

EDITORIAL

Sayın okuyucularımız,

2018 yılında yayın hayatına başlayan “Medical Research Report” adlı dergimizin dördüncü yılına ait ilk sayısının yayınlanmasının heyecanı içindeyiz. Derginin yayınlanma aşamasında çeşitli sorunlar çıkması nedeniyle geçte olsa karşınızdayız. Sizlerin desteği ve katkılarıyla nice yeni sayıların yayınlanacağını umuyoruz.

“Medical Research Report” adıyla yayınlanmaya başlanan dergimiz, tıp alanında uğraşan bilim insanlarının akademik hassasiyetlere uygun şekilde hazırladığı tüm yazılara açıktır. “Medical Research Report” un en önemli hedefi yazıların bilim ve etik ilkeler ışığında hızlı ve etkin değerlendirilmesinin sağlanmasıdır.

Ülkemizde son yıllarda akademik faaliyetlerin canlandığı göz önüne alındığında çıktığımız yolun ağırlığının ve öneminin farkındayız. Dergimizde yazı değerlendirmek veya herhangi bir konu için lütfen bizimle temasa geçmekte tereddüt etmeyiniz.

Bu çerçevede sizlerle daha iyi yarınlarda buluşma gayreti içindeyiz.

Hepinize İyi okumalar dilerim.

Editör

Dear readers,

We are in the excitement of publishing the first issue of the fourth year of our journal “Medical Research Report”, which was established in 2018. Due to various problems in the publication phase of the journal, we are in the late. We hope that many new numbers will be published with your support and contributions.

Our journal, which is started to be published as Medical Research Report” is open to all articles prepared by scientists in accordance with academic sensibilities. The most important goal of the Medical Research Report” is to ensure that the articles are evaluated quickly and effectively in the light of scientific and ethical principles.

We are aware of the of the path we have taken in the recent years in our country for academic efforts. Please do not hesitate to contact us for reviewing a manuscript or asking information about any topic.

In this context, we are in an effort to meet you with better tomorrows.

I wish you all a good read.

Editor

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. Merhaba	1
2 İçindekiler	2
3. Evaluation of Sleep Disorders in Patients with Monosymptomatic Enuresis Nocturna Banu Turhan ,Bünyamin Dikici ,Kenan Kocabay ,Ali Nihat Annakkaya	3-10
4. İki tip bağlayıcı ajanın monomer salınımlarının pulpa fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi. Başak Kızıltan Eliaçık, Figen Seymen	11 - 28
5. Obezite Ve Demir Eksikliği Anemisi İle İlgili Kan Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi Kübra NOKTA, Salih MOLLAHALİLOĞLU	29 - 36
6. Çocuk Diş Hekimliğinde Gümüş Diamin Florürün Kullanımı Meltem KARAHAN, Başak KIZILTAN ELİAÇIK	37 - 48
7. D Vitamini ve Kronik Böbrek Hastalıkları ile İlişkisi Çiğdem AYVAZ, Nimetcan MEHMET	49 - 60
8. Brimonidin tartrata bağlı ortaya çıkan toksik konjonktivit Abdullah BEYOĞLU, Ali MEŞEN, Hüseyin GÜZEL	61 – 64
9. Postpartum Bilateral Santral Retinal Ven Oklüzyonu ile Başvuran Bir Kronik Lenfositik Lösemi Olgusu Kamil YAVUZER, Beyza YAVUZER, Ali MEŞEN	65-70

ORIGINAL
ARTICLE

Evaluation of Sleep Disorders in Patients with Monosymptomatic Enuresis Nocturna

Banu Turhan¹, Bünyamin Dikici², Kenan Kocabay³, Ali Nihat Annakkaya³

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD, Adana, Türkiye.

²Özel Yüzyıl Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye.

³Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Düzce, Türkiye.

ABSTRACT

Aim: It was aimed to investigate the relationship between the sleep disorders and monosymptomatic enuresis nocturna (MEN) and also to evaluate the possible etiological factors causing MEN.

Material and methods: Fifty patients having complaints of enuresis nocturna were evaluated. All of the cases were examined in detail and patients with secondary organic causes were excluded from the study. As a result of the anamnesis and examinations, 34 patients (68.0%) determined to have primary MEN underwent sleep test all night with full polysomnography method. **Results:** Twenty nine (85.3%) of the patients were diagnosed with different degrees of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and included in the study. Correlation of the apnea score values with the patients' age, frequency of bedwetting, body mass index (BMI) and bladder capacity were analyzed; and there was only a statistically significant positive correlation with BMI ($r=0.384$, $p=0.047$). The patients were divided into weight groups and compared in terms of apnea score, bed wetting frequency and bladder capacity; and the median apnea score of the obese group was found to be statistically significantly higher than the normal and overweight groups ($p=0.019$). **Conclusion:** OSAS and obesity are present in a significant proportion of patients diagnosed with MEN, and these two diseases are effective factors in the development of MEN.

Key words: Nocturnal enuresis; Obstructive Sleep Apnea Syndrome; Child; Polysomnography

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada uyku bozuklukları ile monosemptomatik enürezis nokturna (MEN) arasındaki ilişkinin araştırılması ve MEN'e neden olan olası etiyolojik faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı. Gereç ve **Yöntemler:** Enürezis nokturna şikâyeti olan 50 hasta değerlendirilmeye alındı. Tüm olguların ayrıntılı incelemesi sonucunda ikincil organik nedenleri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıntılı anamnez ve detaylı muayeneler neticesinde, primer MEN olduğu saptanan 34 hastaya (%68,0) bütün gece tam polisomnografi yöntemi ile uyku testi yapılarak kayıt altına alındı. **Bulgular:** Çalışmada değerlendirilen elli hastanın yirmi dokuzuna (%85,3) farklı derecelerde obstrüktif uyku apne sendromu tanısı konuldu ve bu hastalar çalışmaya dâhil edildi. Elde edilen apne skor değerlerinin; hastaların yaşı, alt ıslatma sıklığı, vücut kitle indeksi ve mesane kapasitesi ile korelasyonu analiz edildi ve analizler sonucunda sadece apne skoru değerleri ile vücut kitle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0,384$; $p=0,047$). Hastalar ek olarak ağırlık gruplarına ayrılarak apne skoru, alt ıslatma sıklığı ve mesane kapasitesi açısından karşılaştırıldı ve alt ıslatma sıklığı ile mesane kapasitesi açısından anlamlı farklılıklar tespit edilmezken; obez grubun ortanca apne skoru normal ve fazla kilolu gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,019$). **Sonuç:** Obezite ve obstrüktif uyku apne sendromu, MEN tanısı konan hastaların önemli bir kısmında mevcuttur ve bu iki hastalık, MEN gelişiminde etkili faktörlerdir.

Anahtar kelimeler: Gece idrar kaçırma; Tıkaçıcı uyku apne sendromu; Çocuk; Polisomnografi

Cite this article as: Turhan B, Dikici B, Kocabay K, Annakkaya AN. Evaluation of Sleep Disorders in Patients with Monosymptomatic Enuresis Nocturna. Medical Research Reports 2021; 4(1):3-10

Corresponding Author: Banu Turhan **Correspondence Adress:** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD, Sinanpaşa Mahallesi 01790, Sarıçam, Adana, Türkiye. Mail: benguulkuturhan@yahoo.com

INTRODUCTION

Enuresis is involuntary recurrent daytime or nighttime urinary incontinence after the age when children need to gain bladder control (1). Genetic, organic, psychosocial and developmental factors, cortical centers controlling the sleep-wake system, irregularities in bladder physiology and hormonal factors play important roles in its etiopathogenesis (2). The incidence is 15-20% in 5 years old, 10% in 7 years old, 5% in 10 years old, 2-3% in children between the ages of twelve and fourteen, and the spontaneous cure is between the ages of fourteen to sixteen. An average of 15% spontaneous remission is observed annually. In general, 60% of enuretic children are boys and 40% are girls (3). Enuresis nocturna (EN) is a pathology that occurs when children cannot suppress nighttime bladder contractions. The disease is called monosymptomatic enuresis nocturna (MEN) in patients with EN without bladder dysfunction and lower urinary tract pathologies. Although the mechanism of action of the increased MEN incidence observed in patients with obstructive sleep apnea (Obstructive Sleep Apnea Syndrome, OSAS) is not fully known; children with OSAS have a high negative intrathoracic pressure due to increased inspiratory efficacy during sleep. As a result of ongoing oscillation in intrathoracic pressure, cardiac distension develops and this can lead to the release of atrial natriuretic peptide (ANP) and brain-type natriuretic peptide (BNP) that trigger the enuresis (4). The possible relationship between OSAS and MEN

has been reported in many previous retrospective studies (5-7). In this study, it was aimed to investigate the sleep disorders in patients with MEN; based on the results, the relationship between the sleep disorder and MEN was evaluated.

MATERIAL AND METHODS

Fifty patients who admitted to our Pediatrics Outpatient Clinic having complaints of EN were evaluated. This study was supported by grants from the Scientific Research Projects Unit of our university and the institutional review board approved the study (2012.04.03.102). Detailed information was given to the relatives of all patients and their informed consent was obtained. Patients over 5 years old, who had 2 or more bedwetting per week and who had bedwetting problems for more than 3 months were accepted as having EN and included in the study. All of the cases were evaluated for secondary organic causes that may cause enuresis. Patients were evaluated with detailed anamnesis and who had more than two recurrent urinary tract infections and anomalies related to the urinary system were excluded from the study. Also the patients were questioned about overactive bladder and diurnal enuresis (daily urination frequency, urgency symptoms like leg crossing and Vincent's curtsey) and if present excluded from the study.

Detailed physical examinations were performed after taking the patients' and their family history. In addition to general pediatric

examinations, patients were also examined for bladder globe, suprapubic tenderness, signs of genital infection and costovertebral angle sensitivity.

Direct abdominal radiographs were taken while standing and lying down and patients were evaluated for urolithiasis and vertebral anomalies. Bladder volume measurements were made with urinary system ultrasonography (USG) when the bladders of the patients were fully loaded. Patients were taken to urinary system USG examination for the second time after urination and bladder residual urine amounts were measured; functional bladder capacities were found by taking the difference. Then, the expected functional bladder capacity measurement was made $\{(age + 2) \times 30 = ml\}$ with the formula described by Berger and Koff for each patient (8).

As a result of the anamnesis and examinations, all of the cases determined to have primary MEN underwent sleep test with Philips Resipronics ALICE-5 polysomnography device all night with full polysomnography method. During the sleep test; 3 channel electroencephalography (EEG), 2 channel electrooculography (EOG), 2 channel chin electromyography (EMG), oro-nasal thermal sensor values, nasal pressure sensor value, thoracic and abdominal breathing movements, electrocardiography (ECG), breathing sound, oxygen saturation and synchronized video footage was recorded. At the end of the test, 10 seconds or more respiratory arrest was defined as “apnea”; more than 20% decrease in the nasal cannula signal amplitude compared to baseline with more than 4% decrease in saturation

compared to basal saturation prior to the event was defined as “hypopnea”.

Apnea index (AI) in childhood OSAS is above 1. Obstructive hypopnea means more than 50% reduction in air flow, more than 4% decrease in oxygen saturation, or decreasing of the saturation to less than 90% and/or awakening of the patient. Apnea hypopnea index (AHI) is the sum of obstructive apnea, mixed apnea, and hypopnea in 1 hour of sleep. Grouping was done by evaluating the patients with AHI between 1 and 5 as mild, those between 5 and 9 as moderate, and those over 10 as severe OSAS (9).

Statistical Analysis

Statistical analysis of the study was done with NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) package program. Normality assumption and homogeneity of variances for continuous variables were evaluated with the Shapiro-Wilk and Levene tests. One-Way ANOVA and Kruskal-Wallis tests were used to compare three groups according to distribution of continuous variable. Pearson and Spearman correlation analyses were used to analyze correlation between numerical variables. The results were evaluated at the level of significance $p < 0.05$.

RESULTS

After the evaluation of 50 patients with anamnesis and examination findings, 16 patients (32.0%) who were found to have secondary EN were excluded from the study. The remaining 34 MEN patients were subjected to sleep tests and 29 (85.3%) of them were

Turhan B, Dikici B, Kocabay K, Annakkaya AN. Evaluation of Sleep Disorders in Patients with Monosymptomatic Enuresis Nocturna

diagnosed with different degrees of OSAS and included in the study. Sixteen (55.2%) of the

children were boys and 13 (44.8%) were girls. The mean age of boys was 9.56±2.83 (range, 6-

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients

	Male (n=16)	Female (n=13)	Total (n=29)
Age (years), mean±SD	9.56±2.83	9.85±3.24	9.69±2.97
BMI (kg/m ²), mean±SD	17.99±2.40	21.78±5.27	19.69±4.37
Apnea score, median (min-max)	3.1 (1.5-8.6)	3.2 (1.5-21.5)	3.2 (1.5-21.5)
BWF (day/week), median (min-max)	5.5 (3-7)	6 (3-7)	6 (3-7)

BWF: Bed wetting frequency, BMI: Body mass index, SD: Standard deviation

17), of girls was 9.85±3.24 (range, 6-17), and the mean age of whole group was 9.69±2.97 (range, 6-17). The age, gender, apnea score, bed wetting frequency and body mass index (BMI) values of the patients are shown in Table 1.

Table 2. Correlation of apnea score with age, BWF, BMI, and bladder capacity rate

		Apnea Score
Age	r	0.264
	p	0.167
BWF (day/week)	r	-0.094
	p	0.627
BMI	r	0.384
	p	0.047
Bladder capacity rate	r	-0.101
	p	0.602

BWF: Bed wetting frequency, BMI: Body mass index

Median apnea score of boys was 3.1 (range, 1.5-8.6), of girls was 3.2 (range, 1.5-21.5), and the median apnea score of the whole group was 3.2 (range, 1.5-21.5). When the apnea score results were examined, OSAS degree was found to be mild (<5) in 20 patients, moderate (5-10) in 6 patients, and severe (>10) in 3 patients.

When the correlation of apnea score values with patients' age, frequency of bed wetting, BMI

and bladder capacity were evaluated, a statistically significant positive correlation was observed only with BMI (r=0.384, p=0.047, Table 2).

Table 3. Correlation of bladder capacity rate with apnea score, age, BWF and BMI

		Bladder Capacity Rate
Apnea Score	r	-0.101
	p	0.602
Age	r	0.274
	p	0.150
BWF (day/week)	r	-0.423
	p	0.022
BMI	r	0.065
	p	0.739

BWF: Bed wetting frequency, BMI: Body mass index.

As a result of the correlation analysis of bladder capacity with apnea score, age, bed wetting frequency and BMI, a statistically significant negative correlation was observed only between bladder capacity values and bed wetting frequency (r=-0.423, p=0.022, Table 3).

When patients were grouped according to BMI values; 15 patients were found to be normal weight (between the 5th and 85th percentile), 5 patients were overweight (between the 85th and

Turhan B, Dikici B, Kocabay K, Annakkaya AN. Evaluation of Sleep Disorders in Patients with Monosymptomatic Enuresis Nocturna

95th percentile) and 9 patients were obese (over the 95th percentile). When the patients who were

divided into weight groups were compared in terms of apnea score, bed wetting frequency and

Table 4: Comparison of weight groups with "Apnea score", "Bed wetting frequency" and "Bladder capacity rate"

	Normal Weight n=15	Over weight n=5	Obese n=9	p
Apnea Score	3.2 (2.6) [1.5-8.6]	2.8 (1.5) [1.5-3.2]	7.3 (10.9) [1.8-21.5]	0.019
BWF (day/week)	6 (1) [4-7]	6 (3) [3-7]	6 (3) [3-7]	0.757
Bladder Capacity Rate	68.47±30.27	69.60±28.67	65.73±32.46	0.968

bladder capacity, the median apnea score of the obese group was found to be statistically significantly higher than the normal and overweight groups (p=0.019, Table 4).

DISCUSSION

As a result of this study, it was found that sleep disorder and obesity detected by polysomnography applied to patients diagnosed with MEN are a facilitating and determining factor in the etiology of enuresis.

Enuresis is a well-known and widely observed health problem for many years. Several factors play important roles in its etiopathogenesis including developmental problems, psychosocial and environmental factors, sleep and wake system disorders, endocrinological, neurological and urinary system pathologies (10).

In the literature, after a good evaluation, it is seen that 85% of enuretic children are MEN (11). When 50 patients with EN were evaluated for the first time in our study, secondary enuresis was found in 32.0% of the cases and MEN in 68.0%.

There are different reports in the literature about the relationship between enuresis and sleep problems. Studies on the relationship between

nocturnal enuresis and OSAS also have different results; positive and negative relationships have been reported in the literature. In a cohort study on 6147 children who were subjected to a questionnaire, sleep test with a polysomnography device was applied to 597 patients and the patients were divided into OSAS + and OSAS- groups. There was no difference between these two groups in the prevalence of EN (12). Barone et al. (13) was detected OSAS in 80% of cases with MEN in a case-control study in 2009. In a recent meta-analysis, it was concluded that when the factors causing sleep disturbance were eliminated in MEN patients with sleep disorders, serious improvements in MEN symptoms were detected (14). Some of the studies reporting the high rates of sleep disturbance in patients with nocturnal enuresis were conducted in the form of a questionnaire, and it is obvious that the results of these studies cannot provide good information about the true physiological sleep (15). Tjusi et al. (16) argue that the data obtained with the sleep tests performed with polysomnography device in the hospital environment cannot provide sufficient information about the actual physiological sleep like the studies with the questionnaire forms. In the same study, sleep quality of children with

MEN was measured with contactless biomotion sensors in their own home environments and a high rate of sleep disturbance was detected compared to the control group. In our study, 34 patients who were found to have MEN had a full polysomnography test all night and OSAS was detected in 29 patients (85.3%).

Some studies show that girls are less affected by renal complications secondary to hypoxia and ischemic perfusion injury than boys; but in a cohort study by Su et al. (12), more EN association was found in girls with severe OSAS, and it was reported that this may be due to some hormonal or other reasons and further research is needed. In our study, no significant difference was found between the apnea score and therefore OSAS levels of boys and girls.

In a study by Lam et al. (17), 705 polysomnography reports were examined and the relationship between obesity, AHI and tonsil size was evaluated, a serious relation was found between BMI, tonsil size increase and AHI degree. When the patients in our study were compared in terms of BMI values and AHI scores; It was found that those with high BMI also had high AHI scores and this was statistically significant.

In a study examining 281 children, obese children were reported to have 6 times more enuresis than normal-weight children, and according to this study, it was shown that the risk of enuresis doubled with each increase in BMI-Z score (18). In a study by Erdem et al. (19) in 2006; 62-86% of patients suffering from voiding dysfunction (loss of daytime sphincter control and EN) have been shown to be obese. In our study, it was determined that 15 (51.7%)

of 29 patients with MEN and OSAS (+) were normal weight, 5 (17.2%) were overweight and 9 (31.0%) were obese. In total, 14 of the 29 patients (48.3%) were overweight and obese, and this result is consistent with the literature. In a study by Okur et al. (20) in 2012, it has been shown that the reduced functional bladder capacity will cause enuresis and this reduces the response to Desmopressin used in treatment. Similarly, in a recent prospective study, reduced bladder capacity was found in the majority of children with MEN (21). Also in our study, bladder capacity was found to be insufficient in 21 (72.4%) of 29 patients with MEN and OSAS (+) and this was found to be statistically significant.

Compared with other studies, the strengths of this study are; it is prospective and includes a homogeneous patient group. As the limitations of the study, it can be shown that the number of patients is low and the control group could not be included in the study.

CONCLUSION

As a result, it has been shown that OSAS and obesity are present in a significant portion of patients diagnosed with MEN, and these two diseases are effective factors in the development of MEN. This study will shed light on more comprehensive studies including the control group to be carried out in the future.

Funding: This research was supported by grants from the Scientific Research Projects Unit of Düzce University, Düzce, Turkey (2012.04.03.102).

Turhan B, Dikici B, Kocabay K, Annakkaya AN. Evaluation of Sleep Disorders in Patients with Monosymptomatic Enuresis Nocturna

This study was produced from the medical specialty thesis of the Banu Turhan and presented as a poster at 60th Turkish National Pediatrics Congress, (November 9-13, 2016, Antalya, Turkey)

Conflict of interest: The authors declared no conflict of interest during preparation and publication of this manuscript.

References

- 1) Vande Walle J, Rittig S, Bauer S, Eggert P, Marschall-Kehrel D, Tekgul S. Practical consensus guidelines for the management of enuresis. *Eur J Pediatr.* 2012;171(6):971-83. doi: 10.1007/s00431-012-1687-7.
- 2) Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(2):167-78. doi: 10.1002/nau.10052.
- 3) Weaver A, Dobson P. Nocturnal enuresis in children. *J Fam Health Care.* 2007;17(5):159-61.
- 4) Jain S, Bhatt GC. Advances in the management of primary monosymptomatic nocturnal enuresis in children. *Paediatr Int Child Health.* 2016;36(1):7-14. doi: 10.1179/2046905515Y.0000000023.
- 5) Van Herzele C, Dhondt K, Roels SP, Raes A, Hoebeke P, Groen LA, et al. Desmopressin (melt) therapy in children with monosymptomatic nocturnal enuresis and nocturnal polyuria results in improved neuropsychological functioning and sleep. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(9):1477-84. doi: 10.1007/s00467-016-3351-3.
- 6) Choudhary B, Patil R, Bhatt GC, Pakhare AP, Goyal A, P A, et al. Association of Sleep Disordered Breathing with Mono-Symptomatic Nocturnal Enuresis: A Study among School Children of Central India. *PLoS One.* 2016;11(5):e0155808.
doi: 10.1371/journal.pone.0155808.
- 7) Kovacevic L, Jurewicz M, Dabaja A, Thomas R, Diaz M, Madgy DN, et al. Enuretic children with obstructive sleep apnea syndrome: should they see otolaryngology first? *J Pediatr Urol.* 2013;9(2):145-50. doi: 10.1016/j.jpuro.2011.12.013.
- 8) Koff SA. Estimating bladder capacity in children. *Urology.* 1983;21(3):248. doi: 10.1016/0090-4295(83)90079-1.
- 9) Carroll JL, McColley SA, Marcus CL, Curtis S, Loughlin GM. Inability of clinical history to distinguish primary snoring from obstructive sleep apnea syndrome in children. *Chest.* 1995;108(3):610-8. doi: 10.1378/chest.108.3.610.
- 10) Ramakrishnan K. Evaluation and treatment of enuresis. *Am Fam Physician.* 2008;78(4):489-96.
- 11) Wojcik LJ, Kaplan GW. The wet child. *Urol Clin North Am.* 1998;25(4):735-44. doi: 10.1016/s0094-0143(05)70061-6.
- 12) Su MS, Li AM, So HK, Au CT, Ho C, Wing YK. Nocturnal enuresis in children: prevalence, correlates, and relationship with obstructive sleep apnea. *J Pediatr.* 2011;159(2):238-42. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.01.036.
- 13) Barone JG, Hanson C, DaJusta DG, Gioia K, England SJ, Schneider D. Nocturnal enuresis and overweight are associated with obstructive sleep apnea. *Pediatrics.* 2009;124(1):e53-9. doi: 10.1542/peds.2008-2805.

Turhan B, Dikici B, Kocabay K, Annakkaya AN. Evaluation of Sleep Disorders in Patients with Monosymptomatic Enuresis Nocturna

- 14) Lehmann KJ, Nelson R, MacLellan D, Anderson P, Romao RLP. The role of adenotonsillectomy in the treatment of primary nocturnal enuresis in children: A systematic review. *J Pediatr Urol.* 2018;14(1):53.e1-8. doi: 10.1016/j.jpuro.2017.07.016.
- 15) Azevedo Soster L, Alves R, Fagundes SN, Koch VHK, Bruni O. Sleep disturbances associated with sleep enuresis: A questionnaire study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016;20(2):282-5. doi: 10.1016/j.ejpn.2015.11.014.
- 16) Tsuji S, Takewa R, Ohnuma C, Kimata T, Yamanouchi S, Kaneko K. Nocturnal enuresis and poor sleep quality. *Pediatr Int.* 2018;60(11):1020-3. doi: 10.1111/ped.13703.
- 17) Lam YY, Chan EY, Ng DK, Chan CH, Cheung JM, Leung SY, et al. The correlation among obesity, apnea-hypopnea index and tonsil size in children. *Chest.* 2006;130(6):1751-6. doi: 10.1378/chest.130.6.1751.
- 18) Weintraub Y, Singer S, Alexander D, Hacham S, Menuchin G, Lubetzky R, et al. Enuresis--an unattended comorbidity of childhood obesity. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(1):75-8. doi: 10.1038/ijo.2012.108.
- 19) Erdem E, Lin A, Kogan BA, Feustel PJ. Association of elimination dysfunction and body mass index. *J Pediatr Urol.* 2006;2(4):364-7. doi: 10.1016/j.jpuro.2006.05.002.
- 20) Okur M, Ozen SF, Kocabay K, Cam K, Ozkan A, Uzun H. The effect of maximum voided volume on response to desmopressin therapy in children with enuresis. *J Nippon Med Sch.* 2012;79(4):255-8. doi: 10.1272/jnms.79.255.
- 21) Borg B, Kamperis K, Olsen LH, Rittig S. Evidence of reduced bladder capacity during nighttime in children with monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol.* 2018;14(2):160.e1-6. doi: 10.1016/j.jpuro.2017.09.021.

ARAŞTIRMA
MAKALESİ

İki tip bağlayıcı ajanın monomer salınımlarının pulpa fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi.

Başak Kızıltan Eliaçık¹, Figen Seymen²

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği Ana Bilim Dalı

² İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği Ana Bilim Dalı

Özet

Amaç: Bu çalışma, süt ve sürekli dişlerin restorasyonlarında kullanılan kompozit dolgu materyallerinin dentine tutunmasını sağlayan bağlayıcı sistemlerin sitotoksik etkilerini belirlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Yöntem: Tek şişe (one-bottle) sistemler grubu içinde bulunan Single Bond ve kendinden asitlemeli (self-etching) sistemler grubu içinde bulunan Adper Prompt-L-Pop materyallerinin insan pulpası fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri incelenmiştir. Her iki ajanın da bir grubu üretici firmaların önerileri doğrultusunda polimerize edilmiş, bir grubu da polimerize edilmeden bırakılmış ve bu grupların pulpa fibroblast hücreleri üzerinde meydana getirdiği değişiklikler hücre proliferasyonu açısından değerlendirilmiştir. İnsan pulpa fibroblastlarının primer hücre kültürü hazırlanmış ve çalışmada üçüncü pasajı kullanılmıştır. Materyaller özel olarak hazırlanmış cam taşıyıcılar içerisinde, hücrelerle doğrudan temas etmesi engellenerek yirmi dördü well-platelerdeki kuyucuklara yerleştirilmiştir. 24 saat inkübasyondan BrdU boyama yöntemi ile hücre proliferasyonları belirlenmiştir. Bağlayıcı ajanların monomer salınımları ise HPLC (Yüksek performanslı sıvı kromatografi) cihazı kullanılarak saptanmıştır. Bu iki bulgu arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir.

Bulgular: Araştırma sonucunda, Single Bond ve Adper Prompt-L-Pop materyallerinin polimerize edilmiş olan gruplarında, hücre proliferasyon oranlarının polimerize edilmemiş gruplarla karşılaştırıldığında belirgin bir şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. **Sonuç:** Günümüzde kullanılan Single Bond ve Adper Prompt-L-Pop materyallerinin üretici firma önerileri doğrultusunda kullanılmasının pulpa dokusu üzerinde olumsuz etki göstermeyeceği, ancak yapılarında bulunan monomerlerin polimerlere dönüşümü sağlanamadığında, gerçekleşen monomer salınımının pulpa üzerinde yüksek oranda sitotoksikite gösterdiği belirlenmiştir. Bu nedenle, bağlayıcı ajanları uygularken gerekli özeni göstermek restorasyonun başarısı açısından büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Sitotoksikite, Proliferasyon, Monomer salınımı, Pulpa hücreleri

Abstract

Aim: The study was performed for investigating the cytotoxic effects of Single Bond and Adper Prompt-L-Pop dentin bonding agents used for restorations of primary and permanent teeth, on the human pulp fibroblasts.

Method: The primary culture of human pulp fibroblast was prepared and the third passage of the fibroblasts were used. The materials used in the study were put into the glass carriers designed for inhibiting the materials' direct contact with the fibroblasts and one group of Single Bond and Adper Prompt-L-Pop were polymerized while the other groups were left unpolymerized. After 24-hour incubation, the cell proliferations were determined respectively by the BrdU assay. The monomer releases of the bonding agents were also determined using HPLC (High performance liquid chromatography) device. The correlation between these values were evaluated. **Results:** In the study, the cell proliferation of the polymerized Single Bond and Adper Prompt-L-Pop groups were found significantly higher than the unpolymerized Single Bond and Adper Prompt-L-Pop groups. **Conclusion:** The bonding agents Single Bond and Adper Prompt-L-Pop when used according to the manufacturers' proposal had a minimum cytotoxic effect on the human pulp fibroblasts. However, the results of the study have indicated that degeneration in the monomer-polymer chain caused the monomer release which is cytotoxic on the human pulp. For this reason, dentists have to be careful about the application of the bonding agents for the success of the restorations.

