıkta tutulması insülin infüzyonu ile sağlanır, testten 2 saat sonra

infüzyona son verilir. Girişimsel ve yapılması zor bir işlem olduğu için, özel donanım ve bu konuda deneyimli kişilerin varlığı gerektiğinden, rutinden ziyade araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir (54).

### Açlık insülin düzeyi ile insülin direnci tahmini

Açlık insülin düzeyinin de tek başına insülin direncini doğruya yakın olarak yansıtılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Normal glikoz toleranslı bireylerde, açlık insülin düzeyi 13 mikroU/ml olanların %74'ünde,  $\geq 18$  mikroU/ml olanların da tümünde, insülin direnci saptanmıştır. Açlıkta normal insülin düzeyi 2-10 mikroU/ml'dir (55).

### Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT)'de

#### 1. saat insülin düzeyi ile insülin direnci tahmini

Sağlıklı bireylerde, test edildiğinde OGTT'de, glikoz verildikten 1 saat sonra, insülin düzeyi 150 mU/ml'nin altındadır. İnsülin direncinin ilk döneminde glikoz verilmesi sonrasında normalden daha fazla insülin salgınır. OGTT'de 1. saat insülin değeri  $>150$  mU/ml ise insülin direnci gösterir. İnsülin dirençli hastanın daha ileri dönemlerinde bu insülin yanıtı azalır (56).

HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) metodu

Öglisemik insülin klemp testinin pahalı ve zahmetli bir test olması sebebiyle klinik pratikte en sık kullanılan insülin direnci ölçüm metodu; HOMA formülüdür.

$HOMA = \frac{\text{Açlık insülini (mikroU/ml)} \times \text{Açlık plazma glikozu (mg/dl)}}{405}$

Açlık insülin ve glikoz ölçüm sonuçları formülde yerine konularak HOMA değeri hesaplanır. Normal bireylerde HOMA değeri 2,7'den küçük olmalıdır. HOMA değeri 2,7 ve üzerinde ise değişik derecelerde insülin direncini gösterir (57-59).

### Sonuç

İnsülin direnci, obezite ve abdominal yağ dokusu kitlesi ile yakından ilişkili bir metabolik bozukluktur. İnsülin direncinin patogenezi dönük yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Genetik araştırmalar ile insülin direncinin poligenik etyolojisi açıklanmalıdır. Moleküler araştırmalar ile insülin direncinin mekanizmaları açıklanırsa önlenmesi için yeni yollar açılacaktır. İnsülin direncinin komplikasyonları ile sinyal yolları arasındaki güçlü ilişki her geçen gün daha fazla ortaya çıkmaktadır. Obezitenin önlenmesi ve azaltılması insülin direncini önlemek adına önemlidir. Sağlıklı görünen bireylerde insülin direnci

bulunabilir. Risk grubunda olan bireylerde insülin direnci taramaları erken dönemde teşhis imkânı verebilir. İnsülin direncinin tespiti, açlık kan glikozu ve insülini ölçümü sayesinde, HOMA formülü ile kolayca yapılabilir. Erken dönemde tespiti ve diyet düzenlenmesi, düzenli egzersiz yapılması, kilo verilmesi şeklinde yaşam tarzı değişikliği ile oluşacak ciddi hastalıkların önüne geçilebilir. İnsülin direncinin uzun yıllar devam etmesi ve obezitenin eşlik etmesi sonucu, tip 2 Diyabetes Mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, kanser tablolarının biri, ikisi veya tümünün gelişmesi kaçınılmazdır.