Keywords: Cytotoxicity, Proliferation, Pulp cells, Monomer release

Cite this article as: Kızıltan Eliaçık B, Seymen F., İki tip bağlayıcı ajanın monomer salınımlarının pulpa fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi. Medical Research Reports 2021;4(1):11-28

GİRİŞ

Bağlayıcı ajanlar, sağlıklı diş dokusunun korunması, bununla birlikte dentin ve mine dokusu ile hem kimyasal hem de mekanik iyi bir bağlantı sağlaması nedeni ile restoratif diş hekimliğinde son yıllarda tercih edilmektedir (1, 2).

Dentin bağlayıcı sistemlerin diş dokularına bağlanma düzeyinin yüksek olmasının mikro sızıntının azalmasını sağladığı bildirilmektedir (3, 4). İyi bir bağlanmanın olabilmesi için ise dentin-reçine arasında hibrit tabakanın oluşması gerektiği belirtilmektedir. Son zamanlarda kullanıma sunulan sistemlerin içerisinde bulunan monomer ve polimerlerin geliştirilmesi ile bağlayıcı ajanlar ile dentin arasında hibrit tabakasının oluşumunun sağlandığı gözlenmektedir (5-7). Bununla birlikte bağlayıcı ajanların doku uyumluluklarının, mine ve dentin dokusuna bağlanmaları kadar güvenilir olmadığı bildirilmektedir. Ajanların içerisinde bulunan ve bağlanma gücünü artırdığı savunulan monomerlerin pulpa dokusu üzerine toksik etkili olduğu ve hücre sel bozulmalara neden olduğu bilinmektedir (8, 9)

Bağlayıcı ajanlar kimyasal yolla ya da görünür ışıkla polimerize edilmektedir. Ancak ışıkla polimerizasyon sırasında monomerlerin tümüyle polimerlere dönüşmesinin sağlanamadığı durumlar bildirilmektedir. Polimerizasyonu sağlanamayan monomerlerin, bulunduğu ortama salındığı ve restorasyonun mekanik yapısını bozduğu, doku uyumunu olumsuz yönde etkilediği, sistemik veya yerel toksisiteye neden olabildiği bildirilmektedir (10-12)

Dentin bağlayıcı sistemler kullanılarak yapılan restorasyonlar sonrasında pulpa dokusu hücrelerinde bozulmalar meydana gelmemesi için restorasyon yapılırken hekimin dikkatli bir şekilde çalışması ve hibrit tabakasının oluşmasını sağlaması gerektiği ileri sürülmektedir. Hibrit tabakası tam anlamıyla oluştuğundaki polimerizasyonun tam olması anlamına da gelmektedir; toksik etkilerin görülmeyeceği bildirilmektedir (6, 13) Polimerizasyonun tam anlamı ile sağlanamayacağı durumlar da söz konusu olabileceği için günümüzde kullanılan bağlayıcı ajanların içerisindeki monomerlerin salınım miktarının ve bu miktarın toksik etkilerinin belirlenmesi gerektiği savunulmaktadır. Bu şekilde yıllar boyunca geliştirilerek istenilen düzeye geldiği inanılan bağlanma gücü gibi bağlayıcı ajanların sitotoksik etkilerinin de en aza indirgenebileceği ve güvenle kullanılacak bağlayıcı ajanlara ulaşılacağı belirtilmektedir (6, 13).

Bağlayıcı ajanların pulpaya yakın restorasyonlarda bazı komplikasyonlara neden olduğu bilinmekte ve bunları gidermek için birçok bağlayıcı ajanlar veya dolgu maddelerinin içerisinde bulunan monomerlerin polimerizasyon aşamasında tümünün polimerlere dönüşümünün sağlanamamasından kaynaklandığı düşünülen pulpa nekrozu olduğu bildirilmektedir. Kullanılan materyallerin pulpa dokusu üzerindeki sitotoksik etkilerinin bilinmesinin klinik açıdan önem taşıdığı, ancak öncelikle materyallerin toksik etkilerinin in vitro olarak belirlenmesi gerektiği belirtilmektedir.

Kızıltan Eliaçık B, Seymen F., İki tip bağlayıcı ajanın monomer salınımlarının pulpa fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi.

İn vitro olarak sitotoksitesi çok yüksek bulunan materyalin klinik olarak değerlendirilmesine gerek olmadığı savunulmaktadır (14-16).

Günümüzde bağlayıcı sistemlerde çok büyük gelişmeler kaydedildiği, geçmişten bugüne yapılan birçok araştırmanın ışığı altında bu sistemlerin daha kolay kullanılabilir, daha güvenilir ve daha etkili hale getirildiği görülmektedir. Bu sistemler klinik olarak kolaylık getirecek, aynı zamanda dentine bağlanma gücü ve kavite uyumu yüksek olacak, mikro sızıntıya neden olmayacak, pulpaya sitotoksik etki göstermeyecek şekilde geliştirilmeye çalışılmış ve sonuç olarak tek şişe (one-bottle) ve kendiliğinden asitlemeli (self-etching) sistemlere ulaşılmıştır (17, 18).

Bu çalışmanın amacı diş hekimlerine zaman ve uygulama açısından kolaylık sağladığı bilinen biri tek-şişe sistemler, diğeri kendisinden asitlemeli sistemlere dahil olan iki tip bağlayıcı ajanın, insan pulpası fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerinin; hücrelerin proliferasyon yetenekleri ve monomer salınım oranları belirlenerek incelenmesi, kontrol grubu ile karşılaştırılması ve aralarındaki korelasyonun saptanmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

A. ÇALIŞMADA KULLANILAN

BAĞLAYICI AJANLAR

i. Single Bond

Tek şişe adesiv sistemler grubu içinde yer alan ve 2-Hidroksi etil metakrilat (HEMA) içeren Single Bond bağlayıcı sistemleri wet-bonding özelliği taşımaktadır. Bütün kompozit

restorasyonların altında porselen, kompozit ve metal restorasyonların tamirinde, kök yüzeyi hassasiyetlerini gidermek için ve porselen veneerlerin yapıştırılmasında kullanılmaktadır.

ii. Adper Prompt L Pop

Kendinden asitlemeli sistemler grubu içinde yer alan su bazlı Adper Prompt L Pop materyali, kullanılan adesiv sistemlerin basamak sayılarını azaltan ve restorasyon yaparken olabilecek hataları en aza indiren bir sistemdir. Bu sistemde, mine ve dentine asit uygulama basamağı ortadan kaldırılmış ve hekimin zaman kazanmasına ve hastanın diş hekimi koltuğunda daha az zaman geçirmesine olanak sağlanmıştır.

Adper Prompt L Pop materyali bir uygulamalık kullanımdan sonra atılabilen bir aplikatör şeklinde piyasada bulunmaktadır. Bu aplikatörün kırmızı ve sarı bölümleri bulunmaktadır. Kırmızı bölümün sarı bölüm üzerine kıvrılması ve daha sonra bastırılarak ajanın aplikatör ucuna ulaştırılması sağlanmalıdır. Kırmızı bölüm içerisinde metakrilat içeren fosforik esterleri, başlatıcılar (initiator), sabitleyiciler; sarı bölüm içerisinde ise su, florid karışımı ve yine sabitleyiciler bulunmaktadır.

B. HÜCRELERİN ELDE EDİLMESİ

Yaşları 17-28 arasında değişen 32 hastanın ağız ortamıyla temasa geçmemiş, gömük yirmi yaş dişleri, ameliyat bitiminden hemen sonra alınıp, serum fizyolojik ile ıslatılmış steril gaz tamponlara sarıldı. Dişler yarım saat içinde fizyodispenser, steril angldurva ve steril karbon separeler yardımı ile mesio-distal yönde pulpa odasının sınırına kadar boyuna kesildi. Steril elevatör ve büyük azı davyeleri ile dişlerin

Kızıltan Eliaçık B, Seymen F., İki tip bağlayıcı ajanın monomer salınımlarının pulpa fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi.

boyuna kesilen parçaları birbirinden ayrıldı. Steril bistüri ucu ile pulpa dokusu çıkarıldı. +4 °C'ta bekletilen tampon solüsyonlarına aktarıldı. Tampon solüsyonlarına aktarıldıktan sonra bir saat içerisinde 21 no bistüri ile 0.5 mm parçalar haline gelecek şekilde doğrandı.

Bu parçalar 1 µg/ml kollejenaz içeren etilen diaminotetra asetik (EDTA) eklenmiş fosfat çözeltisinde 1 saat 37 °C'ye ayarlanmış karıştırıcı içinde çalkalandı. 1500 devir/dk'da 3 dakika süre ile santrifüj edildikten sonra üst sıvı atılarak pelet %10 fetal dana serum eklenmiş Dulbecco's Modifiye Eagle's Medyumu (DMEM) F-12 medyum ile yıkanarak steril gazlı bezden süzüldü. Elde edilen hücreler 25 cm'lik polistiren kültür şişeleri içerisinde, %10 fetal dana serum (FCS, 7 ml L-Glutamin katılmış DMEM katılarak %5'lik CO² etüv içerisine yerleştirildi. Üç günde bir medyumları değiştirilerek hücreler konfuluen hale gelinceye kadar beklendi. İki hafta sonunda hücrelerin üzerindeki yaşamlarını devam ettirmelerini sağlayan medyumunu döküldü. Hücreler üzerine %5 tripsin ve EDTA ilave edildi ve etüve (37 °C) kaldırıldı. Tripsin etkisi ile hücreler kaldırıldıktan sonra ortama serumlu veya serumsuz medyum eklenerek tripsin etkisi durduruldu. Hücreler santrifüj edildi.

Üst sıvı atılarak tripsin uzaklaştırıldı. Hücreler medyum ile süspanse edildi (üzerlerine medyum eklendi ve pipetaj yapıldı) ve yeni bir kültür şişesine aktararak inkübasyona bırakıldı. Bu şekilde birinci pasaj elde edilmiş oldu. Birer hafta ara ile aynı işlem tekrarlandı ve ikinci ve üçüncü pasajlar elde edildi. Deney için üçüncü pasaj pulpa fibroblast hücreleri kullanıldı.

C. BAĞLAYICI AJANLARI TAŞIYACAK ÖRNEKLERİN HAZIRLANMASI

Sitotoksisite testlerinde materyalin yerleştirileceği taşıyıcıları inert bir maddeden yapılmış olması ve standart ölçülerde olması gerekmektedir. Bu şartlara uygun olarak deney için camdan yapılmış taşıyıcılar hazırlatıldı. Bu taşıyıcı 5 mm yüksekliği ve 8 mm çapı olan ufak bir silindire sağ ve solda olmak üzere tek parça olarak bağlanmış 5 mm'lik kollar aracılığıyla petri kutusunun kapağına sıvı parafin yardımıyla tutturuldu. Taşıyıcının ortasında silindir oluşturulurken cam ustası tarafından 3 mm derinliğinde ve 3 mm çapında araştırılan bağlayıcı ajanları yerleştirmek amacı ile boşluk oluşturuldu.

D. ÇALIŞMA GRUPLARI

Çalışmada kullanılan bağlayıcı ajanlardan her biri grup kabul edildi. Bu iki grup kendi içlerinde de görünür ışıkla polimerize edilmiş ve polimerize edilmemiş olmak üzere iki gruba ayrıldı. Böylece dört grup elde edilmiş oldu. Her grup yedi örnekten oluşturuldu. Her iki grubunda ışıkla polimerizasyonu Lunar Dental Light Cure Unit ile 20 saniye süre ile gerçekleştirildi. İçlerine hiçbir madde yerleştirilemeyen cam taşıyıcılar ise kontrol grubu olarak kabul edildi.

E. BROMODEOKSİÜRİDİN BOYAMA YÖNTEMİ İLE HÜCRE PROLİFERASYONUNUN BELİRLENMESİ

Hücrelerin bulunduğu kuuyucuklara 1,9 ml %20 FCS içeren RPMI-1640 medyumunu içinde 0,1 ml stok BrdU çözeltisi konarak 1 saat süreyle 37°C'de inkübe edildi. Daha sonra bu medyum boşatılarak hücreler %10 formaledhit

Kızıltan Eliaçık B, Seymen F., İki tip bağlayıcı ajanın monomer salınımlarının pulpa fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi.

ile 1 saat boyunca tespit edildi. Tespit ertesinde fosfat tamponu ile yıkanıp kurutularak 1 gece boyunca +4°C'de saklandı. Ertesi gün distile su ile yıkanan lameller 10 dk süreyle %1,5 H₂O₂ içinde tutuldu ve ardından distike su ile 5 dk çalkalandı. 37°C'de %2 tripsin çözeltisi ilave edilerek 15 dk ve ardından 1,21 gram Tris'in 100 ml saf sudan çözündükten sonra; 0,85 ml HCL'nin 100ml saf suda çözünmesi ile elde edilen Tris tamponunda (TBS) (pH=7,4) 37 °C'de 5 dk bekletildi. Daha sonra 10 dk süreyle 0,1 M Boraks tampon çözeltisi ile oda ısısında bekletildi. Birkaç kez TBS ile yıkandıktan sonra 20 dk NRS (non-reaktif serum) ile bloke edilen hücreler üzerine 1:200 oranında dilüe edilen primer antikor lamellerin kenarından taşmayacak miktarda konarak 1 saat süreyle 37°C'de inkübe edildi. Bu işlemin ardından hücrelerin bulunduğu lameller birkaç kere TBS ile yıkandı ve üzerine sekonder antikor damlatılarak 10 dk muamele edildi.

Bu sürenin sonunda TBS ile tekrar yıkanan lamellerin üzerine bu kez streptavidin peroksidaz kompleksi konarak 10 dk bekletildi. Lameller birkaç kere TBS ile yıkandıktan sonra peoksidaz sübstratı olarak kullanılan AEC kromojeni içinde 15 dk bekletildi. Kısa bir süre sonra 5 dk süre ile Mayer hematoksilenle karşıt boyama yapıldı. Basınçla akan çeşme suyunda 10 dk bekletilen lameller kurutularak lamalar üzerine yapıştırıldı ve ışık mikroskopunda sayım yapılarak çekirdekleri boyana hücrelerin boyanmayan hücrelere oranı saptandı.

F. HPLC İLE SALINIM

MİKTARLARININ BELİRLENMESİ

i. Standart Ve Kalibrasyon Çözeltilerinin Hazırlanması

Orijinal standartlar 1/2 oranında metanol ile seyreltilerek tek tek HPLC'ye verilip ana monomerlerin geliş süreçleri saptandı. Her materyal için pikler tanımlanmış oldu. Aynı örneklerden önce 100µg/ml'lik miktarlar hassas terazide tartılarak belirlendi. Ana monomerlerin 1ml'lerinin ağırlıkları hassas terazide tartılarak belirlendi. Bis-GMA, HEMA ve TEGDMA belirlenen hacimlerde tartılıp Bis-GMA için 25µg/ml, HEMA ve TEGDMA için 2,5 µg/ml'lik standartlar hazırlandı ve aynı HPLC'de çalışıldı. Son konsantrasyonlar Bis-GMA için 2,5µg/ml, HEMA ve TEGDMA için 0,250 µg/ml' olarak belirlendi. Bu oranlarda pikler elde edilerek HPLC cihazının kalibrasyonu yapıldı.

HPLC grade metanol kullanıldığı için herhangi bir saflaştırma yapılmadı.

ii. Örneklerin Analizi

HPLC cihazına ana monomer çözeltileri tanıtıldıktan sonra ve kalibrasyon yapıldıktan sonra daha önce ependorf tüpleri içerisine alınmış olan BrdU örneklerinin üst sıvılarının 5µl'si enjekte edildi. Ölçümü diode array dedektörde 225 nm dalga boyunda yapıldı. Örnekler ilk 5 dakika süresince %70 metanol-su karışımı ile ayrıştırıldı. Daha sonra %70-100 metanol lineer değişimi ile 10 dakika akış devam ettirildi. 10 dakika sonunda %100 metanol ile 5 dakika daha ayrıştırmaya devam edildi. Total analiz süreci 20 dakika olarak ayarlandı. Ayrıştırma süresince akış hızı 1ml/dk olarak belirlendi.

İSTATİKSEL ANALİZ

SPSS programı kullanılarak tanımlayıcı istatistiklerin yanında Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak ikili karşılaştırmalar yapılmıştır.

BULGULAR

BROMODEOKSİ ÜRİDİN TESTİ İLE

BELİRLENEN HÜCRE

PROLİFERASYONUNA İLİŞKİN

BULGULAR

Polimerize edilmiş ve edilmemiş Single Bond materyali ile Polimerize edilmemiş ve edilmiş Adper Prompt-L-Pop materyalleri ve Cam taşıyıcı içerisinde herhangi bir bağlayıcı ajan uygulanmayan kontrol grubundan elde edilen değerler ise Tablo 1’de belirtilmektedir. Beş grubun birbirleriyle Kruskal Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur (Tablo 2).

Bonferonni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılarak yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; polimerize edilmemiş Single Bond materyali uygulanan grup ile polimerize edilmiş Single Bond uygulanan grup polimerize edilmiş Adper Prompt-L-Pop materyali uygulanan grup ve kontrol grubu karşılaştırıldığında aralarındaki farkın anlamlı olduğu bulunmuştur (Tablo 3). Polimerize edilmemiş Adper Prompt

L-Pop materyali uygulanan grup ile; polimerize edilmiş Single Bond uygulanan grup, polimerize edilmiş Adper Prompt-L-Pop materyali uygulanan grup ve kontrol grubu karşılaştırıldığında arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte polimerize edilmiş Single Bond materyali uygulanmış grup ve polimerize edilmiş Adper Prompt-L-Pop materyali uygulanmış grubun birbirleri ve iki grubunda ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırmaları sonucunda aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur (Tablo 3).

Polimerize edilmemiş Single Bond materyali uygulanan grup ve polimerize edilmemiş Adper Prompt-L-Pop materyali uygulanan grup birbirleriyle karşılaştırıldıklarında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir (Tablo 3).

HÜCRE PROLİFERASYONUNUN BELİRLENMESİ İÇİN HAZIRLANMIŞ GRUPLARA İLİŞKİN BULGULAR HPLC İLE İNCELENMESİ

Hücre proliferasyonunun belirlenmesi için hazırlanmış örneklerin üst sıvıları HPLC cihazında çalışılarak monomer salınım değerleri elde edilmiştir (Tablo 4).

Beş grubun birbirleriyle Kruskal Wallis testi kullanılarak karşılaştırılmasında istatistiksel

Kızıltan Eliaçık B, Seymen F., İki tip bağlayıcı ajanın monomer salınımlarının pulpa fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi.

Tablo 1. Single Bond, Adper Prompt-L-Pop materyali uygulanan gruplarda proliferasyon devam eden hücre oranları

	Single Bond örnekleri		Adper Prompt-L-Pop		Kontrol Grup
	Polimerize edilmemiş	Polimerize edilmiş	Polimerize edilmemiş	Polimerize edilmiş	
Örnek 1	7,60	12,14	6,96	19,29	25,87
Örnek 2	6,80	12,36	8,40	20,36	26,9
Örnek3	4,09	13,31	7,45	17,13	26,16
Örnek 4	5,27	16,02	7,77	14,53	25,74
Örnek 5	5,18	13,69	6,75	16,89	25,14
Örnek 6	5,33	13,34	7,15	18,11	23,63
Örnek 7	4,83	13,16	7,49	16,2	20,07
Ortalama	5,58	13,43	7,42	17,5	24,78

Tablo 2. Beş grup için yapılan varyans analizi sonuçları

		Vitalite	BrdU	HPLC vitalite	HPLC- BrdU
Polimerize edilmemiş Single Bond	Aritmetik Ortalama	272286	5,6E-02	,2886	,2354
	Standart Sapma	5,92E-02	1,2E-02	,1422	8,03E-02
	Ortalama Skor	6,430000	4,86000	25,0000	25,000000
	n	7	7	7	7
Polimerize edilmemiş Prompt-L-Pop	Aritmetik Ortalama	,295086	74E-02	1070 O	6,59E-02
	Standart Sapma	1,70E-02	5,5E-02	2,52E-02	2,39E-02
	Ortalama Skor	8,570000	10,14000	17,640000	15,860000
	n	7	7	7	7
Polimerize edilmiş Single Bond	Aritmetik Ortalama	,726357	,13431	5,44E-02	5,06E-02
	Standart Sapma	9,80E-03	1,3E-02	2,07E-02	1,48E-02
	Ortalama Skor	19,000000	18,14000	10,140000	13,000000
	n	7	7	7	7
Polimerize Adper- Prompt-L-Pop	Aritmetik Ortalama	771609	150İ	3,13E-02	2,56E-02
	Standart Sapma	5218-02	19E-02	127E-02	5,88E-02
	Ortalama Skor	24,000000	25,00000	5,210000	4,140000
	n	7	7	7	7
Kontrol	Aritmetik Ortalama	896186	,24787	0	0
	Standart Sapma	3,768-02	2,3E-02	0	0
	Ortalama Skor	32,000000	31,86000	0	0
	n	7	7	7	7
TOPLAM	Kruskal wallis	30,386	31,801	23,330	22,932
	p	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005

Kızıltan Eliaçık B, Seymen F., İki tip bağlayıcı ajanın monomer salınımlarının pulpa fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi.

	<i>p</i>
Polimerize edilmemiş Single Bond / Polimerize edilmemiş Adper Prompt-L-Pop	0,018
Polimerize edilmemiş Single Bond/ Polimerize edilmiş Single Bond	0,002
Polimerize edilmemiş Single Bond / Polimerize edilmiş Adper Prompt-L-Pop	0,002
Polimerize edilmemiş Single Bond / Kontrol	0,002
Polimerize edilmemiş Adper Prompt-I-Pop / Polimerize edilmiş Single Bond	0,002
Polimerize edilmemiş Adper Prompt-I-Pop / Polimerize edilmiş Adper Prompt-I-Pop	0,002
Polimerize edilmemiş Adper Prompt-L-Pop / Kontrol	0,002
Polimerize edilmiş Single Bond / Polimerize edilmiş Adper Prompt-I-Pop	0,003
Polimerize Edilmiş Single Bond/ Kontrol	0,002
Polimerize edilmiş Adper Prompt-I-Pop / Kontrol	0,003

sonucunda; polimerize edilmemiş Single Bond materyali uygulanan grup ile polimerize edilmemiş Adper Prompt-L-Pop materyali uygulanan grup, polimerize edilmiş Single Bond materyali uygulanan grup ve polimerize edilmiş Adper Prompt-L-Pop materyali olarak anlamlı farklılıklar olduğu saptanmış ve daha ayrıntılı değerlendirme yapabilmek için ikili karşılaştırmalar yapılmıştır (Tablo 2).

Bonferonni düzeltmeli Mann Whitmey U testi kullanılarak yapılan ikili karşılaştırmalar uygulanan gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (Tablo 5). Polimerize edilmemiş Adper Prompt-L-Pop uygulanan grup ile polimerize edilmiş Adper Prompt-L-Pop materyali uygulanan gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanırken; ancak aynı grubun polimerize edilmiş Single Bond materyali uygulanan grup

ile karşılaştırılması sonucunda aralarında anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 5).

Polimerize edilmiş Single Bond materyali uygulanan grup ile polimerize edilmiş Adper Prompt-L-Pop materyali uygulanan gruba ait değerler karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (Tablo 5).

Kontrol grup “0” değer olarak kabul edildiği ve tüm gruplar ile anlamlı sonuç vereceği için istatistiksel analiz yapılmamıştır.

TARTIŞMA

Diş hekimliğinde kullanılan materyallerin sitotoksik etkilerini belirlemek için yapılan histopatolojik çalışmalarda, insan veya hayvan dişlerinde hazırlanan kaviteler içerisine araştırılacak madde yerleştirilmekte ve daha sonra bu dişler histolojik olarak incelenmektedir.

Yöntemin tekrarlanabilmesinin zor olması, sonuçların net bir şekilde değerlendirilememesi, kavite derinliği ve uygulama yönteminin standardize edilememesi ve günümüzde etik kurallara uymaması gibi dezavantajları olduğu bildirilmektedir (19-21). Bu yönetime alternatif olarak, tekrarlanabilir ve sonuçları net olarak elde edilebilen hücre kültürü çalışmaları gösterilmektedir. Hücre kültürü çalışmalarında araştırılması planlanacak materyalin hücreler ile doğrudan veya salınım yaparak temas etmesi sağlanmaktadır. Daha sonra çeşitli boyama yöntemleri ile hücre canlılıkları saptanmaktadır (16, 22-24).

Costa ve arkadaşları (25), direkt pulpa kuafajında kalsiyum hidroksit ve self-etching sistemler grubu içinde yer alan Clearfil Liner

Kızıltan Eliaçık B, Seymen F., İki tip bağlayıcı ajanın monomer salınımlarının pulpa fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi.

Tablo 4. Hücre proliferasyonunun belirlenmesi için hazırlanan polimerize edilmemiş Single Bond ve Adper Prompt-L-Pop grubununa ait örneklerin üst sıvılarının HPLC 'de incelenmesi sonucunda elde edilen değerler					
HPLC -BrdU	Single Bond		Adper Prompt-L-Pop		Kontrol
	Polimerize edilmemiş (mg/ml)	Polimerize edilmiş (mg/ml)	Polimerize edilmiş	Polimerize edilmemiş	
Örnek 1	0,170	0,0447	0,078	0,034	0
Örnek 2	0,275	0,0445	0,093	0,028	0
Örnek 3	0,354	0,0330	0,100	0,026	0
Örnek 4	0,157	0,0480	0,050	0,027	0
Örnek 5	0,159	0,0519	0,045	0,028	0
Örnek 6	0,217	0,0810	0,049	4616	0
Örnek 7	0,316	0,0514	0,046	0,020	0
Ortalama	0,235	0,0658	0,065	0,050	0

Bond 2 materyallerinin pulpaya etkisini araştırdıkları çalışmalarında ortodontik amaç ile çekilmesi planlanmış otuz üç dişin pulpasının bilinçli bir şekilde açılmasından sonra, bu materyalleri pulpa üzerine uygulanmışlar ve araştırma sonucunda, kalsiyum hidroksitin açığa çıkmış pulpa dokusu üzerinde güvenle kullanılabileceğini, ancak CLB materyalinin; pulpa yenilenmesi ve dentin köprüsü oluşumunu engelleyen monomer salınımı nedeniyle direkt pulpa kuafajı tedavisinde kullanılmasının iyi sonuçlar vermeyeceğini bildirmişlerdir.

Çehreli ve arkadaşları(19), direkt pulpa kuafajında kullanılan Prime& Bond 2.1, Syntac Single Component ve Scotchbond Multipurpose Plus materyallerinin pulpa dokusu üzerindeki etkilerini histopatolojik açıdan inceledikleri çalışmalarında, on bir süt azı dişinin pulpa dokusunu açığa çıkardıktan hemen sonra materyalleri uygulamışlar ve dişleri çekmişlerdir. Histolojik kesitleri odontoblast sayısında azalma, pulpa dokusunda fibrotik değişiklikler ve enflamatuvar

infiltrasyon olduğunu saptamışlardır. İltihapsal reaksiyona neden olan faktörün bağlayıcı ajanlardan salınan monomerler olabileceği ve bu ajanların süt dişlerinde direkt pulpa kuafajı tedavisinde kullanılmasının doğru bir uygulama olmadığını bildirmişlerdir.

Tablo 5. Hücre proliferasyonunun (BrdU) belirlenmesi için hazırlanan örneklerin üst sıvılarının HPLC'de incelenmesi ile elde edilen sonuçların Mann Whitney U testi ile ikili karşılaştırılması (5 grup olduğundan Bonferroni düzeltmesi p0,05/ 5- 0,01 olarak kabul edildi)	
	p
Polimerize edilmemiş Single Bond / Polimerize edilmemiş Adper Prompt-L-Pop	0,002
Polimerize edilmiş Single Bond / Polimerize edilmiş Single Bond	0,002
Polimerize edilmemiş Single Bond / Polimerize edilmiş Adper Prompt-L-Pop	0,002
Polimerize edilmemiş Adper Prompt-L-Pop / Polimerize edilmiş Single Bond	0,225
Polimerize edilmemiş Adper Prompt-L-Pop / Polimerize edilmiş Adper Prompt-L-Pop	0,002
Polimerize edilmiş Single Bond / Polimerize edilmiş Adper Prompt -L-Pop	0,003

Ancak pulpada oluşan değişikliklerin nedeninin kullanılan materyallerin sitotoksik etkileri mi, yoksa pulpanın patolojik

Kızıltan Eliaçık B, Seymen F., İki tip bağlayıcı ajanın monomer salınımlarının pulpa fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi.

immünolojik cevabı mı olduğunu belirleyememişlerdir. Bu çalışmada, materyallerin toksik etkilerinin in vitro olarak saptanmasından sonra, sitotoksosite oranı yüksek çıkarsa in vivo çalışmanın gerekli olmadığı bilindiğinden ve etik kuralların getirdiği kısıtlamalardan, öncelikle bağlayıcı ajanların in vitro sitotoksitesini, insan pulpası fibroblast hücreleri kullanılarak belirlenmiştir.

Günümüzde diş hekimliğinde kullanılan materyallerin sitotoksitesini belirlemek için yapılan hücre kültürü çalışmaları planlanırken, oluşturulacak düzeneğin in vivo koşulları taklit etmesine özen gösterilmektedir. Vücut veya ağız içine yerleştirilecek olan materyal hücreler ile ya direkt ya da indirekt olarak ilişki içindedir. Laboratuvar koşullarında direkt ilişki, kullanılacak hücreler üzerinde araştırılacak olan materyalin doğrudan yerleştirilmesi ile; indirekt ilişki ise materyal ile hücreler arasına yerleştirilen bariyerlerden (milipor filtre (kâğıdı, dentin bariyer agar) salınımı ile gerçekleştirilmektedir (22, 26). Hücre kültür yöntemlerinde sitotoksosite; hücre sayma, proliferasyon, enzim aktivasyonları ve bazı maddelerin sentezlenme oranları araştırılarak belirlenmektedir. Ör; TC₅₀ değeri, hücreleri %50'sinin ölümüne neden olan konsantrasyon olarak tanımlanmakta ve toksisite için bir belirleyici olarak kullanılmaktadır (27).

Spangberg (9), diş hekimliğinde kullanılan materyallerin gelişimi ile birlikte in vitro çalışmaların özellikle de hücre kültürü çalışmalarının tercih edilme oranının arttığını, ancak bu çalışmaları yapacak ve sonuçlarını

değerlendirebilecek kişilerin bu konuda deneyimli olması ve hücre kültürü çalışmalarında diploit hücrelerden, özellikle fibroblastlardan, daha da özen gösterilmesi gerekiyorsa insan pulpa fibroblastlarından yararlanılmasının daha iyi sonuçlar vereceğini bildirmektedir. İnsan fibroblastlarının daha az pasajlanabildiği ve çalışırken daha fazla dikkat gerektirdiği, hücre kültürlerinin, doku uyumluluğunu belirlemede kullanılan diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında bazı avantajları olduğu belirtmektedir. Hücre kültürü yöntemlerinde, araştırmacı deney koşullarını kendi kontrol edebilmekte, in vivo yöntemlerde ise araştırmacının kontrolü dışında gelişen olaylar (travma, enfeksiyonlar, doğru konulmamış tanı) deneyin standardizasyonunu bozmaktadır. Diğer bir avantaj ise sonuçların objektif olmasıdır. Hücre kültürü sonuçlarının, histopatoloji çalışmaları sonuçları ile karşılaştırılması sonucunda daha objektif bulgular elde edildiği bilinmektedir. Hücre kültürü çalışmaları yapılarak herhangi bir materyale karşı oluşan doku cevabı değil, materyalin sitotoksitesini belirlenmektedir. İn vitro araştırmalar sonucunda toksisitesi çok yüksek çıkan bir materyalin in vivo etkisinin araştırılmasına gerek olmadığı, ancak materyal düşük oranda sitotoksik etkili ise in vivo etkisinin de araştırılması gerektiği düşünülmektedir. Bu çalışmada, hücre kültürünün avantajları göz önünde bulundurularak ve restoratif materyallerin dentine tutunmasını sağlamak amacıyla kullanılan bağlayıcı ajanların insan pulpa fibroblastları üzerindeki etkisinin in vivo etkiye daha yakın sonuçlar vereceği düşünülerek,

Kızıltan Eliaçık B, Seymen F., İki tip bağlayıcı ajanın monomer salınımlarının pulpa fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi.

pulpa fibroblast hücreleri primer kültür şeklinde hazırlanmış ve tek tabakalı hücre kültürü olarak kullanılmıştır.

Lepekkin ve arkadaşlarının (28), insan yanak mukozası, periodontal ligamanı ve derisinden elde edilen fibroblastların hareket edebilme yetenekleri ve morfolojilerini karşılaştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada; yanak mukozasından elde edilen fibroblastların diğerlerinden morfoloji ve hareket kapasitesi açısından farklılıklar gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu farklılıkların hücrel aktivite hızı ve yaşam sürelerine bağlı olduğu, hücre dışına salgılanan matriks içerisindeki maddelerin farklı olmasından değil, fibroblast alt grupları arasındaki fenotipik farklılıklardan kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Bu çalışmada, fibroblast alt grubundaki hücrelerin fenotipik farklılıkları göz önünde bulundurularak, bağlayıcı ajanların uygulanacağı dokunun içerisinde bulunan hücreler üzerindeki sitotoksik etkilerinin belirlenmesinin en doğru sonucu vereceği düşünülerek insan pulpasından elde edilen fibroblast hücrelerinin kullanılması tercih edilmiştir.

Tyas (24), dişhekimliğinde kullanılan çinko fosfat materyalinin sitotoksik etkisini belirlemek için geliştirdiği yöntemde; BHK-21 hücreleri ile materyal arasında, dentin bariyeri ve sellüloz membran filtreleri yerleştirmiş ve lizozomal enzim aktivitesini belirlemek için asit fosfataz, mitokondriyal enzim aktivitesini belirlemek için ise suksinik dehidrogenaz boyama yöntemlerini kullanmıştır. Dentin bariyeri yerleştirilmiş olan grupta çinko fosfatın sitotoksik etkilerinin belirgin bir şekilde az olduğunu saptanmıştır. Bu çalışmada, hücreler

ve materyaller arasında dentin bariyeri yerleştirilmemiş, araştırılacak materyaller özel olarak hazırlanmış cam taşıyıcılar içerisinde yerleştirilmiştir ve hücre proliferasyonu ise BrdU boyama yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Materyallerin salınması sonucunda, pulpa fibroblast hücreleri üzerindeki etkisi incelenmiş ve Tyas ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi materyaller hücreler üzerine doğrudan uygulanmamıştır.

Schweikl ve arkadaşları (29), bir kompozit, iki cam iyonomer dolgu materyali ve bir çinko fosfat simanın L-929 hücreleri ve insan dişetinden elde edilen fibroblastlar üzerindeki sitotoksik etkilerini; mitokondriyal dehidrogenaz aktivitesinin belirlendiği MTT yöntemi, subselüler veziküllerin vezikül içi kompozisyonlarının belirlenmesini sağlayan nötral kırmızı boyama yöntemi, hücre kültürünün total protein içeriğinin boyanması sağlanarak proliferasyon oranını belirleyen yöntem olmak üzere üç değişik yöntemle belirlemişler ve yöntemlerin sonuçlarını karşılaştırmışlardır. MTT ve nötral kırmızı boyama yöntemlerinin iki hücre tipinde de total protein boyama yöntemine oranla daha hassas sonuçlar verdiğini ve kullanımlarının daha güvenilir olduğunu bildirmişlerdir. Bunun yanında MTT yöntemi ile cam iyonomer dolgu materyallerinin L-929 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi saptanabilirken, insan dişeti fibroblastlarında saptanamadığı, nötral kırmızı ile boyama yönteminin ise kompozit materyalin L-929 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisinin saptanmasında daha güvenilir olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada hücre

Kızıltan Eliaçık B, Seymen F., İki tip bağlayıcı ajanın monomer salınımlarının pulpa fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi.

proliferasyonları BrdU boyama yöntemi kullanılarak belirlenmiştir.

Polimerizasyonları tam anlamıyla gerçekleştirilemediğinde dentin bağlayıcı sistemlerden, HEMA (14, 30, 31) ve TEGDMA (10, 14, 32) gibi monomerlerin salındığı bilinmektedir. Günümüzde bu sistemler derin kaviterlerde geniş dentin yüzeyleri üzerine veya direkt pulpa kuafajında açılmış pulpa dokusu üzerine yerleştirilmekte (17, 30, 31, 33) ve yüksek konsantrasyonlarda salınan HEMA ve TEGDMA gibi monomerler pulpa dokuları üzerinde sitotoksik etki gösterebilmektedir (31). Bağlayıcı ajanların doku uyumlulukları ile salınan monomer miktarı arasında ilişki olduğu bildirilmekte ve hücre sel büyüme, hücre ölümü, mitokondriyal aktivite ve protein sentezi yeteneği üzerindeki etkileri araştırılmaktadır (30, 34).

Sitotoksosite çalışmalarında bu nedenlerle monomer salınım miktarlarının da belirlenmesi gerektiği ve yapılan çalışmaların salınımları belirleyecek yöntemlerle desteklenmesi gerektiği belirtilmektedir.(16, 35, 36)

Kaga ve arkadaşları (16), cam taşıyıcılar içerisine yerleştirdikleri bağlayıcı ajanların bir grubunu polimerize etmişler, bir grubunu da polimerize etmemişler ve her iki ajan için iki ayrı grup oluşturmuşlardır. Bütün grupları ve kontrol grubunu 24 saat inkübe etmişler ve bu süre sonunda sodyum dodesil sülfat- poliakrilamid jel elektroforez ve trozin fosforilasyon yöntemleri ile hücrelerin protein içeriğini buna bağlı olarak proliferasyon yeteneklerini belirlemişler ve her grubun monomer salınımlarını HPLC kullanarak

saptamışlardır. Bu çalışmada ise bir cam ustasına 5 mm. yüksekliği ve 8 mm. çapı olan ufak bir silindire sağ ve solda olmak üzere tek parça olarak bağlanmış 5mm'lik kolları bulunan 35 cam taşıyıcı özel olarak hazırlanmış ve petri kutusunun kapağına sıvı parafin yardımıyla tutturulmuştur ve proliferasyon yetenekleri BrdU boyama yöntemi ile saptanmış, üst sıvılarda monomer salınımını belirlemek için ise HPLC cihazından yararlanılmıştır. Kaga ve arkadaşlarının çalışmalarının sonucuna benzer olarak bu çalışmada da polimerize edilen grubun, proliferasyon oranlarının edilmeyenlere oranla belirgin bir şekilde yüksek ve kontrol grubuna yakın olduğu; monomer salınımı arttıkça bu oranların düştüğü belirlenmiştir.

Chang ve arkadaşları, fındığının içerisinde bulunan arecolinin periodontal dokular üzerindeki sitotoksitesini belirlemek için yaptıkları çalışmalarında; insan dişeti fibroblastlarını kullanmışlardır. Arecolinin 50 ug/ml üzerindeki dozlarda dişeti fibroblastları için sitotoksik etkili olduğunu, mitokondriyal aktiviteleri engellediğini ve fibroblast fonksiyonlarını zayıflattığını bildirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada, vitalite oranlarını belirlemek için canlı kalmış olan hücrelerin DNA'larına bağlanan H33258 floresans boyayı, mitokondriyal aktiviteyi belirlemek için alamar mavi boya yöntemini ve sitotoksik etkiye neden olan maddelerin salınım oranlarını belirlemek için ise HPLC cihazını kullanmışlardır (37). Bu çalışmada, proliferasyonun belirlenmesi için S fazındaki hücreler BrdU boyama yöntemi ile belirlenmiş ve sitotoksitesiteye neden olan

Kızıltan Eliaçık B, Seymen F., İki tip bağlayıcı ajanın monomer salınımlarının pulpa fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi.

maddelerin salınımı ise HPLC cihazı kullanılarak saptanmıştır.

Tang ve arkadaşları, insan ağız mukozası fibroblastları üzerinde bir fissür örtücü materyali, bir dolgu materyali, bir ortodontik braket yapıştırıcısı ve bir bağlayıcı ajanın direkt ve indirekt olarak hücreler üzerine yerleştirilmesi ile oluşan sitotoksik etkilerini belirlemek için iki ayrı yöntemi kullanmış ve sonuçları karşılaştırmışlardır. Yaptıkları çalışmada, hücrel metabolik aktiviteyi belirlemek için MTT, hücrel sentetik aktiviteyi belirlemek için EH|timidin yöntemlerini kullanmışlardır. Araştırılan (bağlayıcı ajanın (Stochbond Multi Purpose Plus) ağız mukozası fibroblastlar hücreleri üzerine direkt olarak yerleştirilmesinden sonra MTT ile yapılan inceleme sonucunda hücre canlılığının %20'in altında; indirekt yerleştirildikten sonra incelendiğinde ise %40'nin altında olduğu belirlenmiş, aynı koşullarda PHJ timidin yöntemi kullanılarak bu değerler %10'nun altında bulunmuştur. Araştırmacılar, PHJ timidin yönteminin materyallerin içerisindeki monomerlerin sitotoksitelerini belirlemede, MTT yöntemine göre hassas olduğu sonucuna varmışlardır. Bu çalışmada da Tang ve arkadaşlarının yaptığı araştırmanın indirekt uygulama yöntemine benzer olarak bağlayıcı ajanlar özel olarak hazırlanmış cam taşıyıcılar içerisine yerleştirilmiş ve DNA sentez aktivitesi PHJ timidin yöntemine alternatif olarak gösterilen BrdU boyama yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Çalışma sonucunda proliferasyon aktivitesinin; polimerize edilmiş Single Bond ve polimerize edilmemiş Single

Bond gruplarında sırasıyla 9015 ve 907/'nin altında ; polimerize edilmiş Prompt-L-Pop ve polimerize edilmemiş Prompt-L-Pop gruplarında sırasıyla %20'nin ve %69'un altında olduğu bulunmuştur.

Imazato ve arkadaşları, kendinden asitlemeli primer olan Clearfil Liner Bond ve içerisine antibakteriyal etkisi olduğu düşünülen metakrilooksisodesilpiridinium bromid (MDPB) 961 oranında eklenerek hazırlanmış bir bağlayıcı ajanın insan pulpa fibroblastları üzerindeki sitotoksik etkilerini inceledikleri araştırmalarında, 48 saat inkübasyon sonrasında aktif hücre yüzdelerinin belirlenmesi için PHJ timidin boyama yöntemini kullanmışlar ve monomer salınımlarının belirlenmesi için ise HPLC cihazından yararlanmışlardır. Çalışma sonucunda üreme aktivitesi gösteren hücrelerin Clearfil Liner Bond grubunda % 64.7, Clearfil Liner Bond materyaline 901 MDPB eklenerek özel olarak hazırlanmış bağlayıcı ajan grubunda ise % 67.2 olduğu; monomer salınımının ise Clearfil Liner Bond grubu için 1.52 mg/ml; özel olarak hazırlanmış bağlayıcı ajan grubu için ise 1.22 mg/ml olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise kendinden asitlemeli sistemler içerisinde yer alan Adper Prompt- L-Pop materyali polimerize edilerek uygulandığında proliferasyon oranının ise %17,5 olduğu ve bu grupta monomer salınımının ise, proliferasyonun belirlenmesi için kullanılan örneklerde ise 0.050 mg/ml olduğu saptanmıştır.

Kehe ve arkadaşları tarafından, merkülid klorid, metil merkülid klorid, HEMA ve TEGDMA gibi materyallerin A549 (insan bronkoalveolar karsinomundan elde edilir) ve

Kızıltan Eliaçık B, Seymen F., İki tip bağlayıcı ajanın monomer salınımlarının pulpa fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi.

L2 (sıçan bronkoalveolarından elde edilir) hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerinin araştırılması amacıyla yapılan bir çalışmada TEGDMA'nın HEMA'ya oranla iki hücre tipi üzerinde de daha fazla sitotoksik etkili olduğu bildirilmektedir. HEMA'nın moleküler ağırlığının TEGDMA'dan daha az olması nedeniyle dentine hızlı bir şekilde penetre olduğu belirtilmekte ve HEMA ile karşılaştırıldığında TEGDMA'nın sitotoksik etkisinin yüksek olmasının nedeni; hücre membranının iki tabakalı yağ (lipid) katmanı ile etkileşime girmesi veya in vitro koşullarda yağ peroksidasyonuna neden olması olarak açıklanmaktadır. Aynı çalışmanın sonucunda, amalgam dolgu maddelerinin kompozit dolgu materyallerine oranla 200 kat daha fazla sitotoksik etkili olduğu belirtilmektedir (23). Bu çalışmada, incelenen Single Bond ve Adper Prompt-L1-Pop piyasa isimli bağlayıcı ajanlarından salınan HEMA'nın sitotoksik etkili olduğu belirlenmiştir. İçeriğinde TEGDMA olduğu düşünülmesine rağmen, HPLC'de bu monomere rastlanılmaması, belirtilen dezavantajları nedeniyle içeriğe katılmadığını veya eser miktarda katıldığını düşündürmektedir.

Kawahara ve arkadaşları, dört tane geçici restorasyon materyalinin (Dura Seal, Fit Seal, Plast Seal Ouick, Poly Seal) içerisindeki kimyasal maddeleri ve oranlarını saptamak için gaz kromatografi (GSCM) ve yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC) kullandıkları çalışmalarında, materyallerin uygulanmasından sonraki üç gün boyunca monomer salınımının arttığı ve daha sonra sabit kaldığı bildirilmekte, üçüncü gün sonunda Fit Seal materyalinde

HEMA salınımının 40 µg/mg ve Poly Seal materyalinde ise 20 µg/mg olduğunu ve bu oranların yaklaşık % 50'sinin ilk üç saat içinde gerçekleştiği belirtilmektedir (35). Bu çalışmada, iki tip bağlayıcı ajanın içerisindeki monomerler ve salınım miktarlarını incelemek için HPLC cihazından yararlanılmış ve bağlayıcı ajanlar içerisinde sadece HEMA'ya rastlanmıştır. HEMA salınım oranları mg/ml olarak belirlenmiş ve Kawahara ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadaki değerlere yakın değerler bulunmuştur.

Inoue ve arkadaşları, Bis- GMA materyalinin salınım oranlarını belirlemek için yaptıkları çalışmalarında, HPLC cihazını kullanmışlar ve çalışmada araştırdıkları bütün materyaller içerisinde Bis-GMA bulunduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada ayrıca materyallerden monomer salınımının, on üçüncü günün sonunda, polimerize edildiği anda saptanan miktarın onda biri olduğu belirlenmiştir (11). Bu çalışmada, günümüzde kullanılan bağlayıcı ajanlarda yüksek oranlarda Bis- GMA kullanılmasından kaçınıldığı bilinmesine karşın yine de materyallerin içerisinde (Bis-GMA bulunup bulunmadığı araştırılmış ancak salınım saptanamamıştır. Ayrıca loune ve arkadaşları araştırmalarında 0.5m x 7.9mm çelik kolon kullanmışken, bu çalışmada, 150 x 7.8mm C kolon kullanılması tercih edilmiştir.

Palmer ve arkadaşlarının, dört farklı cam iyonomer dolgu maddesinden salınan HEMA miktarını HPLC kullanarak saptadıkları çalışma sonucunda, araştırılan materyallerin tümünden HEMA salınımı olduğu, ancak üretici firmanın önerisine göre polimerizasyon

Kızıltan Eliaçık B, Seymen F., İki tip bağlayıcı ajanın monomer salınımlarının pulpa fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi.

yapıldığında materyallerden salınan HEMA miktarının azaldığı bildirilmiştir (36). Bu çalışmada, Palmer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya benzer olarak HPLC cihazı kullanarak belirlenen HEMA salınım miktarının polimerize edilmiş gruplarda belirgin bir şekilde düşük olduğu bulunmuştur.

Hücrelerin vitalitelerinin belirlenmesi yanında, mitotik aktivitelerinin de belirlenmesi gerektiği, her canlı hücrenin çoğalma yeteneği göstermeyeceği bildirilmektedir. Bu nedenle yapılan çalışmalarda hücrelerin proliferasyon yeteneklerinin belirlenmesi ile daha doğru sonuçlar elde edileceği düşünülmektedir (21, 38, 39). Maglorie ve arkadaşları, çürük doku temizlendikten sonra, tamir dentini oluşumunu, odontoblast hücrelerinin proliferasyon yeteneklerini (21), Liu ve arkadaşları, MEPE (Dentinoin veya AC-100)'nin insan dişi pulpası kök hücrelerinin proliferasyonu üzerindeki etkilerini (40), Melin ve arkadaşları ise pulpada meydana gelen doku hasarlarının iyileşmesini sağlayan TGF β 1'in pulpa hücrelerinin proliferasyonu üzerindeki etkilerini incelemek (39) için BrdU yöntemini kullanmışlardır. Bu çalışmada, mitojenik aktivite gösteren hücrelerin belirlenebilmesi için ise BrdU yöntemi kullanılmıştır.

Casasco ve arkadaşları, vazoaktif bir ajan olan endotelinin (ET) insan dişi pulpasından elde edilmiş fibroblastların DNA sentezi üzerindeki etkilerini flow- sitometre ve BrdU boyama yöntemi ile inceledikleri araştırmalarında, BrdU yöntemiyle belirlenen S fazı geçirmekte olan hücre sayısının endotelin uygulanmış hücrelerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin bir şekilde fazla

olduğu, ET 'nin diş gelişiminde, pulpa enflamasyonları ve iyileşme sürecinde görev aldığı ve insan pulpa hücreleri üzerinde mitojenik etkili olduğu sonucuna varılmıştır (38).

Bu çalışmada, S fazı geçirmekte olan hücrelerin oranları da BrdU yöntemi kullanılarak belirlenmiş, ancak Casasco ve arkadaşlarının çalışmasına ters olarak bu çalışmada S fazı geçirmekte olan hücrelerin sayılarının azalıp azalmadığı belirlenmeye çalışılmıştır.

Sonuç olarak, incelenen biri tek şişe sistemler, diğeri kendinden asitlemeli sistemlere (self- etching) dahil olan bağlayıcı ajanların her ikisinin de polimerizasyonu iyi bir şekilde yapılmadığında insan pulpa fibroblastları üzerinde sitotoksik etkili olduğu bulunmuş, polimerizasyon sağlandığında ise sitotoksik etkinin belirgin bir şekilde düştüğü ve bağlayıcı ajanlar kendi aralarında karşılaştırıldığında Single Bond materyalinin Adper Prompt-L-Pop materyalinden daha fazla sitotoksik olduğu saptanmıştır. Single Bond ve Adper Prompt-L-Pop materyalleri uygulanırken, içerisinde bulunan monomerlerin polimerlere dönüşümünün sağlanabilmesi için polimerizasyon sırasında üretici firmaların önerilerine dikkat edilmesi gerektiği, bu şartlar sağlandığında her iki materyalin de kullanılabilceği, ancak özellikle pulpa dokusunda iyileşmeyi sağlayan enzim ve faktörler üzerindeki etkilerinin ayrıntılı bir şekilde incelenmesi gerektiği düşünülmektedir.

İçerisinde asidik monomerler bulundurduğu için pulpa dokusu üzerinde dejeneratif değişiklikler yaratacağına inanılan, Adper Prompt-L-Pop materyalinin Single Bond

Kızıltan Eliaçık B, Seymen F., İki tip bağlayıcı ajanın monomer salınımlarının pulpa fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi.

materyali ile karşılaştırıldığında, daha az sitotoksik etki göstermesi ve pulpa dokusunda daha az dejeneratif değişikliğe neden olması, geleneksel bağlayıcı ajanlara alternatif olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Asit uygulamasının ortadan kalkmasıyla tek basamakta uygulanabilir olması uygulama süresinin kısalmasına neden olacağı için ve sitotoksik etkisinin çok düşük olması nedeniyle

çocuklarda kullanımının avantaj olacağı düşünülmektedir. Adper Prompt-L-Pop materyali tek kullanımlık bir aplikatör olduğundan, bir kerede birden fazla dişin yapılmasının malzeme savurganlığını önleyeceği bilinmelidir.

Finansman ilinti beyanı: Yazarlar, bu makalenin araştırılması ve/veya yazarlığı için herhangi bir finansal destek almamıştır.

Çıkar çatışması beyanı: Yazarlar, bu makalenin yayınlanmasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. De Munck, J., et al., Microtensile bond strengths of one- and two-step self-etch adhesives to bur-cut enamel and dentin. *Am J Dent*, 2003. 16(6): p. 414-20.
2. Haller, B., Recent developments in dentin bonding. *Am J Dent*, 2000. 13(1): p. 44-50.
3. Hanks, C.T., et al., Modeling bacterial damage to pulpal cells in vitro. *J Endod*, 1991. 17(1): p. 21-5.
4. Hannig, M., et al., Microleakage and SEM evaluation of fissure sealants placed by use of self-etching priming agents. *J Dent*, 2004. 32(1): p. 75-81.
5. Nakabayashi, N., M. Ashizawa, and M. Nakamura, Identification of a resin-dentin hybrid layer in vital human dentin created in vivo: durable bonding to vital dentin. *Quintessence Int*, 1992. 23(2): p. 135-41.
6. Spencer, P., et al., Interfacial chemistry of the dentin/adhesive bond. *J Dent Res*, 2000. 79(7): p. 1458-63.
7. Wang, Y. and P. Spencer, Effect of acid etching time and technique on interfacial characteristics of the adhesive-dentin bond using differential staining. *Eur J Oral Sci*, 2004. 112(3): p. 293-9.
8. Shimada, Y., et al., Histologic evaluation of adhesive restorations on dentin caries in rat molar teeth. *Quintessence Int*, 2004. 35(3): p. 200-5.
9. Spangberg, L.S., Correlation of in vivo and in vitro screening tests. *J Endod*, 1978. 4(10): p. 296-9.
10. Elliott, J.E., L.G. Lovell, and C.N. Bowman, Primary cyclization in the polymerization of bis-GMA and TEGDMA: a modeling approach to understanding the cure of dental resins. *Dent Mater*, 2001. 17(3): p. 221-9.
11. Inoue, K., K. Kurosumi, and Z.P. Deng, An improvement of the device for rapid freezing by use of liquid propane and the application of immunocytochemistry to the resin section of rapid-frozen, substitution-fixed anterior pituitary gland. *J Electron Microsc (Tokyo)*, 1982. 31(1): p. 93-7.
12. Itota, T., et al., Cytotoxicity of a trial resin composite liner containing TiK2F6 on rat dental pulp cells. *Dent Mater J*, 1999. 18(3): p. 271-7.
13. Hashimoto, M., et al., The effect of hybrid layer thickness on bond strength: demineralized dentin zone of the hybrid layer. *Dent Mater*, 2000. 16(6): p. 406-11.
14. Geurtsen, W., et al., Cytotoxicity of 35 dental resin composite monomers/additives in permanent 3T3 and three human primary fibroblast cultures. *J Biomed Mater Res*, 1998. 41(3): p. 474-80.

Kızıltan Eliaçık B, Seymen F., İki tip bağlayıcı ajanın monomer salınımlarının pulpa fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi.

15. Hanks, C.T., et al., Cytotoxicity of dental composites and other materials in a new in vitro device. *J Oral Pathol*, 1988. 17(8): p. 396-403.
16. Kaga, M., et al., The in vitro cytotoxicity of eluates from dentin bonding resins and their effect on tyrosine phosphorylation of L929 cells. *Dent Mater*, 2001. 17(4): p. 333-9.
17. Bouillaguet, S., et al., Bond strength of composite to dentin using conventional, one-step, and self-etching adhesive systems. *J Dent*, 2001. 29(1): p. 55-61.
18. Kugel, G. and M. Ferrari, The science of bonding: from first to sixth generation. *J Am Dent Assoc*, 2000. 131 Suppl: p. 20S-25S.
19. Cehreli, Z.C., et al., Short term human primary pulpal response after direct pulp capping with fourth-generation dentin adhesives. *J Clin Pediatr Dent*, 2000. 25(1): p. 65-71.
20. Kitasako, Y., et al., Monkey pulpal response and microtensile bond strength beneath a one-application resin bonding system in vivo. *J Dent*, 2000. 28(3): p. 193-8.
21. Magloire, H., A. Joffre, and F. Bleicher, An in vitro model of human dental pulp repair. *J Dent Res*, 1996. 75(12): p. 1971-8.
22. Imazato, S., et al., Cytotoxic effects of composite restorations employing self-etching primers or experimental antibacterial primers. *J Dent*, 2000. 28(1): p. 61-7.
23. Kehe, K., et al., Cytotoxicity of dental composite components and mercury compounds in pulmonary cells. *Biomaterials*, 2001. 22(4): p. 317-22.
24. Tyas, M.J., A method for the in vitro toxicity testing of dental restorative materials. *J Dent Res*, 1977. 56(10): p. 1285-90.
25. de Souza Costa, C.A., A.B. do Nascimento, and H.M. Teixeira, Response of human pulps following acid conditioning and application of a bonding agent in deep cavities. *Dent Mater*, 2002. 18(7): p. 543-51.
26. Tang, A.T., et al., Cytotoxicity tests of in situ polymerized resins: methodological comparisons and introduction of a tissue culture insert as a testing device. *J Biomed Mater Res*, 1999. 45(3): p. 214-22.
27. Pelka, M., et al., A new screening test for toxicity testing of dental materials. *J Dent*, 2000. 28(5): p. 341-5.
28. Lepekhn, E., et al., Differences in motility pattern between human buccal fibroblasts and periodontal and skin fibroblasts. *Eur J Oral Sci*, 2002. 110(1): p. 13-20.
29. Schweikl, H. and G. Schmalz, Toxicity parameters for cytotoxicity testing of dental materials in two different mammalian cell lines. *Eur J Oral Sci*, 1996. 104(3): p. 292-9.
30. Bouillaguet, S., et al., Effect of sub-lethal concentrations of HEMA (2-hydroxyethyl methacrylate) on THP-1 human monocyte-macrophages, in vitro. *Dent Mater*, 2000. 16(3): p. 213-7.
31. Noda, M., et al., Components of dentinal adhesives modulate heat shock protein 72 expression in heat-stressed THP-1 human monocytes at sublethal concentrations. *J Dent Res*, 2002. 81(4): p. 265-9.
32. Lefeuvre, M., et al., TEGDMA modulates glutathione transferase P1 activity in gingival fibroblasts. *J Dent Res*, 2004. 83(12): p. 914-9.
33. Costa, C.A., et al., Cytotoxic effects of current dental adhesive systems on immortalized odontoblast cell line MDPC-23. *Dent Mater*, 1999. 15(6): p. 434-41.
34. Yoshii, E., Cytotoxic effects of acrylates and methacrylates: relationships of monomer structures and cytotoxicity. *J Biomed Mater Res*, 1997. 37(4): p. 517-24.
35. Kawahara, T., et al., Leachability of plasticizer and residual monomer from commercial temporary restorative resins. *J Dent*, 2004. 32(4): p. 277-83.
36. Palmer, G., H.M. Anstice, and G.J. Pearson, The effect of curing regime on the release of hydroxyethyl methacrylate (HEMA) from resin-modified glass-ionomer cements. *J Dent*, 1999. 27(4): p. 303-11.