### Kaynaklar

1. Zimmet PZ, Alberti KGMM. Epidemiology of Diabetes—Status of a Pandemic and Issues Around Metabolic Surgery. *Diabetes Care* 2016;39(6):878-883.
2. Satman I, R Rea R, Eriksson M, Mosenzon O, Pratley R, M Baeres F, D Orsted D, F Mann J; LEADER Trial Investigators. LEADER-6: Baseline renal function and associated factors in a high cardiovascular risk type 2 diabetes population. *J Diabetes Complications* 2016;30(8):1631-1639.
3. Gundogan NU. The Story of A Nobel Prize, The 80th Anniversary of the Discovery of Insulin. Baskent University Publication, 2001, Ankara, p: 5-55
4. Sanjeevi C.B. One hundred years of Nobel Prize and Diabete. *Diabetologia* 2001;44:9:37-38.
5. Gürdöl F, Ademoğlu E. Biyokimya, 2. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2012;238.
6. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Robbins Temel Patoloji, 7. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2003;642.
7. David GG, Shoback D. Greenspan's Lange Temel ve Klinik Endokrinoloji, 8. Baskı, İstanbul, Güneş Tıp Kitabevleri 2009;660-667.
8. Flier JS. Lilly Lecture: syndromes of insulin resistance. From patient to gene and back again. *Diabetes* 1992;41:1207-19.
9. American Diabetes Association. Concensus Development Conference on Insulin Resistance. *Diabetes Care* 1998;21:310-4.
10. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insülin resistance in human disease (Review). *Diabetes* 1988;37:1595-607.
11. Almind K, Doria A, Kahn CR. Putting the genes for type 2 diabetes on the map. *Nat Med* 2001;7:277-9.
12. Gürlek A. İnsülin Direncinde Genetik Faktörler. *Klinik Endokrinoloji. İzmir, Meta Basım* 2001;49-53.

13. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1169-73.
14. Solymoss BC, Bourassa MG, Lespérance J, Levesque S, Marcil M, Varga S, Campeau L. Incidence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in patients with coronary arter disease. *Coron Artery Dis* 2003;14:207-12.
15. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. *Biyokimya Lipincott*, 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2007;340-345.
16. Mauvais-Jarvis F, Kulkarni RN, Kahn CR. Knockout models are useful tools to dissect the patophysiology and genetics of insulin resistance. *Clin Endocrinol* 2002;57:1-7.
17. Accili D, Drago J, Lee EJ, Johnson MD, Cool MH, Salvatore P, et al. Early neonatal death in mice homozygous for a null allele of the insulin receptor gene. *Nat Gen* 1996;12:106-9.
18. Joshi RL, Lamothe B, Cordonnier N, Mesbah K, Monthieux E, Jami J, et al. Targeted disruption of the insülin reseptor gene in the mouse results in neonatal lethality. *EMBO J* 1996;15:1542-7.
19. Brüning JC, Winnay J, Bonner-Weir S, Taylor SI, Accili D, Kahn CR. Development of a novel polygenic model of NIDDM in mice heterozygous for IR and IRS-1 null alleles. *Cell* 1997;88:561-72.
20. Das UN. Minireview: Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? *Exp Biol Med* 2002;227(11):989-97.
21. Montagne CT, O'Rahilly S. The perils of portliness – causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000;49:883-8.
22. McGary JD. Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of the type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:7-18.
23. Kim JK, Gavrilova O, Chen Y. Mechanisms of insulin resistance in a ZIP/17-1 fatless mice. *Biol Chem* 2000;276:8456-60.
24. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002;32:S13:14-23.
25. Özata M, Yösem A. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet*. İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık 2006;553-55.
26. Howell KR, Powell TL. Effects of maternal obesity on placental function and fetal development. *Reproduction*. 2017;153(3):97-108.
27. Salway J.G. *Metabolizma Atlası Bir Bakışta Metabolizma*, 3. Baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi 2012;112.
28. Yenigün M. *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*, 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001;51.
29. Shils ME. *Modern Nutrition in Health and Disease*, 9. Baskı, Lippincott Williams and Wilkins, 1999;121-129.
30. Li G, Zhang P, Wang J. The long-term effects of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20 year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1783-1789.
31. Lowe MR, Miller-Kovach K, Frye N. An initial evaluation of a commercial weight loss program: short-term effects on weight, eating behavior, and mood. *Obes Res* 1999;7:51-59.
32. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* 2011;34:11-61.
33. Jameson JL. *Harrison Endokrinoloji*, 16. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2009;268-271.
34. Schulz MB. Sugar –sweetened beverages, weight gain and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA* 2004; 292:927-34.
35. Sencer E, Orhan Y. *Beslenme*, 1. Baskı, İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık 2005;560-562.
36. Haffner S, Taegtmeyer H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation* 2003;30:108(13):1541-5.
37. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;13:292(14):1724-37.
38. Özenoğlu A, Hatemi HH. *Diabette Beslenme*. İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık 2004;11-18.
39. Lavin N. Lippincott Williams & Wilkins. *Endokrinoloji ve Metabolizma El Kitabı*, 3. Baskı, İstanbul, Güneş Kitabevi 2006;105-116.
40. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:713-18.
41. *Metabolik Sendrom Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*, Ankara, Tuna Matbaacılık 2009;1-25.
42. Expert panel. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001;285:2486-97.
43. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns ED. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, Fourth Edition. Elsevier Saunders 2006;445-592.
44. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25(9):1551-6.
45. McMurray F, Patten DA, Harper ME. *Reactive Oxygen*