Kızıltan Eliaçık B, Seymen F., İki tip bağlayıcı ajanın monomer salınımlarının pulpa fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi.

37. Chang, Y.C., et al., Cytotoxicity and arecoline mechanisms in human gingival fibroblasts in vitro. Clin Oral Investig, 2001. 5(1): p. 51-6.
38. Casasco, A., et al., Stimulation of DNA synthesis by endothelin-1 in primary cultures of human dental pulp. Arch Oral Biol, 1994. 39(3): p. 245-9.
39. Melin, M., et al., Effects of TGFbeta1 on dental pulp cells in cultured human tooth slices. J Dent Res, 2000. 79(9): p. 1689-96.
40. Liu, H., et al., Dentonin, a fragment of MEPE, enhanced dental pulp stem cell proliferation. J Dent Res, 2004. 83(6): p. 496-9.

Obezite Ve Demir Eksikliği Anemisi İle İlgili Kan Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Kübra NOKTA¹ , Salih MOLLAHALİLOĞLU² ,

¹ Kırıkkale Merkez Toplum Sağlığı Merkezi, Kırıkkale/Türkiye

² Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara/Türkiye

Özet

Halk arasında önlenebilir hastalıklar içerisinde en çok görülenlerden biri olan demir eksikliği anemisi dünya genelinde üreme çağındaki kadınlarda %29,9 seviyesinde, 5 yaş altı çocuklarda ise %40'tan fazla görülmüştür. DEA'ni oluşturan risklerden biri obezitedir. Enerji alımı ve harcanmasında dengesizlik sonrası oluşan obezite her yaş grubunun sağlık problemi haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 yılı verilerine göre 18 yaş ve üzeri bireylerde fazla kilolu olanların %39'a, obez olanların ise %13 seviyesine ulaştığı görülmüştür. Obezite ve DEA arasındaki ilişki demirden yetersiz beslenme ve bazı çalışmalarda inflamasyona bağlı olarak artan hepsidin ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada obezite ve DEA kan parametreleri arasındaki korelasyonun literatüre göre incelenmesi amaçlanmıştır. Yapılan birçok çalışmada vücut ağırlığı ile ferritin arasında pozitif, BKİ ile hemogloblin ve serum demir değerleri arasında negatif anlamlı ilişki bulunmasına rağmen az sayıda çalışmada kilo artışı ile serum demir ve ilişkili parametrelerinin arttığı gözlenmiştir. Sonuç olarak bu iki hastalığın oluşumunda ve tedavi sürecinde birbiriyle bağlantılı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Abstract

Iron deficiency anemia (IDA), which is one of the most preventable diseases among the people, has been seen at the level of 29.9% in women of reproductive age and more than 40% in children under the age of 5. One of the risks that make up IDA is obesity. Obesity, which occurs after imbalance in energy intake and expenditure, has become a health problem for all age groups. According to the data of the World Health Organization (WHO) in 2016, it was observed that among individuals aged 18 and over, overweight people reached 39% and obese people reached 13%. The relationship between obesity and IDA has been associated with iron malnutrition and, in some studies, increased hepcidin due to inflammation. In this study, it was aimed to investigate the correlation between obesity and IDA blood parameters according to the literature. Although many studies have found a positive correlation between body weight and ferritin, and negative correlation between BMI and hemoglobin and serum iron levels, a small number of studies have observed that serum iron and related parameters increase with elevated weight. As a result, it should be considered that these two diseases are interconnected in the formation and treatment process.

Key Words: Obesity, serum iron, ferritin, hemoglobin, anemia, iron deficiency anemia.

Anahtar Kelimeler: Obezite, serum demir, ferritin, hemoglobin, anemi, demir eksikliği anemisi

Cite this article as: Nokta K, Mollahaliloğlu S. Obezite Ve Demir Eksikliği Anemisi İle İlgili Kan Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Medical Research Reports 2021;4(1):29-36

Corresponding Author: Kübra Nokta **Correspondence Address:** Fabrikalar Mahallesi 25. Sokak No:3, Kırıkkale Merkez Toplum Sağlığı Merkezi, Merkez/Kırıkkale. e-mail: kubra_ofbm@hotmail.com

Giriş

Vücudumuzun yağ kütlesinin diğer yağsız kütleye oranının fazlaca artması sonrasında, boya göre vücut ağırlığımızın istenilen seviyenin üzerine çıkması obezite olarak adlandırılmaktadır.

Obezitenin tanımlanmasında en çok kullanılan yöntem beden kitle indeksidir (BKİ=ağırlık(kg)/boy (m²)) (1).

Obezite küresel halk sağlığı konularından biridir. Her yaş grubunu etkileyen, sağlıksız beslenme ve düşük fiziksel aktivite ile ortaya çıkan ve beraberinde birçok kronik hastalığa yol açan bir sağlık sorunudur. Önlenebilir ölüm nedenleri arasında ikinci sıradadır (2). DSÖ'nün açıkladığı 2016 verilerine göre dünyada 650 milyonu obez olan 1,9 milyar fazla kilolu birey olduğu tespit edilmiştir. Dünya genelinde kişilerin %39'unun Beden Kitle İndeksi (BKİ) değeri 25 kg/m² nin üzerinde bulunmuştur (3). Meksika 2018'deki %75,2 fazla kilolu ve obezite prevalansı ile dünyada ilk sırada görülürken Japonya %26,7 ile en iyi durumdaki ülke olarak yerini almıştır(4). TÜİK 2019 verilerine göre ise Türkiye'de genel toplumun %35'i, kadınların %30,4'ü, erkeklerin %39,7'si fazla kilolu olarak rapor edilmiştir (5).

Sağlıksız beslenme sonrası oluşan hastalık tablolarından bir diğeri anemidir. Dünya çapında hamile kadınların %40'ının anemik olduğu, 5 yaş altındaki çocuklarda görülen anemi prevalansının %42 oranıyla hamilelerden daha fazla olduğu bildirilmiştir (6). DSÖ

vücudumuzda dokulara oksijen taşıyan hemoglobin seviyesinin ve kan hücrelerinin sayısının normalin altında olmasını demir eksikliği anemisi olarak tanımlamıştır (6). Hemoglobin seviyesi cinsiyete, yaşa, gebelik durumuna, sigara kullanımına göre değişebilmektedir. DSÖ'ne göre hemoglobin seviyesi 5 yaş altı çocuklarda 11 g/dL, 5-11 yaşta 11,5 g/dL, 12-14 yaşta 12 g/dL, kadınlarda 12g/dL, erkeklerde 13 g/dL ve gebelerde 11g/dL'nin altında olduğunda demir eksikliği anemisi tanısı konulmaktadır (7). En sık kullanılan demir eksikliği anemisi göstergesi ferritindir. Ferritin seviyesinin 12 mcg/L'nin altında olması demir eksikliği anemisi tanısı için yeterlidir. Serum demir seviyesinin ise 30 mcg/dL'nin altında olması beklenmektedir (8, 9).

DSÖ tarafından belirlenen hemoglobin veya hematokrit düzeylerinin olması gereken ideal aralığın dışına çıktığı prevalans üzerinden toplumlarda aneminin halk sağlığı açısından sınıflandırması yapılmış ve %5 ve üzerinde anemi görülmesi halinde hafif, % 20-39,9 seviyesinde orta, %40 ve üzerinde ise ciddi seviyede halk sağlığı sorunu olduğu ifade edilmiştir(7). 2019 verilerine göre üreme çağındaki kadınların (15-49 yaş) anemi prevalansı düşük gelirli ülkelerde %38,8, yüksek gelirli ülkelerde ise %14,4 olarak tespit edilmiştir(10). 5 yaş altı çocuklarda düşük gelirli ülkelerde prevalans %58,8 iken yüksek gelirli ülkelerde ise %13,5 olarak açıklanmıştır(11). Tüm dünyada hamile kadınların %36,5'inin anemik olduğu da

Nokta K, Mollahaliloğlu S. Obezite Ve Demir Eksikliği Anemisi İle İlgili Kan Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

bildirilmiştir(12). Bu verilere göre DEA'nın tüm dünya ülkeleri için bir halk sağlığı problemi olduğu görülmektedir.

Anemi, kötü beslenme ve kötü sağlık durumunun göstergesidir. Demir eksikliği anemisine yol açan faktörlerin başında yetersiz beslenme ve doğum sayısının fazla olması gelmektedir (13). Enfeksiyon hastalıkları, kalıtsal hastalıklar ve yaygın olarak yetersiz beslenme sonucu ortaya çıkan; demir minerali, folat, B12 ve A vitamini eksikliklerinden kaynaklanmaktadır. Yerkürede en çok görülen anemi türü ise demir eksikliği anemisidir (6). Fazla kilolu ya da obez olmak da DEA için bir risk faktörüdür (14). Obez kadınlarda ve çocuklarda normal kilolu bireylere göre DE prevalansının daha fazla olduğu gözlenmiştir (15). Zhao ve arkadaşlarının da yaptığı bir meta-analizde fazla kilolu ya da obez bireylerde demir eksikliği riskinin normal kilolulara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (14).

Dünya çapında 2 önemli hastalık yükünü oluşturan DEA ve obezite ilişkisini inceleyen çok sayıda araştırma yapılmıştır. (14). Bu çalışmada serum demir, hemoglobin ve ferritin değerleri ile kişilerin kilo değerleri arasındaki ilişkinin literatür bilgileri doğrultusunda incelenmesi amaçlanmıştır.

Obezite ve Demir Eksikliği Anemisi İlişkisi

Obezite ile vücuttaki serum demir seviyesi arasındaki ilişkiyi ilk olarak 1962 senesinde Wenzel ve arkadaşları genç bireyler arasında serum demir standardını belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada ortaya koymuştur. Serum demir seviyesinin obez adolesanlarda daha

düşük olduğunu fakat hemoglobin düzeyleri açısından ilişki bulunmadığını açıklamışlardır (31). Bu çalışmadan bir yıl sonra 1963'te Seltzer ve Mayer de adolesan bireylerle yaptıkları bir çalışmada obezlerin normal kilolulara göre serum demir ve hemoglobin seviyelerini daha düşük bulduklarını açıklamışlardır (32). 2000'li yıllarda da benzer araştırmalar yapılmış, obez ve fazla kilolu adolesanların plazma ferritin seviyesi normal kilolulardan fazla bulunmuştur. Obezlerde BKİ ile ferritin seviyesi arasında pozitif anlamlı ilişki olduğu görülürken normal kilolularda ilişki olmadığı açıklanmıştır (33).

Son yarım asırda obezitenin demir eksikliği anemisi ile bağlantılı olabileceğini gösteren birçok çalışma yapılmıştır (16,17). 2010'da Düzce'de yapılan çalışmada obez kadınların anemi olma sıklığı normal kilolu ve metabolik sendromlu kadınlara göre anlamlı olmasa da fazla çıkmıştır (18). İzmir'de yapılan bir çalışmada demir desteği alan kişilerin %40'tan fazlasının obez olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada obez ve normal kilolu bireylerde demir eksikliği anemisi görülme sıklığı istatistiksel olarak obezlerde daha yüksek bulunmuş ve sırasıyla %45,6 ve %12,4 olarak tespit edilmiştir (19). 2014 yılında İstanbul'da yapılan bir başka çalışmada obezlerde BKİ ile demir eksikliği anemisi arasında pozitif ilişki olduğu bulunmuştur (20). Fazla kilo ve malnutrisyonun aynı anda görülebildiği gelir seviyesi düşük olan Tayland, Hindistan ve Morocco'da Zimmermann ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada; demir emilimi ile BKİ arasında da

Nokta K, Mollahaliloğlu S. Obezite Ve Demir Eksikliği Anemisi İle İlgili Kan Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

negatif korelasyon bulunmuştur (21). Bu çalışmalara karşın Karadoğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obezite ile DEA arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır (22).

Obezite ve DEA arasındaki ilişkiye dair birçok hipotez kurulmuştur. Bu ilişkiyi açıklayabilecek faktörlerden birinin bireylerin yüksek kalorili beslenirken besin öğeleri yönünden eksik kalınması olarak ifade edilmiştir (24). Bu durumun demir açısından zengin beslenildiğinde normal kilolu ve fazla kilolu/obez bireyler arasındaki farkı ortadan kaldıracığı da göz önünde bulundurulmuştur (21). Diğer taraftan yeterli diyet demir alınsa bile demir emiliminin azalabileceği de görülmüştür (21). Son yıllarda görülme sıklığı artan obezite nedeniyle demir eksikliği anemisi ile obezite arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar da artış göstermiştir (14). Demir açısından zengin beslenildiği halde demir emilimini engelleyen mekanizma araştırılırken obezitenin kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu üzerinde de durulmuştur. Obez bireylerde gelişen inflamasyon ile hepsidin düzeylerinin arttığı; hepsidinin makrofajlardan demir salınımını engellerken eritrositlerden de demir emilimini azalttığı gözlenmiştir (21,25,26). Hepsidinin aynı zamanda bağırsaklardan demir emilimini de azaltan bir hormon olduğu üzerinde durulmuştur (22, 27). Bu hipotezler doğrultusunda yapılan bir çalışmada obez çocuklarda serum hepsidin düzeyi ile BKİ arasında pozitif anlamlı ilişki bulunurken (15), bir diğer çalışmada obez çocuklarda normal çocuklara göre hepsidin değeri daha yüksek gözlenmiştir (28). Bu

çalışmaları destekler nitelikte Cepeda-Lopez'in 2018 ve Aguree ve Reddi'nin 2020 yıllarında kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmalarda da hepsidin seviyesi obez bireylerde normal bireylere göre daha yüksek bulunmuştur(27,29). Hepsidin ve DE arasında ilişki bulunan çalışmalar dışında 5-18 yaş arası çocuklarda yapılan bir araştırmada obez grupta kontrol grubuna göre hepsidin düzeyi önemli derecede daha yüksek bulunmasına rağmen bu çalışmada obez hastalarda hepsidin ile demir eksikliği arasında bir ilişki olmadığı görülmüştür.(30). Adipoz dokunun inflamasyon ve DEA arasındaki ilişkiye etkisi dışında diğer faktörler açısından demir metabolizması ile etkileşimi de incelenmeye başlanmıştır. Fazla kilolu ve obez kadınlarda vücut yağ dağılımının bozulmuş demir metabolizmasının birincil belirleyicisi olabileceği düşünülmüştür. Genç kadınlarda android obezitenin jinoid obeziteye göre demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi açısından daha yüksek risk oluşturduğu gözlenmiştir (23).

Türkiye'de yapılan araştırmalara bakıldığında İstanbul'da (2012) Helvacıoğlu'nun yaptığı bir çalışmada obez çocuklarda normal kilodaki çocuklara göre hemoglobin, serum demir ve ferritin değerleri daha düşük bulunmuştur (28). Seyrek ve arkadaşlarının 2013'te yaptıkları bir başka çalışmada ise yine obez çocukların diğerlerine göre serum demir seviyelerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir (34). 2016 yılında Batman'da adolesanlar üzerinde yapılan bir diğer araştırmada serum demir değeri ile kilo arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememişken

Nokta K, Mollahaliloğlu S. Obezite Ve Demir Eksikliği Anemisi İle İlgili Kan Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

BKİ ile ferritin seviyeleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur. (35). Benzer şekilde Sivas'ta 12-18 yaş aralığındaki çocuklarla yapılan bir araştırmada obez çocukların normal BKİ'li çocuklara göre serum demir düzeyi daha düşük, ferritin düzeyi ise daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada 7-12 yaş grubunda da ferritin düzeyi obez çocuklarda yüksek çıkarken diğer parametrelerin benzer olduğu görülmüştür (36). Yine İstanbul'da 10-18 yaşlardaki çocuklar arasında yapılan bir başka çalışmada obez ve normal kilolu çocukların hemoglobin seviyelerinde fark bulunmazken serum demir seviyesinin obezlerde daha düşük olduğu gözlenmiştir (37).

Yetişkinlerdeki kan parametreleri ve obezite ilişkisini 1989 yılında Micozzi ve arkadaşları NHANES-1 (Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması) verileri üzerinde yaptığı bir çalışmada incelemiş, kişilerin serum demir seviyesi ile BKİ değeri arasında kadınlarda negatif ilişki bulurken erkeklerde böyle bir sonuca ulaşamamışlardır. Hemoglobin değerleri ile BKİ değerleri arasında ise her iki cinsiyette pozitif anlamlı ilişki tespit etmişlerdir (38). Fransa'da Fricker ve arkadaşları tarafından 1990 yılında yapılan bir çalışmada kadınların serum demir değerlerinde anlamlı bir farklılık olmadığı fakat hemoglobin ve ferritin depolarının obez kadınlarda daha yüksek olduğu bulunmuştur (39). Ausk ve arkadaşları ise 2008 senesinde NHANES-III araştırmasını tarayarak 14848 veri üzerinde inceleme yapmış ve 1 birim BKİ değer artışı ile ferritin değerinde 2,2 ng/ml ve hemoglobin değerinde 0,02 g/dl artış gözlerken serum demir değerinde ise 0,8

µg /dl azalma tespit etmişlerdir (40). Aynı yıl Zimmermann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da serum demir ile BKİ arasında negatif anlamlı ilişki gözlenmiştir (21). Cepeda-Lopez'in 2018 yılındaki çalışmasında hemoglobin ve ferritin düzeyleri arasında önemli derecede farklılık olmasa da normal ağırlıktaki kişilere göre obez ve fazla kilolu bireylerde hemoglobin ve ferritin konsantrasyonları daha yüksek gözlenirken, serum demir değeri daha düşük çıkmıştır(29). Aynı yıl Hindistan'da yapılan çalışmada obez genç kadınlarda BKİ ile hemoglobin ve serum demir değerleri arasında negatif anlamlı ilişki, ferritin değeri ile de pozitif anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur (41).

Ülkemizde yapılan çalışmalardan birinde Düzce'de 18-49 yaş arası kadınların kan değerleri incelenmiş, ferritin düzeyi obez ve metabolik sendromlu bireylerde diğerlerine göre anlamlı derecede yüksek bulunurken, BKİ değerleri ile serum demir değerleri arasında zayıf negatif bir ilişki gözlenmiştir (18). 2012 yılında Altunoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada obez bireylerin hemoglobin seviyeleri diğerlerine göre daha düşük bulunmuştur. Kilo almı ile serum demir düzeyi arasında ters ilişki bulunmuştur (42). Ankara'da yapılan bir başka çalışmada obez bireylerde 1. Ve 3. Dereceden obez olanların ferritin seviyesinin fazla kilolu ve 2. Dereceden obez gruba göre daha fazla olduğu görülmüştür. Serum demir düzeyi ise 1. Dereceden obez olan grupta diğer obez gruplarına göre daha yüksek çıkmıştır (43).

Nokta K, Mollahaliloğlu S. Obezite Ve Demir Eksikliği Anemisi İle İlgili Kan Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Tüm bu bulguların öncelikle obezitenin yol açtığı kronik inflamasyon ile açıklanabileceği söylenmiştir (16). Obezlerde artan inflamasyona cevap olarak serum ferritin düzeylerinin normal bireylerden daha yüksek olduğu (21), serum demir düzeylerinin ise yine adipoz doku ile artan inflamasyon ve hepsidinin artması sebebiyle daha düşük olduğu tespit edilmiştir (27).

Sonuç

Adolesanlarda en sık karşılaşılan besin ögesi eksikliği demir eksikliğidir. Demir eksikliğinin çabuk yorulma ve azalmış egzersiz yol açması; yaşlarına göre anemili adolesanların kilo alma olasılığının artmasına sebep olabilir. Adolesanlardaki obezitenin diğer nedeni ise sağlıksız ve yüksek enerjili yiyecekleri tüketirken demirden fakir beslenmiş olmalarıdır. Özellikle düşük gelirli ülkelerde şeker ve yağ miktarının fazla, demir gibi besin öğelerinin yetersiz olduğu beslenme tarzı anemiye yol açmaktadır (33).

Yetersiz beslenme halk sağlığı açısından DEA prevalansının orta ya da şiddetli olduğu Bangladeş gibi ülkelerde üreme çağındaki kadınların fazla kilolu ya da obez yükünü etkilemektedir (44). Özellikle genç kadınlarda uygulanan anemi prevalansını azaltma çalışmaları için android obezite artışı negatif etki edeceğinden DE ve DEA ile mücadelede

kilo verilmesi ve demirden zengin beslenilmesi önerilmektedir (23).

Anemi mekanizmasının karmaşık olmasından dolayı aneminin %50 'sinin DE'den kaynaklanmasının aslında daha az olduğu düşünülmektedir. Aneminin kancalı kurt, sıtma, çeşitli enfeksiyonlar ve kalıtsal kan hastalıkları nedeniyle de oluşabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle anemi yalnızca düşük ve orta gelirli ülkelerde değil obezite sorunu yaşayan tüm toplumlarda araştırılmalıdır (17).

Birçok çalışmada adipoz dokuya bağlı olarak serum demir konsantrasyonunun azaldığı, ferritin seviyesinin arttığı bulunsa da daha çok araştırma yapılmalıdır. (27). Obezlerde ferritin seviyesine bakılarak DE tanısı konulmasında referans aralığın düzeltilmesi ve daha yüksek ferritin eşiğine bakılması önerilmektedir (46). Anemi ve obezite tedavisinin her ülke için kendi beslenme sorunları içerisinde araştırılması ve programlanması gerekmektedir (45). Kilo sorunu olan bireylerde demir parametrelerini ve hepsidin düzeyini iyileştirici antiinflamatuvar diyet programlarının geliştirildiği çalışmalara da ihtiyaç vardır (27).

Sonuç olarak obezite vücutta inflamasyon oluşturması nedeniyle demir eksikliği anemisine yol açabilir. Birbirinden etkilenen bu iki küresel sağlık sorununu tedavi ederken beraber değerlendirmek çözüme katkı sağlayacaktır.

Çıkar çakışması: Bu makale hazırlanırken herhangi bir çıkar çakışması yaşanmamıştır.

Finansal Destek: Bu çalışmada finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar



- 1) World Health Organization Region Office For Europa. Body Mass Indeks. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>. 2 Mayıs 2021.
- 2) Obezite Tanı Ve Tedavi Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 6. Baskı. 2018: 11.
- 3) World Health Organization. Obezite ve Fazla Kilo. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. 2 Mayıs 2021.
- 4) <https://data.oecd.org/healthrisk/overweight-or-obese-population.htm> 2 Mayıs 2021.
- 5) TÜİK, Türkiye Sağlık Araştırması, 2019: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkiye-Saglik-Arastirmasi-2019-33661>
- 6) World Health Organization. Anemia. https://www.who.int/health-topics/anaemia#tab=tab_1. 2 Mayıs 2021.
- 7) WHO, Iron Deficiency Anemia Assessment, Prevention and Control (A guide for programme managers). 2001.
- 8) Özdemir N. Çocuklarda tanıdan tedaviye demir eksikliği anemisi, Türk Pediatri Arşivi, 2015, 50: 13-14.
- 9) Yıldız A, Albayrak M. Erişkinlerde demir eksikliği anemisi tedavisi, Türkiye Klinikleri İç Hastalıkları Dergisi, 2017, 2(2): 106.
- 10) [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-women-of-reproductive-age\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-women-of-reproductive-age(-)) 3 Mayıs 2021.
- 11) [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-children-under-5-years\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-children-under-5-years(-)) 3 Mayıs 2021.
- 12) <https://apps.who.int/gho/data/view.main.ANAEMIAWOMENPWv?lang=en> WHO;2019, World health statistics 2019. Global Health Observatory Data Repository.
- 13) Baysal A. Beslenme. 12. Baskı. Ankara, Alp Ofset, 2009: 134-135.
- 14) Zhao L, Zhang X, Shen Y, Fang X, Wang Y, Wang F. (2015). Obesity and iron deficiency: a quantitative meta-analysis. Obesity Reviews, 16(12), 1081-1093.
- 15) Cepeda-Lopez AC, Aeberli I, Zimmermann MB. Does obesity increase risk for iron deficiency? A review of the literature and the potential mechanisms. International journal for vitamin and nutrition research 80.4 (2010): 263.
- 16) Kaner G, Pekcan G, Pamuk G, Pamuk BÖ. Şişmanlık Demir Yetersizliği İçin Risk Etmeni Olabilir mi?. Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences, 2015;1(3):208-12.
- 17) Cepeda-Lopez AC, & Baye K. Obesity, iron deficiency and anaemia: a complex relationship. Public Health Nutrition, 23.10(2020): 1703-1704.
- 18) Kara İH, Baltacı D, Sayın S, Yılmaz A, Çeler A, Karaçam MS, Memişoğulları, Korkut Y. Üreme Çağındaki Obez Kadınlarda Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerin İncelenmesi, Konuralp Tıp Dergisi, 2012, 4(1): 3.
- 19) Kaner G. Hafif Şişman Ve Şişman Kadınlarda Demir Yetersizliği Anemisi, Beslenme Örüntüsü İle Kronik İnflamasyon Belirteçleri Ve Diyet Tedavisinin Etkinliğinin Belirlenmesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2013.
- 20) Sanrı B. İstanbul Tıp Fakültesi Diyet Polikliniğine Başvuran Hastalarda Sık Görülen Hastalıklar, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Bölümü Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Başkent Üniversitesi, 2014.
- 21) Zimmermann MB, Zeder C, Muthayya S, Winichagoon P, Chaouki N, Aeberli I, Hurrell RF. Adiposity in women and children from transition countries predicts decreased iron absorption, iron deficiency and a reduced response to iron fortification. International Journal Of Obesity 32.7 (2008): 1098-1104.
- 22) Karadoğan R, Canbolat E, Çakıroğlu FP.S-46 Toplum Sağlığı Merkezine Obezite Birimine Başvuran Kadınlarda Anemi ve Obezite İlişkisi.2019. 2. Uluslararası Sağlıklı Beslenme Kongresi. 367-378
- 23) Stoffel NU, El-Mallah C, Herter-Aeberli I, Bissani N, Wehbe N, Obeid O, Zimmermann MB. The effect of central obesity on inflammation, hepcidin, and iron metabolism in young women. International Journal Of Obesity 44.6 (2020): 1291-1300.
- 24) Frelut ML, Girardet JP et al. Impact of obesity on biomarkers of iron and vitamin D status in children and adolescents: The risk of misinterpretation. Archives Pediatrics Journal-4582 (2018): 3-5.
- 25) Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. Annu. Rev. Nutr. 26 (2006): 323-342.
- 26) McClung JP, Karl JP. Iron deficiency and obesity: the contribution of inflammation and diminished iron absorption. Nutrition Reviews Vol. 67(2)(2019):100–104.
- 27) Aguree ve Reddi, 2020: Aguree S, Reddy MB. Inflammatory Markers and Hcpidin Are Elevated but Serum Iron Is Lower in Obese Women of Reproductive Age. Nutrients 13.1 (2021): 217.

Nokta K, Mollahaliloğlu S. Obezite Ve Demir Eksikliği Anemisi İle İlgili Kan Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

- 28) Helvacıoğlu D. Çocukluk Çağındaki Obezitenin Demir Eksikliği Anemisine Neden Olmasının Araştırılması, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi, 2012.
- 29) Cepeda-Lopez AC et al. Greater blood volume and Hb mass in obese women quantified by the carbon monoxide-rebreathing method affects interpretation of iron biomarkers and iron requirements. *International journal of obesity* 43.5 (2019): 999-1008.
- 30) Sal E, et al. Relationship between obesity and iron deficiency anemia: is there a role of hepcidin?. *Hematology* 23.8 (2018): 542-548.
- 31) Wenzel BJ, Stults HB, Mayer J. Hypoferraemia in obese adolescents. *Lancet* 1962, 2(7251): 327-328.
- 32) Seltzer CC, Mayer J. Serum iron and iron-binding capacity in adolescents II. Comparison of obese and nonobese subjects, *American Journal of Clinical Nutrition*, 1963, 13: 356.
- 33) Shattnawi KK et al. The relationship between plasma ferritin levels and body mass index among adolescents. *Scientific reports* 8.1 (2018): 1-6.
- 34) Seyrek B, Örnek Z, Battal F. Çocukluk Çağı Obezitesinin Demir Eksikliğine Etkisi Ve Hepsidin, Leptin, İnterlökin-6 İle İlişkisi, *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 2016, 6(3):179-184.
- 35) Bulut S. Batman İlinde Yaşayan 13-18 Yaş Aralığındaki Obez Olgulara Ait Tiroit Hormonu, Lipit Profili Ve Bazı Kan Biyokimya Parametrelerinin Retrospektif incelenmesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Batman: Batman Üniversitesi, 2017.
- 36) Şimşek Çağlar et al. Obez Çocuk ve Adolesanlarda Hematolojik Parametreler ve Demir Düzeyinin Değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal* 19.3 (2019): 479-487.
- 37) Dursun F. "Obez çocuk ve adolesanlarda artmış demir eksikliği riski ve insülin direnci ile ilişkisi." *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi* 24.3(2019): 183-188.
- 38) Micozzi MS, Albanes D, Stevens RG. Relation of body size and composition to clinical biochemical and hematologic indices in US men and women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1989;50(6):1276-1281.
- 39) Fricker J, Moel GL, Apfelbaum M. Obesity and iron status in menstruating women, *American Journal of Clinical Nutrition*, 1990, 52: 864.
- 40) Ausk KJ, Ioannou GN. Is obesity associated with anemia of chronic disease? A population-based study, *Obesity Journal*, 2008, 16 (10): 2359-2359.
- 41) Gowda D, Hitha H , Mirajkar A. Serum ferritin level as an early indicator of metabolic dysregulation in young obese adults—a cross-sectional study. *Canadian Journal Of Physiology And Pharmacology* 96.12 (2018): 1255-1260.
- 42) Altunoğlu E, Müderrisoğlu C, Erdenen F, Ülgen E, Ar MC. The Impact of Obesity and Insulin Resistance on Iron and Red Blood Cell Parameters: A Single Center, Cross-Sectional Study, *Turkish Journal of Hematology*, 2014, 31:64-66.
- 43) Doğan Ş, Işık Sönmez C, Ayhan Başer D. Obezite Polikliniklerine Başvuran Hastaların Antropometrik ve Biokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal*. 20.2(2019): 407-415.
- 44) Ali NB et al. Overweight and obesity among urban women with iron deficiency anaemia in Bangladesh. *Maternal & Child Nutrition* 17.2 (2021): e13102.
- 45) Williams AM, et al. Intraindividual double burden of overweight or obesity and micronutrient deficiencies or anemia among women of reproductive age in 17 population-based surveys. *The American journal of clinical nutrition* 112.Supplement_1 (2020): 468S-477S.
- 46) Muzzio ve ark. 2019: Muzzio ML, et al. Effects of Pubertal Status and Inflammation on the Use of Ferritin to Define Iron Deficiency in Children With Overweight or Obesity. *Nutrition and metabolic insights* 12 (2019):1-6.

REVIEW

Çocuk Diş Hekimliğinde Gümüş Diamin Florürün Kullanımı

Meltem KARAHAN¹ , Başak KIZILTAN ELİAÇIK¹ ,

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Abstract

Silver diamine fluoride(SDF) is defined as a metal amine complex consist of silver fluoride. SDF is considered to arrest the progression of caries and protect teeth against caries. Application of SDF can potentially increase access to dental care, improve oral health, and reduce the need for urgent care and treatment. Among the advantages of caries treatment with SDF, pain and infection control, ease of use, low cost, non-invasive treatment procedure, saving time and not requiring experience can be counted. In this review, the use, mechanism and effects of SDF in pediatric dentistry will be evaluated in the light of the current literature.

Keywords: silver diamine fluoride, tooth decay, remineralisation

Özet

Gümüş diamin florür(GDF), gümüş florürden oluşan bir metal amin kompleksi olarak tanımlanmaktadır. GDF' nin çürüğün ilerlemesini durdurduğu ve dişleri çürüğe karşı koruduğu düşünülmektedir. GDF uygulaması potansiyel olarak dental bakıma erişimi artırabilmekte, ağız sağlığını iyileştirebilmekte, acil bakım ve tedavi ihtiyacını azaltabilmektedir. GDF ile çürük tedavisinin avantajları arasında ağrı ve enfeksiyon kontrolü, kullanım kolaylığı, düşük maliyet, tedavi prosedürünün noninvaziv olması, zamandan tasarruf ve tecrübe gerektirmemesi sayılabilmektedir. Bu derlemede, GDF'nin çocuk diş hekimliğinde kullanımını, mekanizması ve etkileri mevcut literatür ışığında değerlendirilecektir.

Anahtar Kelimeler: gümüş diamin florür, diş çürüğü, remineralizasyon

Cite this article as: Karahan M, Kızıltan Eliaçık B. Çocuk Diş Hekimliğinde Gümüş Diamin Florürün Kullanımı. Medical Research Reports 2021;4(1):37-48

Corresponding Author: Meltem Karahan **Correspondence Address:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane (Haydarpaşa) Külliyesi Selimiye Mah. Tıbbiye Cad. No:38 34668 Üsküdar İstanbul Sultan Abdulhamid Han Eğitim Araştırma Hastanesi. e-mail: meltemkarahan@yahoo.com.tr

GİRİŞ

Erken çocukluk çağı çürükleri (EÇÇ), erken çocukluk döneminde görülen en yaygın kronik hastalıklardan biri olarak kabul edilmektedir. Birçok çalışma, EÇÇ'nin ihmal edildiği ve sıklıkla tedavi edilmediğini göstermektedir (1). Tedavi edilmeyen çürükler; ağrıya, sepsise ve enfeksiyonun yayılmasına, yemede güçlük ve yetersiz beslenmeye, genel sağlığını bozulmasına neden olabilmektedir (2). Pediatrik popülasyonda, özellikle 3 yaşın altındaki çocuklarda diş çürüklerinin yönetimi, sıklıkla sedasyon ve/ veya genel anestezi ile oluşan farmakolojik yaklaşımları gerektirmektedir. Bu yöntemler maliyetlidir ve potansiyel ölüm tehlikesini beraberinde getirmektedir (3).

GDF'nin invaziv tedaviden kaçınmak veya bu tedavileri 3 yaş sonrasına ertelemek için kullanılması, GDF'yi, pediatrik popülasyondaki çürükleri kontrol altına alabilen çekici bir yardımcı tedavi yöntemi haline getirmektedir. (4,5). Hastalar bilimsel olarak, uygulanması restoratif tedaviden daha az karmaşık, invaziv olmayan GDF uygulamasından maksimum fayda sağlayabilmektedirler (6).

GÜMÜŞ

Gümüş iyonlarının (Ag) geniş bir antimikrobiyal etkiye sahip olduğu bilinmektedir(7). Bunun yanı sıra düşük toksisitesi, insan hücreleriyle biyouyumluluğunun iyi olması(8), sürekli iyon salınımı nedeniyle uzun süreli antimikrobiyal aktivite göstermesi (9) ve düşük bakteri

direncine sahip olması gibi birçok avantaja sahiptir (10).

Ag iyonları, hücre zarlarından geçerek, hücre fizyolojisini ve DNA sentezini bozarak birçok mikroorganizmaya karşı bakterisit etki sağlamaktadır (11). Bakteriyel enzim aktiviteleri için gerekli olan sülfidril gruplarına (sistin tiyo grubu) bağlanarak, bakteriyel enzim aktivitelerini inhibe edebilir (12), metabolik süreçleri bozabilir ve bakteriyel ölümlere sebep olabilir (13). Ag iyonları, tiol gruplarını oksitleyebilmekte ve bu şekilde diş plağının asidojenitesini azaltabilmektedir (14). Ayrıca Ag iyonları, guanine bağlanarak bakteriyel DNA replikasyonunu inhibe etmektedir (15).

GÜMÜŞ DİAMİN FLORÜR

Gümüş diamin florür (GDF), konvansiyonel metotlar ile tedavi edilmesi gereken dişlerin varlığında, çürüğün ilerlemesini durdurmak veya yavaşlatmak amacıyla birçok ülkede kullanılmaktadır (16,17). 1960'lerden günümüze başarısı kanıtlanmıştır; özellikle Asya ülkelerinde ciddi komplikasyonlar bildirilmeden kullanılmaktadır (18,19).

Çin'de yapılan bir klinik araştırma ile, GDF'nin okul öncesi çocuklarda süt dişlerindeki çürükleri önleme ve durdurmada etkili olduğu bildirilmiştir (18,20).

Küba'da yapılan bir diğer klinik çalışmada, GDF'nin okul çağı çocuklarında süt dişlerinde ve birinci daimi molar dişlerinde çürüğü azaltmada etkili olduğu bulunmuştur (19).

ETKİ MEKANİZMASI

Çürüklerin önlenmesi ve tedavisinde GDF'nin üç ana mekanizmasını bildiren yakın tarihli çalışmalar yapılmıştır (21-25). Bu üç etki şöyledir;

1. S.mutans ve diğer karyojenik bakteriler üzerine bakterisidal etkisi (21,22),
2. Remineralizasyon, mine ve dentin demineralizasyonunun inhibisyonunun sağlanması (21,23),
3. Kolajenaz inhibisyonu yoluyla dentin kolajen matriks yıkımının azaltılması (25).

Ek olarak, GDF'nin etkinliğinin bir kısmı, uygulama sırasında salınan florür aktivitesinden kaynaklanmaktadır (26). GDF diş yüzeyine uygulandığında, gümüş fosfat ve kalsiyum florür oluşturmak için hidroksiapatit ile reaksiyona girmekte, remineralizasyonu sağlamak için florür ve fosfat iyonları için rezervuar görevi görmektedir (26,27) ve mikrobiyal asit atağı altında, florür, diş yüzeyindeki hidroksiapatit kristalleri ile etkileşime girerek demineralizasyonu engellemektedir (26).

GDF ve hidroksiapatit arasındaki reaksiyonun aynı zamanda hidroksiapatit kristallerine bağlı nanoskopik metalik gümüş partiküllerinin oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir (28).

Her bir etkinliğin GDF'nin gümüş bileşeninin mi yoksa flor bileşeninin mi sonucu olduğu belirsizdir. GDF'nin klinik etkinliği, tek başına topikal florür uygulamasından daha fazla olduğundan (29,30) gümüş iyonunun antimikrobiyal etkisinin GDF'nin

antikaryojenik etkinliğine önemli bir katkı sağladığı düşünülmektedir (31).

GDF aynı zamanda matriks metalloproteinazlar (MMP) ve sistein katepsinler üzerine inhibitör etki göstermektedir. MMP ve katepsinler, dentindeki kolajen degradasyonuna ve çürüğün ilerleme sürecine katılan proteolitik enzimlerdir (28). %12lik, %30luk ve %38lik konsantrasyonlardaki GDF, kollajen degradasyonu yoluyla çürüğün ilerlemesine neden olan Katepsin B ve K'nin aktivitesini inhibe etmektedir (32).

BAĞLANMA GÜCÜNE ETKİSİ

GDF'nin diş-restorasyon kompleksine yeni bir arayüz eklemesi ve dentin tübüllerini tıkaması ile, adeziv ajanların tübüllere penetrasyonunu ve dolayısıyla bağlanma gücünü azalttığı varsayılmıştır (33).

Quock ve ark. tarafından yapılan bir in vitro çalışmada, GDF'nin (%38 ve %12) çürük olmayan dentine kompozit rezinin bağlanmasını olumsuz etkilemediği bulunmuştur (33). Yine bir in vitro çalışma ile, ortodontik braket yapıştırılmasından önce, aşındırılmış çürüksüz mine yüzeyine GDF uygulamasının bağlanma gücünü olumsuz etkilemediği belirtilmiştir (34).

Wang ve ark., ve Knight ve ark. tarafından yapılan iki in vitro çalışmada, GDF ile potasyum iyodürün(KI) dentin üzerine etkisi incelenmiştir. GDF ile birlikte KI uygulanan ve uygulanmayan dişlerde, çökelti yıkayıp kurutulduğu sürece cam iyonomer simanın bağlanma gücü üzerine hiçbir etkisi olmadığı belirtilirken, Knight ve ark. GDF/KI

çöktelisinin yıkanması ve hava ile kurutulmasının cam iyonomer simanın bağlanma gücünü neredeyse ikiye katladığını göstermiştir (35,36).

Koizumi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise, GDF ve KI'nin çeşitli adeziv sistemlerin dentine bağlanma gücü üzerindeki etkisi incelenmiştir. GDF ve KI'nin adeziv sistemlerin dentine bağlanma gücünü azaltma potansiyeline sahip olduğu bulunmuştur (37).

DENTİN-PULPA KOMPLEKSİNE ETKİSİ

Geçmiş tarihli çalışmalarda, GDF'nin şiddetli pulpal reaksiyonlara ve ciddi pulpa hasarına sebep olmadığı gösterilmiştir (18,19).

Gümüş iyonlarının pulpa kompleksine penetrasyon potansiyeli nedeniyle GDF'nin pulpaya çok yakın çürük lezyonlarında kullanımı önerilmemektedir (38). Rossi ve ark. 2017'de yaptıkları bir in vitro çalışmada ise, GDF'nin dentin tübüllerine yalnızca yerleştirildiği bölge ile sınırlı alanda penetre olduğu gösterilmiştir ve GDF'nin pulpa üzerinde minimum yan etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (39).

Bir ex vivo çalışmada, GDF ile tedavi edilen derin çürüklü süt dişlerinin %90'ından fazlasının histolojik olarak olumlu pulpal yanıt gösterdiği belirtilmiş; bu olumlu yanıt, yüksek miktardaki onarıcı dentin ve geniş odontoblast tabakasının varlığı ile kanıtlanmıştır(17). GDF remineralize edici etkinliği nedeniyle potansiyel bir indirekt pulpa kuafaj materyali olarak da önerilmiştir (40).

DİŞ SERT DOKULARINA ETKİSİ

Dentinin Organik İçeriğine Etkisi: GDF ile tedavi edilen dişlerin ve kontrol grubundaki dişlerin dentin yüzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, GDF ile tedavi edilen dişlerin dentin yüzeylerinde daha fazla miktarda bozulmamış kolajen kaldığı bulunmuştur (41). GDF ile tedavi edilen dentin, kontrol grubu dişlerin dentinine göre, kolajen indirgenmesinin bir sonucu olarak, önemli ölçüde daha az hidroksiprolin salınımı göstermektedir (25).

Dentin ve Minenin Mineral İçeriğine Etkisi: GDF ile tedavi edilen çürük lezyonların deiyonize edilmiş remineralizasyon çözeltisi ile tedavi edilen kontrol lezyonlarına kıyasla, yaklaşık 150 µm derinliğe kadar daha yüksek yüzey mikrosertliğine sahip olduğu bulunmuştur (16,21,22,42,43). Remineralizasyon çözeltisindeki kalsiyum konsantrasyonunun azaldığı görülmüştür, bu da GDF'nin kalsiyum emilimini desteklediğini göstermektedir (16).

Fotomikroskop ile polarize ışık tekniği kullanılarak, GDF ile tedavi edilen demineralize mine yüzeylerinin, GDF ile tedavi edilmeyen yüzeylere oranla daha düşük mineral kaybı gösterdiği bulunmuştur (44). GDF'nin hidroksiapatit ile reaksiyonu sonucu kalsiyum florür ve metalik gümüşün ortaya çıktığı görülmüş (27) ve X ışını kırınımı ile, GDF ile tedavi edilen dentin içeriğine bakıldığında hidroksiapatitin çözünmesinden kaynaklanan dentinin kristalliğindeki kaybın azaldığı bulunmuştur (41).

Enine kesitli taramalı elektron mikroskobu ile yapılan incelemelerde, ise GDF ile tedaviden sonra dentinin intertübüler alanlarında küresel taneciklerden oluşan yoğun granüler yapılar bulunmuştur (25).

MİKROORGANİZMALAR ÜZERİNDE ETKİNLİĞİ

Karyojenik Bakteriler Üzerine Etkinliği:

GDF uygulanan dentin yüzeyleri, GDF uygulanmayan dentin yüzeylerine oranla önemli ölçüde daha az Streptococcus mutans içermektedir (45).

S. mutans ve Actinomyces naeslundii'nin monospecies suşlarının koloni oluşturan birim sayıları, GDF uygulaması sonrası azalmakta ve çok az bakteri canlı olarak kalabilmektedir (21). S.mutans, S.oralis ve L.casei 'nin büyümesi de GDF uygulaması sonrası azalmaktadır (16,46-48).

Lactobasillus acidophilus, GDF ile tedavi edilen demineralize dentin üzerinde kontrol grubundaki dentine göre önemli ölçüde daha az bulunmuş; bakterilerinin ölü/canlı oranının da GDF uygulaması sonrası anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir (41).

Antifungal Etkinliği: S. mutanslara ek olarak, birkaç klinik çalışma, fırsatçı mantar patojeni Candida'nın, özellikle şiddetli erken çocukluk çağı çürüklerinde plak biyofilmlerinde yüksek prevelansını doğrulamıştır. Xiao ve ark. tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışmada, EÇÇ lezyonlarında %60-100 oranında C. albicans prevelansı bildirilmekle beraber, derin enfekte dentin çürüklerinde bu

prevelansın daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (49,50).

GDF'nin, C. albicans, C. glabrata ve C. krusei'ye karşı antifungal etkisi gösterilmiştir (51).

ENDODONTİK TEDAVİDE KULLANIMI

Antibakteriyel ajanlar ile irrigasyon, mekanik temizleme ve şekillendirme, kök kanalındaki mikroorganizmaların ortadan kaldırılmasını sağlamakta ve tedavinin başarısını artırmaktadır. Antimikrobiyal ajanların ara seanslarda kullanımı bakteriyel eliminasyona katkıda bulunur (52).

2010 yılında Hiraishi ve ark. (34), %3.8'lik (%38'lik GDF'nin 1:10 seyreltik solüsyonu) GDF irrigasyonunun antimikrobiyal etkinliğini ölçmek için E.faecalis biyofilmlerindeki kantitatif azalmaları inceledikleri çalışmalarında, smear tabakası çıkarıldıktan sonra, gümüşün dentin tübüllerine 40 µm penetrasyonu gözlemlemişlerdir. Gümüş birikintilerinin varlığı, GDF'nin dentin tübüllerinde oluşan biyofilmleri azaltmasının mümkün olduğunu düşündürmektedir. Dolayısıyla, GDF'nin hem irrigasyon amacıyla hem de medikament olarak etkili olabileceği gösterilmiştir (53).

GÜVENİLİRLİK VE OLASI YAN ETKİLER

GDF'nin olası toksisitesi, 44.800 ppm florür konsantrasyonu ile doğrudan alakalıdır. Buna ek olarak, içeriğindeki gümüş iyonları biyolojik olarak aktiftir. Bunun sonucunda insan vücudunda emilebilmekte, deri ve diğer organlarda birikebilmektedir (31).

Karahan M, Kızıltan Eliaçık BB. Çocuk Diş Hekimliğinde Gümüş Diamin Florürün Kullanımı.

FDA tarafından, gümüş diamin florürün öldürücü dozunu (LD50) belirlemek için hayvan deneyleri yapılmıştır. Oral uygulama ile ortalama LD50'nin 520mg/kg ve subkutan uygulama ile 380mg/kg olduğu belirlenmiştir (54).

Yapılan bir literatür taramasında, profesyonel GDF uygulamaları sonrası akut toksisite ve önemli yan etki bildirilen hiçbir vaka olmadığı bulunmuştur (18,19). Farmakokinetik açıdan bakıldığında, SDF kullanımı birkaç çürük lezyona uygulandığından güvenli bir uygulamadır. Bir damla GDF'nin , yalnızca 2,24 mg florür içerdiğinden çocuklarda dental florozis riski oluşturmamaktadır. Randomize kontrollü çalışmaların hiçbirinde alerjik reaksiyonlar, toksisite veya pulpal irritasyon gibi ciddi yan etkiler bildirilmemiştir (55). Diş dokusuna altı ayda bir veya yılda bir az miktarda GDF uygulaması sonrası, gümüş birikimi sebebiyle toksisite olasılığının minimum olduğu belirtilmiştir (18,19). Yetişkinlerde yapılan bir çalışmada, GDF uygulaması sonrası gümüş ve florür iyonlarının serum konsantrasyonlarının çok az toksisite riski taşıdığı bulunmuştur (55), ancak çocuklar üzerinde benzer bir çalışma bulunmamaktadır (56).

Renklenme: Gümüş diamin florürün bildirilen en belirgin yan etkisi, çürük mine ve dentinde siyah renkleşmeye sebep olmasıdır (18,19).

Koyu renkleşmeler, gümüş fosfat oluşumu ile ilişkilidir (57). Bu yan etki, özellikle erken çocukluk çağı çürüklerine sahip estetik beklentisi yüksek olan hastalarda anterior bölgede kullanımını sınırlayabilmektedir (58).

Ebeveynler GDF uygulamalarını arka dişlerde daha çok kabul etmektedir. Uygulamayı takiben oluşan siyah renklenmeler, ön dişlerde estetik olarak çekincelere neden olmaktadır. Bununla birlikte, davranış yönlendirme teknikleri ile başarılı olunamadığı durumlarda, genel anestezi altında diş tedavisine alternatif olarak yapıldığı takdirde ebeveynler ön diş renklenmesini daha çok kabul etmektedir (59).

Gümüş fosfata bağlı siyah renklenmeyi azaltmak için yapılan bir çalışmada, GDF uygulaması sonrası potasyum iyodür (KI) uygulaması denenmiştir, ancak ışığa duyarlılık gösteren gümüş iyodürün, ışığa maruz kaldığında kahverengi veya siyah renge döndüğü gözlemlenmiştir (58). Ek olarak, gümüş iyodürün çürüğü önleme ve durdurmadaki etkinliği test edilmemiştir (60,61).

Dişeti İrritasyonları: GDF'nin gingival eritem (62), gingival inflamasyon, gingival beyazlama ve gingival ağrıya sebep olabildiği bildirilmiştir. GDF uygulaması sonrasında dişeti sınırında hafif ve geçici dişeti irritasyonu oluşabilmektedir (63).

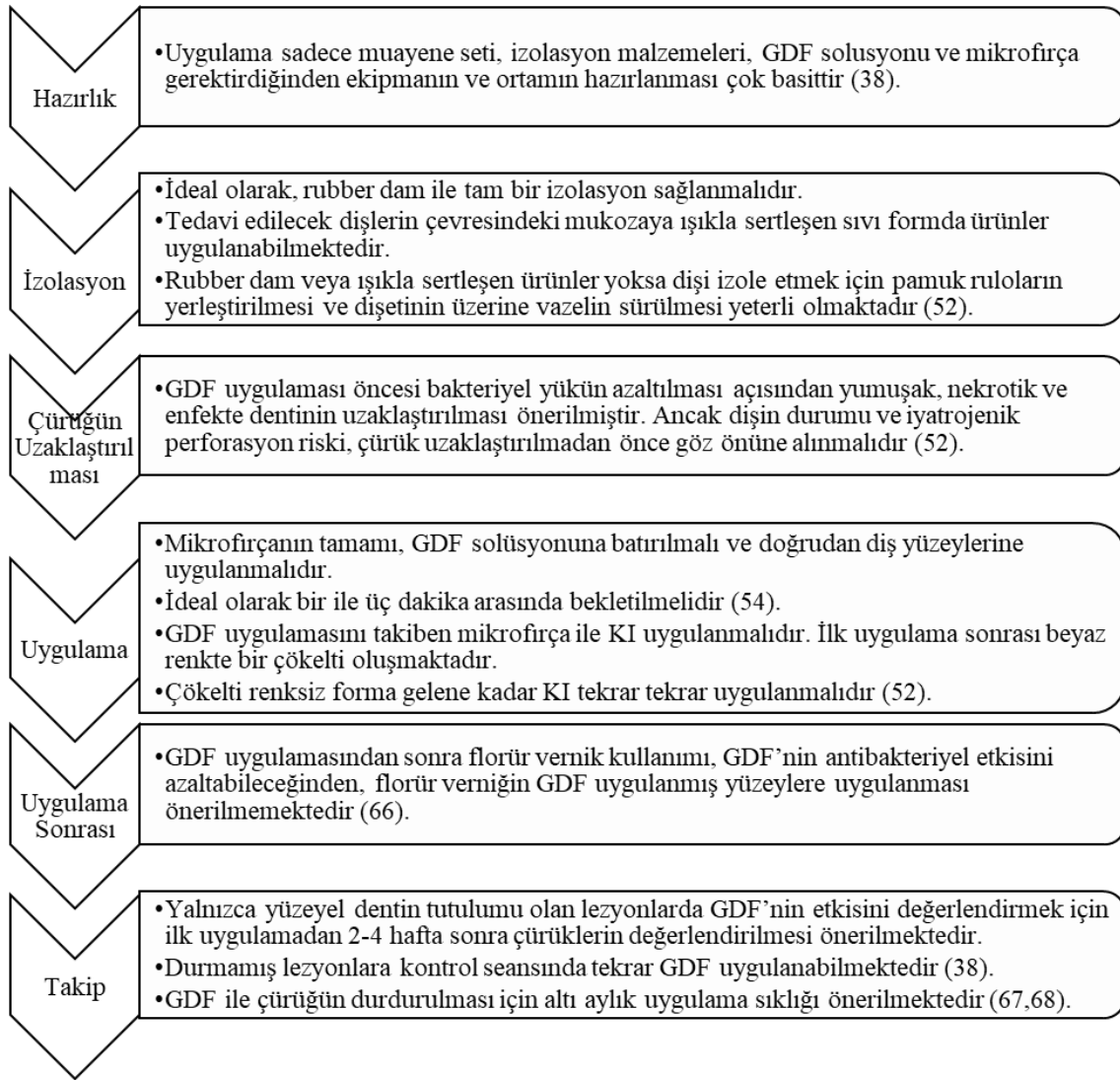
Mukoza ve Ciltte Sebep Olduğu Değişiklikler: Oral mukozada küçük, beyaz lezyonlar görülebilir ve bu lezyonlar iki gün içinde kendiliğinden iyileşebilmektedir (18,19,64). GDF'nin yüksek pH'ına bağlı olarak uygulama sonrası mukozal ve cilt yanıkları meydana gelebilmektedir. Yanıklar, mukozada 48 saat sonra tedavi edilmeden kaybolan küçük, hafif ağrılı beyaz lezyonlar olarak görülmektedir (19).

Karahan M, Kızıltan Eliaçık BB. Çocuk Diş Hekimliğinde Gümüş Diamin Florürün Kullanımı.

Uygulama sonrası çocuklardan yüzlerine tükürmemeleri veya tükürüğünü yüzlerine sürmemelerini istemek önemlidir (56). Sodyum florür vernik uygulaması sonrası kontakt dermatit bildirilmesine rağmen (65), şu ana kadar GDF uygulaması sonrası böyle bir durum bildirilmemiştir (56).

Çevre: Çocukların giysilerine veya cildine kazara dökülmeyi önlemek için önlemler alınmalıdır. Çevreye döküldüğünde hemen bol su, etanol veya çamaşır suyu ile temizlenmelidir (56). Amonyak gibi yüksek pH değerine sahip çözücüler daha başarılı olabilmektedir (54).

KLİNİK UYGULAMA PROSEDÜRÜ



SONUÇ

Günümüze dek yapılan çalışmalar, GDF'nin geleneksel invaziv çürük tedavisine alternatif sunduğunu, süt dişlerinde yeni çürüklerin önlenmesinde ve dentin çürüklerinin durdurulmasında etkili bir ajan olduğunu ortaya koymaktadır. Gümüş diamin florürün en önemli yan etkisi olan siyah renklemeleri, gidermek için farklı uygulamalar düşünülmüştür ancak bu uygulamaların etkinliği bilinmemektedir. Bu

sebeple, GDF ve GDF'nin kullanımına yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ülkemizde gümüş diamin florürün rutin kullanıma geçmediği ancak bu konuda in vitro çalışmaların planlandığı, gümüş diamin florürün yakın zamanda ülkemizde de kullanıma sunulacağı tahmin edilmektedir.