- Species and Oxidative Stress in Obesity-Recent Findings and Empirical Approaches. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24(11):2301-2310.
46. Kaidonvich-Beilin O. Crosstalk between metabolic and neuropsychiatric disorders. *F1000 Biol Rep* 2012;4:14. doi: 10.3410/B4-14.
47. Jeon CY, Haan MN, Cheng C, Clayton ER, Mayed ER, Miller JW. *Helicobacter Pylori* infection is associated with an increased rate of diabetes. *Diabetes care* 2012;35:520-25.
48. Brunning PF, Bonfrer JM, Von Noord PA, Hart A, de Jong Bakker M. Insulin resistance and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1992;21:52(4):511-16.
49. Byers T, Sedjo RL. Does international weight loss reduce cancer risk? *Diabetes Obesity Metabolism* 2011;13:1063-72.
50. Spyridopoulos TN, Dessypris N, Antoniadis AG, Gialamas S, Antolopoulos CN, Katsifoti K, et al. Insulin resistance and risk of renal cancer. A case control study. *Hormones* 2012;11:308-15.
51. Ma J, Li H, Giovanucci E, Mucci L, Qiu W, Nguyen PL, et al. Prediagnostic body-mass index, plasma C peptide concentration and prostate cancer. Specific mortality in men with prostate cancer; a long term survival analysis. *Lancet oncology* 2008;9:1039-47.
52. Wang Y, Hua S, Tian W, Zhang L, Zhao J, Zhang H, et al. Mitogenic and anti-apoptotic effects of insulin in endometrial cancer are phosphatidylinositol 3-kinase. *Gynecologic Oncology* 2012;125:734-741.
53. Pearson ER. Personalized medicine in diabetes: the role of 'omics' and biomarkers. *Diabet Med* 2016;33(6):712-7.
54. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237(3):214-23.
55. Hermans MP, Levy JC, Morris JC, Turner RC. Comparison of tests of beta-cell function across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetes* 1999;48(9):1779-86.
56. Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. *MJA* 1998;169:537-40.
57. Mathews DR, Hosker DP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis Model Assessment-Insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-419.
58. Pick A, Clark J, Kupstrup C, Levisett M, Pugh W, Bonner-Weir S, et al. Role of apoptosis in failure of beta cell mass compensation for insulin resistance and beta cell defects in the male Zucker diabetic fatty rat. *Diabetes* 1998;47:358-364.
59. Powell K. The two faces of fat. *Nature* 2007;447:525-527.



## DÜZELTME

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisinde Cilt 24, Sayı 2 (2017)' de yayınlanmış olan '**Renal hücreli karsinomlarda immunohistokimyasal yöntemle saptanan FoxO1, anneksin 2 ve p53 ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisinin araştırılması**' başlıklı makale Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinasyon Birimi tarafından 3343-TU1-12 proje numarası ile desteklenmiştir.