Finansal ilinti beyanı: Yazarlar, bu makalenin araştırılması ve/veya yazarlığı için herhangi bir finansal destek almamıştır.

Çıkar çatışması beyanı: Yazarlar, bu makalenin yayınlanmasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Chu CH. Treatment of early childhood caries: a review and case report. *Gen Dent.* 2000 Mar-Apr;48(2):142-8. PMID: 11199573.
2. Foster T, Perinpanayagam H, Pfaffenbach A, Certo M. Recurrence of early childhood caries after comprehensive treatment with general anesthesia and follow-up. *J Dent Child (Chic).* 2006 Jan-Apr;73(1):25-30. PMID: 16734310.
3. Andropoulos DB, Greene MF. Anesthesia and Developing Brains - Implications of the FDA Warning. *N Engl J Med.* 2017 Mar 9;376(10):905-907. doi: 10.1056/NEJMp1700196. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28177852.
4. Hendre AD, Taylor GW, Chávez EM, Hyde S. A systematic review of silver diamine fluoride: Effectiveness and application in older adults. *Gerodontology.* 2017 Dec;34(4):411-419. doi: 10.1111/ger.12294. Epub 2017 Aug 15. PMID: 28812312.
5. Gao SS, Zhang S, Mei ML, Lo EC, Chu CH. Caries remineralisation and arresting effect in children by professionally applied fluoride treatment - a systematic review. *BMC Oral Health.* 2016 Feb 1;16:12. doi: 10.1186/s12903-016-0171-6. PMID: 26831727; PMCID: PMC4736084.
6. Chu CH, Lee AH, Zheng L, Mei ML, Chan GC. Arresting rampant dental caries with silver diamine fluoride in a young teenager suffering from chronic oral graft versus host disease post-bone marrow transplantation: a case report. *BMC Res Notes.* 2014 Jan 3;7:3. doi: 10.1186/1756-0500-7-3. PMID: 24383434; PMCID: PMC3880541.
7. Kim JS, Kuk E, Yu KN, Kim JH, Park SJ, Lee HJ, Kim SH, Park YK, Park YH, Hwang CY, Kim YK, Lee YS, Jeong DH, Cho MH. Antimicrobial effects of silver nanoparticles. *Nanomedicine.* 2007 Mar;3(1):95-101. doi: 10.1016/j.nano.2006.12.001. Erratum in: *Nanomedicine.* 2014 Jul;10(5):e1119. PMID: 17379174.
8. T. V. Slenters, I. Hauser-Gerspach, A. U. Daniels, and K. M. Fromm, "Silver coordination compounds as light-stable, nanostructured and anti-bacterial coatings for dental implant and restorative materials," *Journal of Materials Chemistry*, vol. 18, no. 44, pp. 5359–5362, 2008.
9. C. Damm, H. Munstedt, and A. Rosch, "Long-term antimicrobial polyamide 6/silver-nanocomposites," *Journal of Materials Science*, vol. 42, no. 15, pp. 6067–6073, 2007.
10. Percival SL, Bowler PG, Russell D. Bacterial resistance to silver in wound care. *J Hosp Infect.* 2005 May;60(1):1-7. doi: 10.1016/j.jhin.2004.11.014. PMID: 15823649.
11. Jung WK, Koo HC, Kim KW, Shin S, Kim SH, Park YH. Antibacterial activity and mechanism of action of the silver ion in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol.* 2008

- Apr;74(7):2171-8. doi: 10.1128/AEM.02001-07. Epub 2008 Feb 1. PMID: 18245232; PMCID: PMC2292600.
12. Bragg PD, Rainnie DJ. The effect of silver ions on the respiratory chain of *Escherichia coli*. *Can J Microbiol*. 1974 Jun;20(6):883-9. doi: 10.1139/m74-135. PMID: 4151872.
 13. Russell AD, Hugo WB. Antimicrobial activity and action of silver. *Prog Med Chem*. 1994;31:351-70. doi: 10.1016/s0079-6468(08)70024-9. PMID: 8029478.
 14. Oppermann RV, Rølla G, Johansen JR, Assev S. Thiol groups and reduced acidogenicity of dental plaque in the presence of metal ions in vivo. *Scand J Dent Res*. 1980 Oct;88(5):389-96. doi: 10.1111/j.1600-0722.1980.tb01244.x. PMID: 6936766.
 15. Wysor MS, Zollinhofer RE. On the mode of action of silver sulfadiazine. *Pathol Microbiol (Basel)*. 1972;38(4):296-308. doi: 10.1159/000162423. PMID: 4629761.
 16. Li YJ. [Effect of a silver ammonia fluoride solution on the prevention and inhibition of caries]. *Zhonghua Kou Qiang Ke Za Zhi*. 1984 Jun;19(2):97-100. Chinese. PMID: 6596183.
 17. Gotjamanos T. Pulp response in primary teeth with deep residual caries treated with silver fluoride and glass ionomer cement ('atraumatic' technique). *Aust Dent J*. 1996 Oct;41(5):328-34. doi: 10.1111/j.1834-7819.1996.tb03142.x. PMID: 8961607.
 18. Chu CH, Lo EC, Lin HC. Effectiveness of silver diamine fluoride and sodium fluoride varnish in arresting dentin caries in Chinese pre-school children. *J Dent Res*. 2002 Nov;81(11):767-70. doi: 10.1177/0810767. PMID: 12407092.
 19. Llodra JC, Rodriguez A, Ferrer B, Menardia V, Ramos T, Morato M. Efficacy of silver diamine fluoride for caries reduction in primary teeth and first permanent molars of schoolchildren: 36-month clinical trial. *J Dent Res*. 2005 Aug;84(8):721-4. doi: 10.1177/154405910508400807. PMID: 16040729.
 20. Lo EC, Chu CH, Lin HC. A community-based caries control program for pre-school children using topical fluorides: 18-month results. *J Dent Res*. 2001 Dec;80(12):2071-4. doi: 10.1177/00220345010800120901. PMID: 11808764.
 21. Chu CH, Mei L, Seneviratne CJ, Lo EC. Effects of silver diamine fluoride on dentine carious lesions induced by *Streptococcus mutans* and *Actinomyces naeslundii* biofilms. *Int J Paediatr Dent*. 2012 Jan;22(1):2-10. doi: 10.1111/j.1365-263X.2011.01149.x. Epub 2011 Jun 27. PMID: 21702854.
 22. Mei ML, Li QL, Chu CH, Lo EC, Samaranayake LP. Antibacterial effects of silver diamine fluoride on multi-species cariogenic biofilm on caries. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2013 Feb 26;12:4. doi: 10.1186/1476-0711-12-4. PMID: 23442825
 23. Mei ML, Ito L, Cao Y, Lo EC, Li QL, Chu CH. An ex vivo study of arrested primary teeth caries with silver diamine fluoride therapy. *J Dent*. 2014 Apr;42(4):395-402. doi: 10.1016/j.jdent.2013.12.007. Epub 2013 Dec 25. PMID: 24373856.
 24. Zhao IS, Gao SS, Hiraishi N, Burrow MF, Duangthip D, Mei ML, Lo EC, Chu CH. Mechanisms of silver diamine fluoride on arresting caries: a literature review. *Int Dent J*. 2018 Apr;68(2):67-76. doi: 10.1111/idj.12320.
 25. Mei ML, Ito L, Cao Y, Li QL, Lo EC, Chu CH. Inhibitory effect of silver diamine fluoride on dentine demineralisation and collagen degradation. *J Dent*. 2013 Sep;41(9):809-17. doi: 10.1016/j.jdent.2013.06.009. Epub 2013 Jun 27. PMID: 23810851.
 26. Buzalaf MAR, Pessan JP, Honório HM, Ten Cate JM. Mechanisms of action of fluoride for caries control. *Monogr Oral Sci*. 2011;22:97-114. doi: 10.1159/000325151. Epub 2011 Jun 23. PMID: 21701194.
 27. Lou YL, Botelho MG, Darvell BW. Reaction of silver diamine [corrected] fluoride with hydroxyapatite and protein. *J Dent*. 2011 Sep;39(9):612-8. doi: 10.1016/j.jdent.2011.06.008. Epub 2011 Jul 1. Erratum in: *J Dent*. 2012 Jan;40(1):91-3. PMID: 21745530.
 28. Tjäderhane L, Nascimento FD, Breschi L, Mazzoni A, Tersariol IL, Geraldini S, Tezvergil-Mutluay A, Carrilho MR, Carvalho RM, Tay FR, Pashley DH. Optimizing dentin bond durability: control of collagen degradation by matrix metalloproteinases and cysteine cathepsins. *Dent Mater*. 2013 Jan;29(1):116-35. doi: 10.1016/j.dental.2012.08.004. Epub 2012

29. Chu CH, Lo EC, Lin HC. Effectiveness of silver diamine fluoride and sodium fluoride varnish in arresting dentin caries in Chinese pre-school children. *J Dent Res.* 2002 Nov;81(11):767-70. doi: 10.1177/0810767. PMID: 12407092.
30. Duangthip D, Chu CH, Lo EC. A randomized clinical trial on arresting dentine caries in preschool children by topical fluorides--18 month results. *J Dent.* 2016 Jan;44:57-63. doi: 10.1016/j.jdent.2015.05.006. Epub 2015 May 30. PMID: 26037274.
31. Lansdown AB. Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use. *Curr Probl Dermatol.* 2006;33:17-34. doi: 10.1159/000093928. PMID: 16766878.
32. Mei ML, Ito L, Cao Y, Li QL, Chu CH, Lo EC. The inhibitory effects of silver diamine fluorides on cysteine cathepsins. *J Dent.* 2014 Mar;42(3):329-35. doi: 10.1016/j.jdent.2013.11.018. Epub 2013 Dec 4. PMID: 24316241.
33. Quock RL, Barros JA, Yang SW, Patel SA. Effect of silver diamine fluoride on microtensile bond strength to dentin. *Oper Dent.* 2012 Nov-Dec;37(6):610-6. doi: 10.2341/11-344-L. Epub 2012 May 22. PMID: 22621162.
34. Camacho KJ, English JD, Jacob HB, Harris LM, Kasper FK, Bussa HI, Quock RL. Silver diamine fluoride and bond strength to enamel in vitro: A pilot study. *Am J Dent.* 2018 Dec;31(6):317-319. PMID: 30658379.
35. Wang AS, Botelho MG, Tsoi JK, Matinlinna JP. Effects of silver diammine fluoride on microtensile bond strength of GIC to dentine. *Int J Adhes Adhes* 2016; 70: 196–203.
36. Knight GM, McIntyre JM, Mulyani. The effect of silver fluoride and potassium iodide on the bond strength of auto cure glass ionomer cement to dentine. *Aust Dent J.* 2006 Mar;51(1):42-5. doi: 10.1111/j.1834-7819.2006.tb00399.x. PMID: 16669476.
37. Koizumi H, Hamama H H, Burrow M F. Effect of a silver diamine fluoride and potassium iodide-based desensitizing and cavity cleaning agent on bond strength to dentine. *Int J Adhes Adhes* 2016; 68: 54–61.
38. Hu S, Meyer B, Duggal M. A silver renaissance in dentistry. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2018 Aug;19(4):221-227. doi: 10.1007/s40368-018-0363-7. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30094547.
39. Rossi G, Squassi A, Mandalunis P, Kaplan A. Effect of silver diamine fluoride (SDF) on the dentin-pulp complex: ex vivo histological analysis on human primary teeth and rat molars. *Acta Odontol Latinoam.* 2017 Apr;30(1):5-12.
40. Mei ML, Nudelman F, Marzec B, Walker JM, Lo ECM, Walls AW, Chu CH. Formation of Fluorohydroxyapatite with Silver Diamine Fluoride. *J Dent Res.* 2017 Sep;96(10):1122-1128. doi: 10.1177/0022034517709738. Epub 2017 May 18. PMID: 28521107; PMCID: PMC5582683.
41. Mei ML, Chu CH, Low KH, Che CM, Lo EC. Caries arresting effect of silver diamine fluoride on dentine carious lesion with *S. mutans* and *L. acidophilus* dual-species cariogenic biofilm. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013 Nov 1;18(6):e824-31. doi: 10.4317/medoral.18831. PMID: 23722131; PMCID: PMC3854072.
42. Li L, Shi S. Comparison of the remineralizations of three preparations on deciduous enamel. *Shanghai Med J* 2001 24: 29–31.
43. Chu CH, Lo EC. Microhardness of dentine in primary teeth after topical fluoride applications. *J Dent.* 2008 Jun;36(6):387-91. doi: 10.1016/j.jdent.2008.02.013. Epub 2008 Apr 18. PMID: 18378377.
44. Rosas SGP, Tellez MAA, EspinozaII EV. In vitro efficiency of fluoride-containing compounds on remineralization of carious enamel lesions under cyclic pH conditions. *Revista Odontologica Mexicana* 2014 18: 96–104.
45. Knight GM, McIntyre JM, Craig GG, Mulyani, Zilm PS, Gully NJ. An in vitro model to measure the effect of a silver fluoride and potassium iodide treatment on the permeability of demineralized dentine to *Streptococcus mutans*. *Aust Dent J.* 2005 Dec;50(4):242-5. doi: 10.1111/j.1834-7819.2005.tb00367.x. PMID: 17016889.
46. Alves S, Maria T, Silva CA et al. Atividade Antimicrobiana de Produtos Fluoretados sobre Bacterias Formadoras do biofilme Dentario: Estudo in vitro. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr* 2010 10: 209–216.

47. de Almeida Lde F, Cavalcanti YW, Valença AM. In vitro antibacterial activity of silver diamine fluoride in different concentrations. *Acta Odontol Latinoam*. 2011;24(2):127-31. PMID: 22165309.
48. Igarashi S. Antibacterial Effect of Ag (NH₃)₂F solution on Streptococcus mutans in plaque. *Jpn J Paediatr Dent* 1978 16: 1–18.
49. Xiao J, Huang X, Alkhers N, Alzamil H, Alzoubi S, Wu TT, Castillo DA, Campbell F, Davis J, Herzog K, Billings R, Kopycka-Kedzierawski DT, Hajishengallis E, Koo H. Candida albicans and Early Childhood Caries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Caries Res*. 2018;52(1-2):102-112. doi: 10.1159/000481833. Epub 2017 Dec 21.
50. Ghasempour M, Sefidgar SA, Eyzadian H, Gharakhani S. Prevalence of candida albicans in dental plaque and caries lesion of early childhood caries (ECC) according to sampling site. *Caspian J Intern Med*. 2011 Fall;2(4):304-8. PMID: 24551436; PMCID: PMC3895827.
51. Fakhruddin KS, Egusa H, Ngo HC, Panduwawala C, Pesee S, Venkatachalam T, Samaranyake LP. Silver diamine fluoride (SDF) used in childhood caries management has potent antifungal activity against oral Candida species. *BMC Microbiol*. 2020 Apr 15;20(1):95. doi: 10.1186/s12866-020-01776-w. PMID: 32295517;
52. Greenwall-Cohen J, Greenwall L, Barry S. Silver diamine fluoride - an overview of the literature and current clinical techniques. *Br Dent J*. 2020 Jun;228(11):831-838. doi: 10.1038/s41415-020-1641-4.
53. Hiraishi N, Yiu CK, King NM, Tagami J, Tay FR. Antimicrobial efficacy of 3.8% silver diamine fluoride and its effect on root dentin. *J Endod*. 2010 Jun;36(6):1026-9. doi: 10.1016/j.joen.2010.02.029. Epub 2010 Apr 24.
54. Horst JA, Ellenikiotis H, Milgrom PL. UCSF Protocol for Caries Arrest Using Silver Diamine Fluoride: Rationale, Indications and Consent. *J Calif Dent Assoc*. 2016 Jan;44(1):16-28. PMID: 26897901; PMCID: PMC4778976.
55. Vasquez E, Zegarra G, Chirinos E, Castillo JL, Taves DR, Watson GE, Dills R, Mancl LL, Milgrom P. Short term serum pharmacokinetics of diammine silver fluoride after oral application. *BMC Oral Health*. 2012 Dec 31;12:60. doi: 10.1186/1472-6831-12-60. PMID: 23272643;
56. Fung MHT, Wong MCM, Lo ECM, Chu CH (2013) Arresting Early Childhood Caries with Silver Diamine Fluoride-A Literature Review. *Oral Hyg Health* 1: 117. doi: 10.4172/2332-0702.1000117.
57. Yee R, Holmgren C, Mulder J, Lama D, Walker D, van Palenstein Helderman W. Efficacy of silver diamine fluoride for Arresting Caries Treatment. *J Dent Res*. 2009 Jul;88(7):644-7. doi: 10.1177/0022034509338671.
58. Yamaga R, Nishino M, Yoshida S, Yokomizo I. Diammine silver fluoride and its clinical application. *J Osaka Univ Dent Sch*. 1972 Sep;12:1-20.
59. Crystal YO, Janal MN, Hamilton DS, Niederman R. Parental perceptions and acceptance of silver diamine fluoride staining. *J Am Dent Assoc*. 2017 Jul;148(7):510-518.e4. doi: 10.1016/j.adaj.2017.03.013. Epub 2017 Apr 27.
60. Suge T, Kawasaki A, Ishikawa K, Matsuo T, Ebisu S. Effect of ammonium hexafluorosilicate on dentin tubule occlusion for the treatment of dentin hypersensitivity. *Am J Dent*. 2006 Aug;19(4):248-52..
61. Suge T, Kawasaki A, Ishikawa K, Matsuo T, Ebisu S. Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion. *Dent Mater*. 2008 Feb;24(2):192-8. doi: 10.1016/j.dental.2007.03.009.
62. Castillo JL, Rivera S, Aparicio T, Lazo R, Aw TC, Mancl LL, Milgrom P. The short-term effects of diammine silver fluoride on tooth sensitivity: a randomized controlled trial. *J Dent Res*. 2011 Feb;90(2):203-8. doi: 10.1177/0022034510388516. Epub 2010 Nov 30. PMID: 21118796;
63. Duangthip D, Fung MHT, Wong MCM, Chu CH, Lo ECM. Adverse Effects of Silver Diamine Fluoride Treatment among Preschool Children. *J Dent Res*. 2018 Apr;97(4):395-401. doi: 10.1177/0022034517746678. Epub 2017 Dec 13. Okuyama T. [On the penetration of diammine silver fluoride into the carious dentin of deciduous teeth (author's transl)]. *Shigaku*. 1974 Feb;61(6):1048-71. Japanese.
64. Isaksson M, Bruze M, Björkner B, Niklasson B. Contact allergy to Duraphat. *Scand J Dent Res*. 1993 Feb;101(1):49-51. doi: 10.1111/j.1600-0722.1993.tb01646.x.

Karahan M, Kızıltan Eliaçık BB. Çocuk Diş Hekimliğinde Gümüş Diamin Florürün Kullanımı.

65. Yu OY, Zhao IS, Mei ML, Lo ECM, Chu CH. Caries-arresting effects of silver diamine fluoride and sodium fluoride on dentine caries lesions. *J Dent.* 2018 Nov;78:65-71. doi: 10.1016/j.jdent.2018.08.007. Epub 2018 Aug 13.
66. Fung MHT, Duangthip D, Wong MCM, Lo ECM, Chu CH. Randomized Clinical Trial of 12% and 38% Silver Diamine Fluoride Treatment. *J Dent Res.* 2018 Feb;97(2):171-178. doi: 10.1177/0022034517728496. Epub 2017 Aug 28.
67. Zhi QH, Lo EC, Lin HC. Randomized clinical trial on effectiveness of silver diamine fluoride and glass ionomer in arresting dentine caries in preschool children. *J Dent.* 2012 Nov;40(11):962-7. doi: 10.1016/j.jdent.2012.08.002. Epub 2012 Aug 11.

D Vitamini ve Kronik Böbrek Hastalıkları ile İlişkisi

REVIEW

Çiğdem AYVAZ¹  Nimetcan MEHMET² 

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı bölümü, Ankara Yıldırım

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara Yıldırım Beyazıt

Özet

D vitamini, insan sağlığı için önemli etkileri olan temel bir mikro besin maddesidir. Vücutta birçok sistemi etkileyen D vitamini eksikliğinin prevalansı oldukça yüksektir. D vitamini eksikliği veya yetersizliği Dünyada yaklaşık olarak bir milyar insanda vardır. Bu derlemenin amacı, D vitamini kaynakları, yeterlilik düzeyi, hastalıklarla olan ilişkisi gibi konular hakkında bilgi vermek ve Kronik Böbrek Yetmezliği olan hastalarda D vitamini metabolizmasındaki değişiklikleri saptamak ve bu değişiklikleri önlemek amacıyla yapılan çalışma sonuçlarını ortaya koymaktır. D vitamininin kaynaklarına bakıldığında, esas kaynağı, güneş ışığına maruz kalmaktır. D vitaminini doğal olarak içeren çok az besin vardır, ek olarak bazı gıdalar bu vitaminle güçlendirilmiştir. Bu yüzden, D vitamini eksikliğinin asıl sebebi yetersiz güneş ışığı maruziyetidir. D vitamininin ilk olarak kalsiyum ve fosfat metabolizmasında merkezi bir rol oynadığı biliniyordu; ancak son zamanlarda D vitamini eksikliği, genel popülasyonda kemik sağlığı, diyabet, otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler ve renal hastalıklar, depresyon, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser gibi çok sayıda olay ve durumla ilişkilendirilmiştir. Bu vitaminin eksikliği hem genel popülasyonda hem de özellikle Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) olan hastalarda dünya çapında bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Birçok gözlemsel araştırma, D vitamini eksikliği ile bozulmuş glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve KBY'li hastalarda artmış mortalite arasında önemli bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur.

Anahtar kelimeler: D Vitamini, D Vitamini Eksikliği, Kronik Böbrek Yetmezliği

Abstract

Vitamin D is an essential micronutrient that has important effects on human health. The prevalence of vitamin D deficiency is very high that affects many systems in the body. Approximately one billion people around the world have a vitamin D deficiency or insufficiency. The purpose of this review is to provide information about the sources of vitamin D, level of competence, its relationship with diseases, and to explore the findings of studies on relationship between vitamin D patients with CRF. Looking at the sources of vitamin D, sunlight is the main source of the vitamin D. There are very few foods that naturally contain vitamin D, in addition, some foods are fortified with this vitamin. Thus, insufficient sunlight exposure is the main cause of vitamin D deficiency. Vitamin D was first known to play a central role in calcium and phosphate metabolism; however, recently vitamin D deficiency has been associated with numerous events and conditions in the general population, including bone health, diabetes, autoimmune diseases, cardiovascular and renal diseases, depression, neurodegenerative diseases, and cancer. Deficiency of this vitamin is becoming a worldwide health problem both in the general population and especially in patients with Chronic Renal Failure (CRF). Many observational studies have revealed a significant association between vitamin D deficiency and impaired glomerular filtration rate (GFR) and increased mortality in patients with CRF.

Keywords: Vitamin D, Chronic Renal Failure, Vitamin D Deficiency

Cite this article as: Ayvaz Ç, Mehmet N. D Vitamini ve Kronik Böbrek Hastalıkları ile İlişkisi. Medical Research Reports 2021;4(1):49-60

Corresponding Author: Çiğdem AYVAZ, **Correspondence Address:** Yukarı Bahçelievler Mah. Şehit H. Temel Kuşuluoğlu sk. 37/2, Çankaya/ANKARA, e-posta: cigdemayvaz95@gmail.com

GİRİŞ

D vitamini, insan sağlığı için önemli etkileri olan temel bir mikro besin maddesidir(1). Vücutta birçok sistemi etkileyen D vitamini eksikliğinin prevalansı oldukça yüksektir(2). D vitamini eksikliği veya yetersizliği Dünyada yaklaşık olarak bir milyar insanda vardır(1). Uzmanların bu konudaki görüş ayrılıklarına rağmen, birçok uzman, D vitamini eksikliğini 20-30 ng/ml olarak tanımlar(3). Amerikalı ve Avrupalı yaşlı bireylerin %50'sinden fazlası D vitamini yetmezliği veya eksikliğine sahiptir(1). Türkiye'deki nüfusa bakıldığında ise prevalansın %46-80 arasında değiştiği bildirilmiştir(2). Vücuttaki D vitamini depolarının yeterliliği, en iyi 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) serum seviyesinin ölçülmesi ile değerlendirilir(3). Bu vitamin temel olarak kemik fizyolojisinde önemli bir besin ögesi olarak düşünülse de, endokrin, kardiyovasküler ve bağışıklık sistemleri de dahil olmak üzere diğer organ sistemlerinin optimal işleyişinin merkezinde yer alır(1). Hafif ve orta şiddette D vitamini eksikliği otoimmün hastalıklar, hipertansiyon, sık görülen kanserler, enfeksiyöz hastalıklar, diyabet ve kalp yetmezliği ile ilişkili bulunmuştur(1,4). Seneler içerisinde, çalışmalar, bozulmuş D vitamini metabolizması ile Kronik Böbrek Yetmezliği(KBY) arasındaki etkileşimin biyolojik ve klinik sonuçlarının anlaşılabilirliğini geliştirmiştir. Bu vitaminin eksikliği hem genel popülasyonda hem de özellikle KBY'li hastalarda dünya çapında bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Birçok

gözlemsel araştırma, D vitamini eksikliği ile bozulmuş glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve KBY'li hastalarda artmış mortalite arasında önemli bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur(5). Böbrek hastaları, 25(OH)D eksikliği açısından yüksek risk altındadır ve normal aralıkta olan 1,25(OH)₂D seviyelerini sıkı bir şekilde kontrol edebilen böbrek hastalığı dışındaki hastalardan farklı olarak, 1,25(OH)₂D seviyelerinde de ciddi düşüşler görülür(6). Bu derlemenin amacı, D vitaminin kaynakları, yeterlilik düzeyi, hastalıklarla olan ilişkisi gibi konular hakkında bilgi vermek ve Kronik Böbrek Yetmezliği olan hastalarda D vitamini metabolizmasındaki değişiklikleri saptamak ve bu değişiklikleri önlemek amacıyla yapılan çalışma sonuçlarını ortaya koymaktır.

D Vitamini Kaynakları

Güneş ışınına maruz kalmak, birçok insan için D vitamininin esas kaynağıdır; ilkbahar, yaz ve sonbahar mevsiminde cildin 1000-1500 saat arasında güneş ışığına maruz kalması D vitamininin vücutta yeterli oluşum göstermesine büyük katkı sağlar(7,8). Kış aylarına bakıldığında ise deride D vitamini sentezi birçok insanda çok düşük ya da yoktur(8). Buna ek olarak, bazı besinlerde doğal olarak D vitamini mevcuttur. Besinlerle vücuda giren D vitamini, bitkilerde var olan ergokalsiferol (vitamin D₂) ve hayvan dokularında var olan kolekalsiferol (vitamin D₃) şeklindedir. Bu vitamin en çok somon, uskumru gibi yağlı balıklar, balık yağı ve morina karaciğeri yağında, karaciğer ve yumurta sarısında mevcuttur(7,9).

Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da süt, bazı ekmek ürünleri, tahıllar, yoğurt, portakal suyu ve peynir gibi gıdalar D vitamini ile zenginleştirildi. Avrupa'da çoğu ülke sütü D vitamini ile zenginleştirmiyor, bunun sebebi ise 1950'lerde, küçük çocuklarda D vitamini zehirlenmesi salgını meydana gelmiş olmasıdır ve bu durumun sonucunda da besinlerin D vitamini ile zenginleştirilmesini yasaklayan kanunlar ortaya çıkmıştır. Fakat bunun yanı sıra çoğu Avrupa ülkesi tahıl, ekmek ve margarine D vitamini ekledi(8).

D Vitamini Mekanizması

Güneşten gelen ışınlar maruz kalındığında ciltte yapılabildiği için, D vitamini hormonlar arasında eşsizdir. Bu vitamin vücuda iki şekilde girer. D₂ Vitamini, ergosterole UV ışınlarının etkisi ile oluşur, D₃ vitamini deride sentezlenir ve bazı gıdalarda vardır. Vücuda alınan D vitamini, lenf sistemine absorbe olan ve venöz kana giren şilomikronlara eklenir(8). Deri ve besinlerden gelen D vitamini karaciğerde 25(OH)D'ye metabolize olur. Daha sonra 25(OH)D, böbreklerde 1 α -hidroksilaz enzimi aracılığı ile, aktif formuna, 1,25(OH)₂D'ye metabolize olur. Bunun dışında, makrofajlar, beyin, kolon, prostat, göğüs ve diğerleri dahil olmak üzere vücudun diğer pek çok dokusunda lokal olarak 1,25(OH)₂D üreten enzimatik mekanizmalara sahip olduğu bilinmektedir(4). Böbrekler tarafından üretilen 1,25(OH)₂D dolaşıma katılır ve bağırsakta kalsiyum emilimini arttırmak ve osteoklastik aktiviteyi çalıştırmak için D vitamini reseptörüyle etkileşime girdiği yerde bağırsak ve kemiğin hedef dokularına erişir(7).

1,25(OH)₂D'nin böbrekteki üretimi, plazma paratiroid hormonu (PTH) düzeyleri ve serum kalsiyum ve fosfor seviyeleriyle sıkı bir şekilde ayarlanır. Kemikten salınan fibroblast büyüme faktörü 23(FGF-23), 1,25(OH)₂D sentezinin bastırılmasına sebep olur(4). 1,25(OH)₂D varlığında, böbrek kalsiyum ve bağırsak kalsiyum, fosfor emiliminin etkinliği artar(4,8). 1,25(OH)₂D'nin lokal üretimi, prostat, kolon ve göğüs gibi kalsiyum regülasyonunun olmadığı dokulardaki hücre büyümesi ve hücrel farklılaşmayı kontrol etmede yararlı olan ve hücrelerin kötü huylu bir duruma dönme riskini azaltmadan sorumlu olan 200 genin düzenlenmesini hedefler. 1,25(OH)₂D, hücrel çoğalmayı engellemek ve terminal farklılaşmayı indüklemek, anjiyogenezi inhibe etmek, insülin üretimini uyarmak, kanser hücrelerinin olgunlaşmasına sebep olan apoptozu indüklemek gibi pek çok biyolojik olayda etkin bir durumda olduğu ortaya konmuştur(7,8). Bunun haricinde 1,25(OH)₂D, böbrekte renin üretimini engeller ve bununla birlikte monositler ve aktif T ve B lenfositleri üzerinde bir immün modülatör aktiviteye sahiptir(7).

D Vitamini Eksikliği Nedenleri

D vitamininin esas kaynağı, güneş ışığına maruz kalmaktır. D vitaminini doğal olarak içeren çok az besin vardır, ek olarak bazı gıdalar bu vitaminle güçlendirilmiştir. Bu yüzden, D vitamini eksikliğinin asıl sebebi yetersiz güneş ışığı maruziyetidir. Güneş koruyuculuğu faktörü 30 olan bir güneş kremi, derideki D vitamini sentezini %95 oranında azaltır(8). Elbette ki bu durum göz önüne alındığında koyu cilt tonuna sahip bireyler doğal güneş

korumasına sahiptir, deride D vitamini sentezleme yeteneği %99 oranında azalır ve beyaz ten rengine sahip bir kişi ile kıyaslandığında, aynı miktarda D vitamini sentezi için en azından 3-5 kat fazla maruziyet gerekir(7,8). Ayrıca, Güneşin UVB radyasyonunun deriye nüfuz etmesini engelleyici bir faktör olan melaninin cilt pigmentasyonunun artmış olması, D₃ vitamini sentezini bariz miktarda azaltır(7). Bunun yanı sıra yaşlanma da, ciltteki D₃ vitamininin öncülü olan azaltılmış 7-dehidrokolesterol konsantrasyonları ile ilişkilidir. 70 yaşındaki bir birey, genç yetişkinlerdeki 7-dehidrokolesterolün %25'ine sahiptir, dolayısıyla ciltte D₃ vitamini üretimi için %75 azalma kapasitesi vardır(7). D vitamini ile vücut ağırlığı ilişkisine bakıldığında, serum 25(OH)D ile beden kütle indeksi (BKİ) 30 kg/m²'den daha fazla BKİ'ye sahip olma durumu ters ilişkilidir ve bu nedenle obezite D vitamini eksikliğiyle ilişkilendirilir(7,8). Obezite, D vitamini eksikliğiyle ilgili birden fazla nedene sahiptir. Yağ emilim bozukluğu sendromlarından birine sahip olan veya bariatrik hastalar sıklıkla yağda çözünen bir vitamin olan D vitamini emilimini gerçekleştiremezler ve nefrotik sendromlu hastalar idrarla D vitamini bağlayıcı proteine bağlı 25(OH)D'yi kaybederler. Ayrıca, antikonvülsan ve AIDS/HIV'i tedavisinde kullanılan ilaçlar dahil çeşitli ilaç kullanan hastalar, bu ilaçların 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D'nin katabolizmasını arttırmasından dolayı, risk altındadır(8). D vitamininin yeterli olabilmesi için, başka bir deyişle 25(OH)D'nin yeterli serum seviyesinin korunması için, D vitamininin depolanma şekli, yeterli diyetle

desteklenmiş gıdalar ve gıda takviyeleriyle veya UV radyasyon ile uyarılan deride sentezi olmalıdır(6).

D Vitamini Eksikliği Önleme ve Tedavi Yaklaşımı

D vitamini eksikliğinin önlenmesi amacıyla Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine; IOM); yeni doğana doğumdan sonraki ilk bir yıl 400 IU/gün D vitamini desteğinin hemen başlanılmasını, 1-70 yaş aralığına 600 IU/gün ve 70 yaş üzeri bireylere de 800 IU/gün D vitamini desteği tavsiye etmektedir. Tıp Enstitüsünün önerdiği bu miktarlar, 25(OH)D seviyesini kemik sağlığı için yeterli olduğu varsayılan 20ng/mL düzeylerine yükseltebilir ancak Endokrin Topluluğu'nun önerdiği 30ng/mL düzeyleri için bu dozlar yetersizdir(9). Bu nedenle D vitamini eksikliğini önleme amacıyla, Endokrin Topluluğu, uygulama rehberlerinde altta yatan tıbbi durumları ve yaşı göz önünde bulundurarak D vitamini eksikliği olan hastalar için çeşitli tedavi planları tavsiye etmişlerdir(8).

D Vitamininin hastalıklarla ilişkisi

D vitamininin ilk olarak kalsiyum ve fosfat metabolizmasında merkezi bir rol oynadığı biliniyordu; ancak son zamanlarda D vitamini eksikliği, genel popülasyonda kemik sağlığı, diyabet, otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler ve renal hastalıklar, depresyon, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser gibi çok sayıda olay ve durumla ilişkilendirilmiştir(10).

Kemik sağlığı: D vitamini, PTH düzeylerini fizyolojik olarak sağlıklı bir seviyede tutarak, osteoblastik aktiviteyi uyarıp, kemik mineralizasyonunu teşvik edip, düşme riskini

azaltıp, kemik sağlığını geliştirerek kırık riskini azaltır(9). D vitamini varlığı olmadan, yalnızca %10-15 oranında diyet kalsiyumu ve %60 civarında fosfor emilimi olur. 1,25(OH)₂D'nin D vitamini reseptörü ile etkileşimi, bağırsakta kalsiyum emilim etkinliğini %30-40'a ve fosfor emilimini %80'e kadar artırır(4,9,11). Bir çalışmada, 1,25(OH)D seviyesi 30ng/ml veya daha az olduğunda, bağırsaktaki kalsiyum emiliminde, artan PTH ile ilişkili olarak anlamlı bir azalma bulundu. PTH, kalsiyumun yeniden emilimini artırır ve 1,25(OH)₂D üretmek için böbrekleri uyarır. PTH, preosteoklastların olgun osteoklastlara dönüşmesini teşvik eden osteoblastları da aktive eder. Osteoklastlar, mineralize kollajen matrisini kemiğin içinde eriterek osteopeni ve osteoporozu neden olur ve kırılma riskini artırır(4).

Kanser: Pek çok çalışma, kolon, prostat ve meme kanseri insidansının UV ışınlarının fazla bulunduğu yerlerde daha az olduğunu gösterdi. Bununla beraber, bu çalışmaların çoğu klinik çalışma olup, güneş ışınlarından yeterli derecede yararlanamayan, dolayısıyla D vitamini seviyesi düşük olan ülkelerde yapılmıştır(7). Başka bir geniş ölçekli çalışmada ise, toplam kanser mortalitesi ile D vitamini arasında bir ilişki bulunmamıştır. Öte yandan oral D vitamini alımı ile kanser sıklığı, kanser tiplerine göre farklılık olduğu görülmektedir. Örneğin; D vitamini desteği sağlanan bireylerde meme kanseri riskinin düşük olduğu görülmüşken, kolon ve prostat kanserlerinde sonuçlarda farklılık saptanmıştır(7,12). Sonuca olarak, çalışmalar daha çok D vitamini eksikliği olan yerlerde

serum D vitamini seviyesi ile kanser sıklığı arasında negatif bir ilişkinin olabileceğini göstermekle beraber, normal düzeyde serum D vitamininin olduğu bölgelerde kanser insidansı üzerine olan yararıyla ilgili belirli bir sonuca ulaşamamıştır(12).

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH): Klinik ve epidemiyolojik çalışmaların çoğunda, D vitamini eksikliği ile KVH arasında güçlü bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmaların çoğunda, serum 25(OH)D düzeyi özellikle 20-25ng/ml'den düşük olduğu durumlarda, serum D vitamini ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ters ilişkinin belirginleştiği gösterilmiştir. Yine kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda aktif D vitamini tedavisinin özellikle erken dönemde kardiyovasküler mortalite oranını azalttığı belirtilmiştir (13,14). Sağlıklı bireylerde düşük D vitamini durumu, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için artmış risk ile ilişkilendirdi ve klinik sonuçlarla ilgili D vitamini replasman tedavisinin etkisinin belirsiz olduğu görüldü(3).

Otoimmün hastalıklar: Bağışıklık hücreleri 1,25(OH)₂D ve bir D Vitamini Reseptörü(DVR) üretmek için enzimatik etkilere sahiptir. Bu durum, neden DVR genindeki bazı polimorfizmlerin, çoklu otoimmün hastalıklar, hastalık başlangıç zamanı ve hastalık aktivitesi riskini etkilediğini açıklayabilir. Ekolojik çalışmalar, bazı otoimmün hastalıkların yaygınlığının, Tip1 Diyabet, Multipl Skleroz(MS) ve Crohn hastalığı patogenezinde güneş ışığına maruz kalma ve dolayısıyla D vitamini üretiminin potansiyel bir rolünü düşündüren enlem ile

ilişkili olduğunu belirtmiştir(9). Bir çalışmada, günde 400IU'dan fazla D vitamini tüketen kadınlarda %42 oranında MS gelişme riskinin azaldığı görülmüştür. Bunun yanı sıra birçok çalışma, çocuklarda D vitamini takviyesinin Tip1 Diyabet riskini azalttığını ortaya koymaktadır(4).

Obezite: Son yıllarda yapılan çalışmalara göre, D vitamini eksikliği prevalansı, obez hastalarda düzgün beslenen gruba göre %35 ve aşırı kilolu gruba göre %24 daha yüksekti(15). Ancak obez bireylerde düşük D vitamini, yaş, etnik köken ve coğrafya genelinde tutarlı bir bulgudur ve bu durum her zaman klinik bir sorunu yansıtmayabilir. D vitamini yağda çözünür ve yağ, kas, karaciğer ve seruma dağıtılır. Obez bireylerde tüm bu bölmelerin hacmi artmıştır, bu nedenle daha düşük D vitamini muhtemelen hacimsel bir seyreltme etkisini yansıtır ve tüm vücut D vitamini depoları yeterli olabilir(16). Bunun dışında, D vitamininin kilo vermedeki rolünü destekleyen bazı in vitro kanıtlar vardır. D Vitamini ve/veya kalsiyumun yağlanmayı ve enerji dengesini etkileyebileceğine dair çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür, ancak, hangi etkilerin D vitamininin kendisinden kaynaklandığını ve hangilerinin kalsiyum aracılığıyla gerçekleştiğini belirlemek zor olduğundan, obezitenin önlenmesinde bu vitaminin rolü belirsizliğini korumaktadır(17).

Kronik Böbrek Yetmezliği'nde D vitamini eksikliği

Kronik böbrek hastalığı(KBH) dünya çapında bir halk sağlığı problemidir(18). KBH, idrar tahliyesi, biyopsi veya görüntüleme üzerine

böbreklerin yapısal veya fonksiyonel anormalliklerinin glomerüler filtrasyon hızındaki sürekli bir azalma olarak tanımlanır(19). Dünya hastalıkları profili değişmekte ve kronik hastalıklar, bulaşıcı hastalıklardan ziyade küresel morbidite ve mortalitenin çoğunu oluşturmaktadır. KBH nedenleri bu değişimi yansıtır ve hipertansiyon ile diyabet, dünyada giderek artmakta olan son dönem böbrek yetmezliğinin(SDBY) ana nedenini oluşturuyor(18). Çalışmalar, dünyanın bazı yerlerinde KBY'de çeşitli D vitamini eksikliği prevalansının %70-80 gibi yüksek oranlarının olduğunu bildirmiştir(20).

Etki mekanizmaları

Mevcut kılavuzlarda 25(OH)D eksikliği KBY'nin bir özelliği olarak görülmesine rağmen, hastaneye yatırılan hastalarda yapılan bir çalışmada, 25(OH)D eksikliğinin KBY'nin risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi Araştırması (NHANES III) veritabanında yapılan gözlemler de, serum 25(OH)D ve proteinüre arasında subnefrotik de olsa kademeli bir ilişki bulunduğunu göstermiştir. Bu nedenle KBY, 25(OH)D eksikliği için bir risk faktörü olabilir(1).

Hafif ve orta derecede böbrek hastalarında genellikle düşük veya saptanamayan 1,25(OH)₂D dolaşım konsantrasyonları bulunur(21). KBY'nin seyri sırasında bu vitaminin üretiminin azaltılmasında rol oynayan birkaç mekanizma vardır. Böbrek kütleindeki bir azalma, 1,25(OH)₂D'yi

sentezlemek için mevcut olan 1α -hidroksilaz miktarını sınırlarken, glomerüler filtrasyon hızları (GFR) sadece hafifçe azalır(22). Bununla birlikte, GFR normalin yaklaşık %33'ü olduğunda, 1α -hidroksilaz'ın renal rezervi yetersiz hale gelir ve yine GFR azalması durumunda $25(\text{OH})\text{D}$ 'nin 1α -hidroksilaz enzimine verilmesi de kısıtlanır ve bu nedenle böbreğin $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ üretme kabiliyetini sınırlayabilir(21,22). Bu mekanizmada, $25(\text{OH})\text{D}$ 'nin glomerüler filtrasyonu, D vitamini bağlayıcı bir proteine (DBP) bağlı dolaşan, megalin içeren reseptör aracılı bir mekanizma tarafından proksimal tübül içine emilir. Megalin, taşıyıcısına bağlı filtrelenmiş $25(\text{OH})\text{D}$ 'nin aktif endositoz sürecine aracılık eder. Bu endositoz sonrasında $25(\text{OH})\text{D}$, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'ye dönüşümü için 1α -hidroksilaza verilebilir veya dolaşımdaki $25(\text{OH})\text{D}$ seviyelerini korumaya yardımcı olmak için dolaşıma geri dönebilir. Önemli olarak, renal megalinin ekspresyonu $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ile indüklenir. Bu nedenle, normal bireylerde bile $25(\text{OH})\text{D}$ seviyesindeki azalma, normal GFR'lere rağmen glomerüler ultrafiltratta azalmış $25(\text{OH})\text{D}$ seviyelerine neden olabilir ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ve megalin ekspresyonunun böbrek sentezinin aşamalı olarak bozulması için bir kısır döngüye neden olabilir. Megalin albüminin glomerüler filtrattan emilimine de aracılık ettiği için, bu mekanizmanın D vitamini eksikliği ile proteinüri arasındaki güçlü ilişkiyi açıklaması da mümkündür. Böylelikle, KBY'de, GFR'de ve ayrıca renal megalin ekspresyonunda aşamalı azalma, D vitamini eksikliğinin neden olduğu $25(\text{OH})\text{D}$ 'nin azalmış renal alımını şiddetlendirir ve kalan 1α -

hidroksilazın $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ üretimini daha da azaltır(22).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ eksikliğinin bir diğer nedeni, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin renal üretimini önemli ölçüde azaltabilen veya tamamen kapatabilen hiperfosfatemi'dir. Bu nedenle bu hastalarda bir fosfat bağlayıcısı kullanarak serum fosfor düzeylerini normal aralıkta tutmak ve diyet fosfor alımını azaltmak zorunludur(21).

Bunun dışında, KBY sırasında fibroblast büyüme faktörü 23'deki (FGF-23) artışlar, başarısız böbreğin böbrek hastalığı seyri sırasında $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin üretiminin azalmasına katkıda bulunan bir başka önemli mekanizma olabilir(22). Kronik böbrek hastalığında, hiperfosfatürik osteosit türevli hormon olan FGF-23, fosfat tutulmasını telafi etmek için artar ve ayrıca renal 1α -hidroksilaz ekspresyonunu inhibe eder ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin degradasyonundan sorumlu 24 -hidroksilaz ekspresyonunu indükler(10). Bunun yanı sıra FGF-23, paratiroid bezleri tarafından PTH salgılanmasının negatif bir düzenleyicisi olarak görev yapar ve ayrıca CYP27B1 aktivitesini azaltarak böbreklerde $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ üretimini doğrudan inhibe eder(23).

Hastalıklarla ilişkisi

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan gözlemsel çalışmalar, D vitamini eksikliği ile artmış kardiyovasküler olay riski arasında ilişki olduğunu göstermiştir(24,25). FGF-23 seviyeleri erken böbrek hastalığında yükselmiştir ve çeşitli gözlemsel çalışmalarda vasküler kalsifikasyon, KBH'nin tüm evrelerinde artmış sol ventrikül kütlesi ile ilişki

gösterilmiştir ve en önemlisi, diyaliz hastalarında mortalitenin bağımsız bir prediktörüdür(23). Bir çalışmada düşük 25(OH)D seviyelerine sahip, diyalize giren hastaların tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler hastalıkla ilişkisi incelenmiş ve düşük 25(OH)D seviyeleri ve yüksek FGF-23 seviyelerine sahip olanların daha kötü sonuçlara sahip olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, KBH olan ve diyalize giren hastalar için D vitamini takviyesi ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Çalışmalar, KBY'li hastalarda kolekalsiferolün albüminüriyi azalttığını ve PTH düzeylerini iyileştirdiğini bildirmesine rağmen, tüm nedenlere bağlı mortalite gibi belirli klinik sonuçları olan bir çalışma yoktur(26). KBH'da FGF-23 konsantrasyonlarındaki erken değişikliklerin, gözlemlenen D vitamini metabolizmasındaki değişikliği açıklayabileceği ve anormal D vitamini metabolizması değil, artmış kardiyovasküler risk için altta yatan nedensel faktör olabileceği öne sürülmüştür(23). Yine yapılan deneysel çalışmalara bakıldığında, D vitamini yolağının kardiyak yapı ve fonksiyonun modifiye edilmesinde etkili olduğu gözlemlenmiştir(24). KBY'li hastalarda değişen D vitamini metabolizması ve artmış kardiyovasküler sorunlar göz önüne alındığında, D vitamini tedavisi KVH ile ilişkili morbidite ve mortalite riskini azaltabilir(25). Diğer bazı çalışmalarda, diyaliz ve non-diyalize bağlı KBY'de mortalite ile D vitamini eksikliği arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir(20).

D vitamini endokrin sisteminin hastalık önlemedeki kritik rolüne bakıldığında, klasik

kalsiyum ve fosfor homeostazı ve iskelet bütünlüğünün ötesine geçerek, böbrek fonksiyonu da dahil olmak üzere ekstra mineral metabolizması üzerindeki potansiyel etkilerine kadar uzanır(5). D vitamininin bu etkileri, D vitamini eksikliğinin olduğu bir popülasyonda, kronik böbrek hastalığı olan hastalarla, özellikle de son dönem böbrek hastalığına sahip kişilerle alakalıdır(1). Levin ve arkadaşları tarafından yürütülen kohort çalışmasında da görüldüğü üzere, mineral metabolizmasında oluşan anormallikler KBY seyrinin erken dönemlerinde ortaya çıkar ve bu durum PTH, kemik hastalığı ve vasküler kalsifikasyon seviyelerinde ilerleyen artışlarla kendini gösterir(22,27). Ayrıca yine böbrek fonksiyonundaki azalma ile birlikte oluşan 1,25(OH)₂D'deki azalma, sekonder osteoporozun ana nedenleri olan hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidizme (SHPT) yol açar(10). Bunun yanı sıra SHPT'nin gelişmesine katkıda bulunan başka faktörler de vardır, ancak merkezi mekanizmalar, yakından ilişkili fosfat tutma anormallikleri ve D vitamini metabolizmasındaki anormallikleri içerir(22).

Tedavi

Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (KDOQI) kılavuzları, KBH'de kemik ve mineral metabolizması bozukluklarının tedavisi için makul bir yaklaşım sağlamıştır. Bu yönergeler, Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçları İyileştirme (KDIGO) yönergeleri tarafından daha da değiştirilmiştir. Genel olarak tavsiyeler, PTH ölçülerek KBH seyrinin erken dönemlerinde kemik ve mineral metabolizmasındaki bozuklukların

değerlendirilmesi ve eğer bu yükselmisse 25(OH)D ölçümleri ile D vitamini durumunun değerlendirilmesi olarak özetlenebilir. 25(OH)D seviyeleri 30 ng/ml'nin altındaysa, D₂ veya D₃ vitamini preparatları kullanılarak bu seviyeyi normale döndürmek için çaba sarf edilmesi önerilir. Hiperparatiroidizm düzeylerini kontrol etmede bu takviye başarısız olursa, aktif D vitamini sterolleri ile tedavi düşünülmelidir. Bu çabalara paralel olarak, mümkünse diyetle fosfat kısıtlaması düşünülmelidir ve belki de fosfat bağlayıcıların kullanılması da önerilebilir. Böbrek hastalığı ilerledikçe, D vitamini aktif metabolitlerine ihtiyaç duyulması muhtemeldir ve bunlar hiperparatiroidizmi kontrol etmek için etkili bir şekilde kullanılabilir(22).

Hem serum 25(OH)D hem de 1,25(OH)₂D düzeylerini içeren D vitamini yetersizliği genellikle KBH'de görülür. Ana sonuç SHPT'dir ve D vitamini bileşikleri, önlenmesi ve tedavisi için birinci basamak tedavi olmaya devam etmektedir. Morbidite ve mortalite oranları, KBH hastalarında 25(OH)D yetersizliği ile ilişkilidir, ancak yalnızca D vitamini reseptör aktivatörleri (VDRA) büyük gözlemsel kohortlarda daha iyi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir(10). Bu bağlamda, D vitamini düzeylerinin hemodiyaliz hastalarında erken mortalite ile korelasyonunu inceleyen ve mortalitenin 25(OH)D düzeylerine göre tabakalaştığını gösteren Wolf ve arkadaşlarının gözlemleri düşünülebilir. 25(OH)D seviyeleri ne kadar düşükse, ölüm oranı o kadar yüksektir. Bununla birlikte, bu araştırmacılar, aktif bir D vitamini metaboliti uygulandığında, 25(OH)D

seviyeleri ile mortalitenin sınıflandırılmasının ortadan kaldırıldığını göstermiş ve bu da, D vitamininin aktif formlarının, görünür hayatta kalma yararına aracılık etmek için yeterli olduğunu düşündürmüştür. Buna karşılık, Quarles tarafından, aktif D vitamini metabolitleri ile tedavinin askıya alındığı hemodiyaliz hastalarında yapılan yakın tarihli bir çalışma, IL8, TNFa ve C reaktif protein (CRP) serum seviyelerini düşürmek için D vitamini takviyesi yeterliydi. Bu raporlar, birlikte ele alındığında, D vitamini eksikliğinin düzeltilmesinin, klasik olmayan D vitamini eylemleri için aktif D vitamini tedavisinin etkinliğini artırabileceği olasılığını dışlamaz(22).

Son zamanlarda yapılan çalışmalara bakıldığında, yine böbrek hastalığı ile D vitamini yetersizliği/eksikliği arasında yüksek insidans ilişkisi olduğunu gösterdi. Gonzalez ve arkadaşlarının çalışmaları, KBY'li hastaların çoğunda, 25(OH)D değerlerinin normalin alt sınırı olan 30ng/ml olduğunu ortaya koydu. Ciddi proteinürik olan hastalar en düşük değerlere sahiptir. Bu araştırmacılar KBY sürecinde ortaya çıkan sekonder hiperparatiroidizmin neredeyse tamamının 30ng/ml olan 25(OH)D değerleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu hasta grubunda, normal bireylerde görülen aksine, 25(OH)D düzeyleri ile 1,25(OH)₂D düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu görmek ilginçtir. Bu nedenle, 25(OH)D seviyeleri tedavi ile artırıldığında, 1,25(OH)₂D düzeylerinde bir artış beklenilebilir. Ayrıca KBY'li hastalarda, hiperparatiroidizm saptanırsa, 25(OH)D'nin

ölçülmesi ve 30ng/ml bulunması halinde, tedavide hiperparatiroidizm kontrolündeki ilk adımın bu anormalliği düzeltmeye çalışmak olacağı öne sürüldü(28). Yine bir çalışmada, KBY'nin erken döneminde, PTH'da belirgin yükselmeler görülmeden önce, 1,25(OH)₂D seviyelerinin düştüğü bulundu(29). Diğer bir çalışmada, D vitamini takviyesi, hiperkalsemi ve hiperfosfatemi riskini arttırmadan PTH düzeylerini düşürürken 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D seviyelerini iyileştirmekte olduğu görüldü(3).

Mevcut klinik kılavuz ilkeler, KBY'nin farklı evreleri için farklı hedef aralıkları olan kalsiferoller ve aktif D vitamini analoglarını kullanarak, PTH seviyelerinin azaltılmasını önerir(3). Ayrıca gözlemsel çalışmaların birçoğu, progresif D vitamini eksikliğinin evre 3'ten evre 5'e kadar kötüleştiğini bildirmiştir(10). Bu durumu düzeltmek amacıyla evre 3-5 aralığındaki kronik böbrek hastalarının 25(OH)D düzeyleri belirlenmeli ve düzeyler düşükse doktorlar D vitamini desteğini düşünmelidir(26).

KBY hastalarında D vitamini durumunun değerlendirilmesi, günümüzde sekonder hiperparatiroidizm için uygun tedavinin formüle edilmesine yönelik bir adım olarak görülmektedir. Son Dönem Böbrek Yetmezliği ve KBY'deki bir çalışmada, 25(OH)D'nin ölçülmesinin hiperparatiroidizmin önlenmesi ve kontrolü ile ilgili kılavuz önerilerin ötesinde klinik sonuçları olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca SDBY'nin kısa ömür beklentisinde D vitamini eksikliğinin rolü, 1,25(OH)₂D ve 25(OH)D tedavisinin bu

popülasyonda daha iyi sağ kalım ile ilişkili olduğunu gösteren bir dizi gözlem çalışması tarafından desteklenmektedir(1). Yine yapılan bir başka çalışmaya bakıldığında, çok düşük seviye 1 α -hidroksilazı ve muhtemelen yüksek serum FGF-23 seviyelerine sahip hemodiyaliz hastalarında, 25(OH)D takviyesi, serum 1,25(OH)₂D konsantrasyonu normalleştirmek için yeterli bulunmuştur(22).

Fakat yine de serum D vitamini ölçümleri, uygulanacak tedavi ve bu tedavilerin sonuçlar üzerindeki gerçek etkisi hakkında bazı sorular cevapsız kalmıştır. Bununla birlikte, son yayınlanan verilere dayanarak, 25(OH)D yetersizliği olan KBY hastalarını desteklemek ve SHPT ve hipokalsemi tedavisi için VDRA kullanmak doğru görünmektedir. Tüm bu bilgiler ışığında, Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (KDOQI) ve Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçları İyileştirme (KDIGO) uzmanları, KBH'da düşük serum 25 (OH) D seviyelerinin kontrol edilmesini ve desteklenmesini önermektedir(10).

SONUÇ

Sonuç olarak, yapılan çalışmalar a göre, D vitamini eksikliğinin KBY hastaları için bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Ayrıca 25(OH)D eksikliği, sekonder hiperparatiroidizm ve kardiyovasküler hastalık riski üzerinde etkili olduğu ve KBY varlığında bu etkinin daha fazla soruna yol açtığı birçok çalışma tarafından belirtilmiştir. Ancak bulunan sonuçlar D vitamininin böbrek hastalıkları üzerine olan net etkisini ortaya koymamakla beraber bu konu üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç

duyulduğunu gösteriyor. İlerde yapılacak çalışmalar, D vitamininin uygulanması gereken dozunu, sıklığını, uygulama yolunu ve KBY'nin hangi evresinde nasıl güvenli şekilde uygulanması gerektiğini de tanımlamalıdır. Ayrıca yapılan çalışmaların sonuçları, KBY

hastalarında mortalite üzerine D vitamini takviyesi etkilerini değerlendiren daha fazla araştırma yapılması ihtiyacını da gösteriyor.

Finansal ilinti beyanı: Yazarlar, bu makalenin araştırılması ve/veya yazarlığı için herhangi bir finansal destek almamıştır.

Çıkar çatışması beyanı: Yazarlar, bu makalenin yayınlanmasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Ravani, P., Malberti, F., Tripepi, G., Pecchini, P., Cutrupi, S., Pizzini, P., ... & Zoccali, C., Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney international*, 2009: 75(1), 88-95.
2. Yıldırım, H., & Ayyıldız, F., D Vitamini ve Depresyon. *Türkiye Klinikleri Nutrition and Dietetics-Special Topics*, (2019): 5(3), 59-63.
3. Kandula, P., Dobre, M., Schold, J. D., Schreiber, M. J., Mehrotra, R., & Navaneethan, S. D., Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2011: 6(1), 50-62.
4. Holick, M. F., Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 2007: 357(3), 266-281.
5. Kim, C. S., & Kim, S. W., Vitamin D and chronic kidney disease. *The Korean journal of internal medicine*, 2014: 29(4), 416-427.
6. Wolf, M., Shah, A., Gutierrez, O., Ankers, E., Monroy, M., Tamez, H., ... & Thadhani, R., Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney international*, 2007: 72(8), 1004-1013.
7. Holick, M. F., & Chen, T. C., Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American journal of clinical nutrition*, 2008: 87(4), 1080S-1086S.
8. Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., ... & Weaver, C. M., Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011: 96(7), 1911-1930.
9. Wacker, M., & Holick, M. F., Vitamin D—effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*, 2013: 5(1), 111-148.
10. Jean, G., Souberbielle, J. C., & Chazot, C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. *Nutrients*, 2017: 9(4), 328.
11. Holick, M. F., Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition*, 2004: 80(6), 1678S-1688S.
12. Bikle, D., Nonclassic actions of vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009: 94(1), 26-34.
13. Artaza, J. N., Mehrotra, R., & Norris, K. C., Vitamin D and the cardiovascular system. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2009: 4(9), 1515-1522.

14. Wang, T. J., Pencina, M. J., Booth, S. L., Jacques, P. F., Ingelsson, E., Lanier, K., ... & Vasan, R. S., Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*, 2008: 117(4), 503-511.
15. Pereira-Santos, M., Costa, P.R.D.F., Assis, A.M.O.D., Santos, C.A.D.S.T., & Santos, D.B. D., Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews*, 2015: 16(4), 341-349.
16. Walsh, J. S., Bowles, S., & Evans, A. L., Vitamin D in obesity. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 2017: 24(6), 389-394.
17. Vanlint, S., Vitamin D and obesity. *Nutrients*, 2013: 5(3), 949-956.
18. Atkins, R. C., The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney International*, 2005: 67, S14-S18.
19. James, M. T., Hemmelgarn, B. R., & Tonelli, M., Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *The Lancet*, 2010: 375(9722), 1296-1309.
20. Mizobuchi, M., Finch, J. L., Martin, D. R., & Slatopolsky, E., Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney international*, 2007: 72(6), 709-715.
21. Holick, M. F., Vitamin D In Health And Disease: Vitamin D for Health and in Chronic Kidney Disease. In *Seminars in dialysis* 2005: (Vol. 18, No. 4, pp. 266-275). Blackwell Science Inc.
22. Dusso, A., González, E. A., & Martin, K. J. Vitamin D in chronic kidney disease. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 2011: 25(4), 647-655.
23. Petchey, W. G., Johnson, D. W., & Isbel, N. M. Shining D'light on chronic kidney disease: mechanisms that may underpin the cardiovascular benefit of vitamin D. *Nephrology*, 2011: 16(4), 351-367.
24. El Nahas, A. M., & Bello, A. K., Chronic kidney disease: the global challenge. *The Lancet*, 2005: 365(9456), 331-340.
25. Thadhani, R., Appelbaum, E., Pritchett, Y., Chang, Y., Wenger, J., Tamez, H., ... & Lloyd-Jones, D., Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *Jama*, 2012: 307(7), 674-684.
26. Nakashima, A., Yokoyama, K., Yokoo, T., & Urashima, M. (2016). Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease. *World journal of diabetes*, 7(5), 89.
27. Kim, H. S., Chung, W., & Kim, S., Vitamin d, and kidney disease. *Electrolytes & Blood Pressure*, 2011: 9(1), 1-6.
28. Al-Badr, W., & Martin, K. J., Vitamin D and kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2008: 3(5), 1555-1560.
29. Levin, A., Bakris, G. L., Molitch, M., Smulders, M., Tian, J., Williams, L. A., & Andress, D. L., Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney international*, 2007: 71(1), 31-38.

**CASE
REPORT**

Brimonidin tartrata bağlı ortaya çıkan toksik konjonktivit

Abdullah BEYOęLU¹ , Ali MEŞEN¹ , Hüseyin GÜZEL² 

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kahramanmaraş / Türkiye

² Batman Devlet Hastanesi, Batman / Türkiye

Özet

Topikal brimonidin tartrat %0.2 kullanımına bağlı allerjik konjonktivit saptanan iki hasta tartışıldı. Birinci hasta 3 yıldır ikinci hasta ise 1 yıldır glokom tanısı ile başka merkezde takip ediliyordu. Brimonidin tartrat %0.2 kullanan her iki hastanın, son 4 aydır gözlerinde aşırı kızarıklık, sulanma, ağrı ve bulanık görme şikayetleri olduğu ve konjonktivit ve episklerit tanılarıyla topikal antibiyotik ve steroid damla kullandığı öğrenildi. Muayenelerinde her iki göz konjunktiva ileri derecede hiperemik ve ödemliydi ve yaygın dev foliküller saptandı. Brimonidin tedavisi kesilerek, topikal beta-blokör, karbonik anhidraz inhibitörü ve loteprednol tedavisi başlanmasıyla göz içi basıncı (GİB) kontrol altına alındı. Allerjik reaksiyon 1 ay içinde tamamen kayboldu.

Anahtar Kelimeler: Brimonidin, yan etki, allerji, foliküller, glokom.

Abstract

Two patients have been analyzed, which allergic conjunctivitis has been diagnosed due to topical usage of Brimonidine Tartrate 0.2%. The first patient has been followed up for 3 years and the second patient has been followed up for 1 year at another center with glaucoma diagnosis. Both patients who used brimonidine tartrate 0.2% were found to have complaints of excessive redness, irritation, pain and blurred vision in their eyes for the last 4 months and to use topical antibiotic and steroid drops with conjunctivitis and episcleritis diagnosis. An examination of these patients both eye conjunctiva were excessively hyperemic and edematous and extensive giant follicles were detected. Intraocular pressure was controlled by discontinuing brimonidine treatment and adding treatment with topical beta-blocker, carbonic anhydrase inhibitor and loteprednol. The allergic reaction completely disappeared within 1 month.

Keywords: Brimonidine Tartrate 0.2%, adverse effect, allergy, follicular, glaucoma

Cite this article as: Beyoğlu A, Meşen A, Güzel H. Brimonidin tartrata bağlı ortaya çıkan toksik konjonktivit. *Medical Research Reports* 2021;4(1):61-64

GİRİŞ:

Brimonidin tartrat, presinaptik ve postsinaptik alfa-2 reseptörlerini uyararak aköz yapımını azaltıp ve siliyer cisimde bulunan imidazolin reseptörleri üzerindeki etkisiyle de uveoskleral dış akımı arttırarak GİB'i azaltan selektif alfa-2 adrenoreseptör agonistidir(1-3).

Brimonidin tartrat, glokom tedavisinde tek başına veya diğer ilaçlarla beraber kombine olarak kullanılabilir. Yan etki olarak ağzda kuruluk, yorgunluk, uyku hali, baş ağrısı ve allerjik reaksiyon görülmektedir(1-2).

Brimonidin, GİB'i uzun dönemde timolol maleat %0.5 ile karşılaştırıldığında benzer etkinlikte düşürmektedir ve beta-blokörlerde rastlanan kan basıncında düşme, kalp ritminde yavaşlama, respiratuar kapasitede azalma gibi kardiyovasküler ve pulmoner yan etkiler de görülmemektedir. Bu yüzden glokomlu hastalarda, beta-blokörlere göre daha güvenle kullanılmaktadır(4).

Oküler allerji, hastaların %4.8-%12.7 oranında görülmektedir. Oküler allerjik reaksiyonlar sıklıkla ilacın kullanımından 6-9 ay sonra ortaya çıkmakta ve ilacın kesilmesi ile düzelmektedir(5,6). Nadiren allerjik reaksiyon, paradoksik GİB artışı ile beraber görülmektedir(4).

Bu olgu sunumunda, brimonidin tartrat %0.2 kullanımına bağlı olarak bulbar konjonktiva, karunkül ve alt tarsal konjonktivada yaygın dev foliküller ile karakterize allerjik reaksiyon gelişen iki hasta tartışılacaktır.

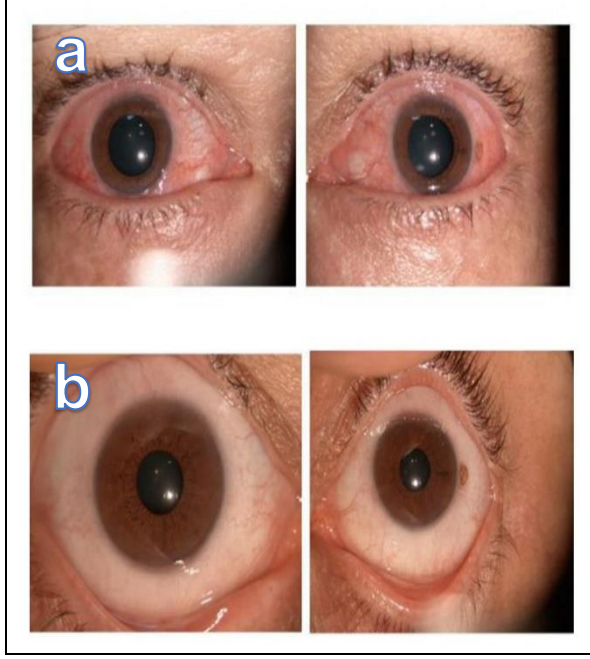
OLGU:

Elli dört yaşında bayan hasta yaklaşık 4 aydır gözlerinde aşırı kızarıklık, sulanma, ağrı ve bulanık görme şikayeti ile kliniğimize başvurdu. 3 yıl önce başka bir merkezde glokom tanısı almış. Hasta kliniğimize başvurduğu dönemde brimonidin tartrat %0.2 günde 2 kez kullanmaktaydı. İkinci vaka kırk beş yaşında erkek hasta, 1 yıldır glokom tanısı ile takipli. 4 aydır ilk hastaya benzer şikayetlerle başvurdu.

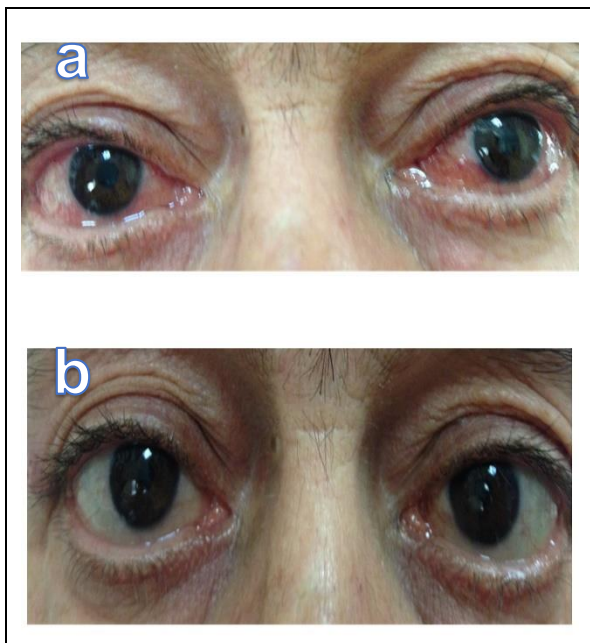
Oftalmik muayenede görme keskinliği birinci hastada sağ gözde tam, sol gözde 0.4 düzeyindeydi, ikinci hastada görme düzeyi sağ gözde 1 metreden parmak sayma, sol gözde tamdı. Yapılan biyomikroskopik muayenede her iki hastada bulber konjonktiva ve karunkülde dev foliküller, alt tarsal konjonktivada küçük, multipl foliküller saptandı (Resim 1A,1B). Yapılan fundus muayenesinde, cup/disk oranı ilk hastada sağ gözde 0.2, sol gözde ise 0.4, ikinci hastada sağ gözde 0.9 sol gözde 0.4 olarak saptandı. Goldmann applanasyon tonometresi ile yapılan ölçümlerde ilk hastada sağ GİB 17 mmHg, sol GİB 15 mmHg ikinci hastada sağ GİB 10 mmHg sol GİB 9 mmHg olarak bulundu. Brimonidin tartrat %0.2 tedavisi kesildi ve günde 2 defa timolol %0.5 ve 3 defa loteprednol tedavisi başlandı. 3 hafta sonra yapılan muayenede her iki hastada konjonktival hipereminin ve foliküler reaksiyonun belirgin olarak azaldığı gözlemlendi (Resim 2A-2B). GİB ilk hastada sağ gözde 18 mmHg sol gözde 16 mmHg ikinci hastada sağ gözde 10 mmHg sol gözde 12 mmHg seviyesinde tespit edildi. Loteprednol azaltılarak kesildi ve tedavisine timolol 2x1 ve brinzolamid 2x1 ile devam edildi. Brimonidin kesilmesinden 1 ay sonra foliküler reaksiyonu tamamen kaybolan hastalar 9

aydır tarafımızdan takip edilmektedir ve herhangi bir yan etki görülmemiştir.

Resim 1: a). Hasta tedavi öncesi foliküler reaksiyon ve konjonktival hiperemi görünümü b) Hasta tedavi sonrası görünümü



Resim 2: a) Hasta tedavi öncesi foliküler reaksiyon ve konjonktival hiperemi görünümü b) Hasta tedavi sonrası görünümü



TARTIŞMA:

Oküler allerji, brimonidin tartrat kullanımına bağlı olarak diğer hipotansif ilaçlarla karşılaştırıldığında daha sık görülmektedir. Klinik olarak allerjik blefarokonjonktivit ve folliküler konjonktivit olarak bulgu vermektedir. Ayrıca, timolol ve dorzolamid ile beraber kullanıldığında, bu ilaçlara karşı da allerjik reaksiyon gelişmesini kolaylaştırmaktadır (4-7).

Brimonidin tartrata bağlı gelişen gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu viral folliküler konjonktivite benzerlik göstermektedir. Bu yüzden mutlaka ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Fakat kornea tutulumunun olmaması, brimonidin kullanan bir hastada daha çok allerjik reaksiyonu düşündürmelidir(8).

Bozkurt ve ark.(4) brimonidine bağlı allerjik reaksiyon ve beraberinde GİB artışı olabileceği bildirmişlerdir. Brimonidine bağlı gelişen paradoksik GİB artışının, subklinik trabekülite bağlı dışa akımda azalmaya veya episkleral venöz basınçta artışa bağlı olduğunu söylemişlerdir. İlaç kullanımının kesilmesiyle birlikte GİB normal seviyeye düştüğü görülmüştür(4,9).

Allerjik reaksiyon granümatöz ön üveitle beraber görülebilir. Brimonidin tedavisine bağlı gelişen üveit olgularında ilacın kesilmesi ve topikal steroid kullanımı ile üveit tamamen ortadan kaybolmakta ve brimonidin başlanmasıyla 3 hafta içinde tekrar ortaya çıkmaktadır(10).

Bu vakalarda konjonktivada yaygın nodüle benzer dev folliküler allerjik reaksiyonun gözlenmesi, GİB artışının, yaygın oküler enflamasyon ve vasküler konjesyona bağlı episkleral venöz basınç artışından kaynaklandığını düşündürmektedir.

Brimonidin kullanan hastalarda oküler allerji, yaygın foliküler konjonktivit olarak bulgu verebilmektedir. Bu hastaların GİB'lerinin dikkatli bir biçimde takip

edilmeleri, ilacın kesilmesi ve eşlik eden üveit ya da ağır enflamasyon durumlarında topikal kortikosteroid tedavisi verilmesi gerekmektedir.

Finansal ilinti beyanı: Yazarlar, bu makalenin araştırılması ve/veya yazarlığı için herhangi bir finansal destek almamıştır.

Çıkar çatışması beyanı: Yazarlar, bu makalenin yayınlanmasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- 1) Walters TR: Development and use of brimonidine in treating acute and chronic elevations of intraocular pressure: a review of safety, efficacy, dose response, and dosing studies. *Surv Ophthalmol* 1996;41 (1):19-26
- 2) Ermis SS, Öztürk F, İnan UU: The short-term IOP-lowering effect of brimonidine 0.2% and dorzolomide 2% combination in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80 (6): 632-2.
- 3) Toris CB, Gleason ML, Camras CB: Effects of brimonidine on aqueous humour dynamics in human eyes. *Arch Ophthalmol*, 1995;113 (12):1514-7.
- 4) Bozkurt B, İrkeç M: Topikal Brimonidin Tartrat %0.2 Kullanımına Bağlı Ortaya Çıkan Allerjik Konjonktivit ve Yüksek Göz İçi Basıncı.[Allergic Conjunctivitis and Elevated Intraocular Pressure Associated with The Use of Brimonidine Tartrate 0.2%]. *Glokom-Katarakt* 2006; 1:67-9.
- 5) LeBlanc RP, Brimonidine study group 2: Twelve-month results of an ongoing randomized trial comparing brimonidine tartrate 0.2% and timolol 0.5% given twice daily in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology* 1998;105 (10):1960-7.
- 6) Katz LJ and the Brimonidine Study Group: Brimonidine tartrate 0.2% twice daily vs timolol 0.5% twice daily: 1-year results in glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 1999;127 (1):20-6.
- 7) Osborne SA, Montgomery DM, Morris D, McKay IC: Alphagan allergy may increase the propensity for multiple eye-drop allergy. *Eye* 2005;19 (2):129-37.
- 8) Watts P, Hawksworth N: Delayed hypersensitivity to brimonidine tartrate 0.2% associated with high intraocular pressure. *Eye* 2002;16 (2):132-5.
- 9) Mushtag B, Sardar J, Matthews TD: A paradoxical ocular effect of brimonidine. *Am J Ophthalmol* 2003;135 (1):102-10.
- 10) Byles DB, Frith P, Salmon PJ: Anterior uveitis as a side effect of topical brimonidine. *Am J Ophthalmol* 2000;130 (3):287-91.

CASE
REPORT

Postpartum Bilateral Santral Retinal Ven Oklüzyonu ile Başvuran Bir Kronik Lenfositik Lösemi Olgusu

Kamil YAVUZER¹, Beyza YAVUZER², Ali MEŞEN³

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Van, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Van, Türkiye

³ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Postpartum dönemde her iki gözde az görme şikayetiyle başvuran, bilateral santral retinal ven oklüzyonu tespit edilen, daha sonra kronik lenfositik lösemi tanısı alan ve tanıdan kısa bir süre sonra exitus olan bir hastanın sunulması amaçlanmıştır. Sezaryenle sağlıklı üçüncü canlı doğumunu yapan 37 yaşında kadın hasta, doğumdan 40 gün sonra her iki gözde yeni başlayan görme azlığı nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hastanın yapılan muayenesinde görme keskinliği sağ gözde 20/200, sol gözde 20/100 idi. Fundus muayenesinde her iki gözde 4 kadranda retinal hemorajiler, eksudasyonlar ve retinal damarlarda tortiozite olduğu görüldü. Hastaya bilateral santral retinal ven oklüzyonu tanısı kondu. Hasta hematolojiye konsulte edildi, yapılan sistemik muayenesinde ateşi ve hepatosplenomegalisi olduğu saptandı. Hastanın yapılan toraks tomografisi ve tüm batın ultrasonografisinde mediasten, portal hilus, bilateral supraklavikuler ve aksiller bölgelerde lenfadenopatisi olduğu saptandı. Hemogramında önce lökositoz ardından lökopeni tespit edilen ve her iki durumda da lenfositoz, anemi ve trombositopenisi olan hastaya periferik yayma yapılarak kronik lenfositik lösemi düşünüldüğü, bu süreçte durumu kötüleşen hastanın anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım ünitesine yatırıldığı, yoğun bakımda önce pnömöni ardından kardiyak arrest gelişerek exitus olduğu öğrenildi. Hastaneye postpartum görme azlığı ile başvuran genç bir hasta kronik lenfositik lösemi tanısı aldıktan kısa bir süre sonra hayatını kaybetmiştir. Doğum sonrası gelişen retinal ven oklüzyonu durumunda puerperal veya sistemik tromboembolik durumlar ön planda düşünülse de, altta yatan daha ciddi hastalıklar olabileceği akıldaki tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Fundus Florescein Anjiyografi, Kronik Lenfositik Lösemi, Maküler Ödem, Postpartum Dönem, Santral Retinal Ven Oklüzyonu.

Abstract

We aimed to report a case who presented with low vision in both eyes in the postpartum period, bilateral central retinal vein occlusion was detected in ophthalmological examination and then chronic lymphocytic leukemia has been diagnosed and died shortly after diagnosis. A 37-year-old female patient, who had a healthy third parturition by cesarean, admitted to our clinic with new onset of vision loss in both eyes 40 days after birth. Visual acuity of the patient was 20/200 in the right eye and 20/100 in the left eye. Fundus examination revealed retinal hemorrhages, exudations and tortuosity in the retinal vessels in 4 quadrants in both eyes. Bilateral central retinal vein occlusion was diagnosed. Hematology consultation was requested. Systemic examination revealed fever and hepatosplenomegaly. Thoracic tomography and abdominal ultrasonography of the patient revealed lymphadenopathy in the mediastinum, portal hilus, bilateral supraclavicular and axillary regions. In patient's hemogram, first leukocytosis and then leukopenia but always lymphocytosis, anemia and thrombocytopenia was present. It was thought to be chronic lymphocytic leukemia by performing peripheral smear. Patient's health condition worsened during this period and she was admitted to the anesthesiology and reanimation intensive care unit. It was learned that first she had pneumonia and then died due to cardiac arrest in intensive care unit. A young patient admitted to the hospital with postpartum vision loss died shortly after chronic lymphocytic leukemia diagnosis. Although puerperal or systemic thromboembolic conditions are considered in the case of postnatal retinal vein occlusion, it should be kept in mind that there may be more serious underlying diseases.

Keywords: Central Retinal Vein Occlusion, Chronic Lymphocytic Leukemia, Fundus Fluorescein Angiography, Macular Edema, Postpartum Period.

Cite this article as: Yavuzer K, Yavuzer B, Meşen A. Postpartum Bilateral Santral Retinal Ven Oklüzyonu ile Başvuran Bir Kronik Lenfositik Lösemi Olgusu. Medical Research Reports 2021;4(1):65-70

Corresponding Author: Kamil Yavuzer **Correspondence Address:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Van, Türkiye, . e-mail: dr.kamilyavuzer@hotmail.com

GİRİŞ

Retinal ven oklüzyonu, diyabetik retinopatiden sonra retinal vasküler hastalığa bağlı görme kaybının en sık görülen ikinci nedenidir (1). Santral retinal ven oklüzyonu (SRVO) her yaşta görme bozukluğunun yaygın bir nedeni olmakla beraber hastaların sadece % 10 ila % 15'i 40 yaşından küçüktür (2-3). Hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus hiperkoagülasyon ve hiperviskozite sendromları gibi çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır (3). Hamilelik hemostatik ve fibrinolitik sistemlerde edinilmiş değişikliklerle ilişkili göreceli hiperkoagülasyon durumudur. Bu nedenle, gebelik genellikle retinal ven oklüzyonu için bir risk faktörü olarak kabul edilir (4). Hiperviskoziteye neden olan miyeloproliferatif hastalıklarda bilateral SRVO bildirilmiştir (5). Yine hiperviskoziteye neden olabilen akut lösemi durumunda da bilateral SRVO'na rastlanmıştır(6).

Bu olgu raporunda, postpartum dönemde her iki gözde az görme şikayetiyle başvuran, bilateral santral retinal ven oklüzyonu tespit edilen, daha sonra kronik lenfositik lösemi tanısı alan ve tanıdan kısa bir süre sonra exitus olan hastanın sunulması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Sezaryenle sağlıklı üçüncü canlı doğumunu yapan 37 yaşında kadın hasta, doğumundan 40 gün sonra her iki gözde yeni başlayan görme azlığı nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hastanın yapılan muayenesinde görme keskinliği sağ gözde 20/200, sol gözde 20/100 idi. Rölatif afferent pupil defekti negatif,

göz içi basınçları normal sınırlarda, ön segment muayenesi tabii idi. Arka segment muayenesinde her iki gözde 4 kadranda retinal hemorajiler, eksudasyonlar ve retinal venlerde tortiozite olduğu görüldü (Resim 1). Optik koherans tomografide bilateral maküler ödem (Resim 2), fundus floresan anjiyografide ise bilateral noniskemik SRVO ve retinal hemorajilere bağlı gölgelenmeler mevcuttu (Resim 3). Hastada diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi veya bilinen bir sistemik kronik rahatsızlık yoktu. Hastanın en son gebeliği ve önceki gebelikleri ile ilgili anamnez sorgulamasında pre-eklampsi veya benzeri sistemik hastalığın olmadığı saptandı. Kardiyoloji bölümünde yapılan ekokardiyografi ve radyoloji bölümünde yapılan karotid doppler ultrasonografi normal olarak raporlandı. Hasta hematoloji ve genetik bölümlerine konsulte edildi, ilk aşamada trombofili ve antifosfolipid antikor paneli çalışılan hastada anlamlı bir bulguya rastlanmadı (Tablo 1,2 ve 3). Daha sonra göz kliniğindeki kontrolüne gelmeyen hastanın, hematoloji kliniğinde tetkikleri devam ederken ateşinin yükselmesi ve hepatosplenomegali gelişmesi nedeniyle servise yatırıldığı öğrenildi.

Trombofilik faktör	Sonuç	Referans
Protein C (%)	56	% 70-130
Protein S (%)	46	% 60-140
Anti Trombin 3 aktivitesi (%)	52	% 80-120

Yavuzer K, Yavuzer B, Meşen A. Postpartum Bilateral Santral Retinal Ven Oklüzyonu ile Başvuran Bir Kronik Lenfositik Lösemi Olgusu.

Tablo 2: Trombofilik Gen Analizi	
Trombofilik gen analizi	Sonuç
Faktör 5 Leiden	Normal
Faktör 13	Normal
MTHFR C677T	Normal
MTHFR A1298C	Heterozigot
PAI-1 4G/5G	Heterozigot
Faktör 2 protrombin	Heterozigot
MTHFR: Metilentetrahidrofolat redüktaz, PAI: Plazminojen aktivator inhibitör	

Hastanın yapılan toraks tomografisi ve tüm batın ultrasonografisinde mediasten, portal hilus, bilateral supraklavikuler ve aksiller bölgelerde lenfadenopatisi olduğu saptanmıştı. Hemogramında önce lökositöz ardından lökopeni tespit edilen ve her iki durumda da lenfositöz, anemi ve trombositopenisi (Tablo 4) olan hastada yapılan periferik yayma sonrası kronik lenfositik lösemi/Mantle Cell Lenfoma düşünüldüğü, kesin tanı için lenf nodundan eksizyonel biyopsi planlandığı fakat bu süreçte durumu kötüleşen hastanın anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım ünitesine yatırıldığı, yoğun bakımda önce pnömoni daha sonra kardiyak arrest gelişerek exitus olduğu öğrenildi.

TARTIŞMA

Literatürde SRVO'lu olgularda en sık rastlanan sistemik hastalık diyabetes mellitus ve hipertansiyondur (1). Bu olgu sistemik hastalıklar yönünden araştırılmış diyabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi fibrinojen düzeyinde artış, trombosit agregasyonunda artış ve endotel fonksiyonunda bozulma nedeniyle venöz tıkanıklığa eğilimi daha da arttıran hastalıklar saptanmamıştır.

Hamilelik, hemostatik ve fibrinolitik sistemlerde edinilmiş değişikliklerle ilişkili göreceli hiperkoagülasyon durumudur. Progesteronun normal gebelikteki etkileri de venöz staz ile sonuçlanır. Lamina cribrosa'nın arka kısmındaki merkezi retinal veni etkileyen anatomik varyasyon ile gebelikte hiperkoagülasyon durumu SRVO'ya neden olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, gebelik genellikle retina ven tıkanıklığı için bir risk faktörü olarak kabul edilir (4). Bu olguda gebelik sonlandıktan 40 gün sonra retinal ven oklüzyonu gelişmiştir. Bu nedenle gelişen SRVO'nun gebelikten ziyade altta yatan kardiyovasküler veya hematolojik hastalıklarla ilişkili olabileceğini düşünerek ilgili bölümlere konsülte ettik.

Trombofilik faktörlerin retinal ven oklüzyonu sıklığını arttırdığı bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada protein C, protein S ve anti trombin 3 aktivitesi eksikliğinin 2 ile 4 kat artmış RVO riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (7). Bu olguda çalışılan trombofilik panelde her ne kadar protein C, protein S ve anti thrombin 3 aktivitesi düzeyleri referans aralığın altında olsa da trombofiliye neden olacak kadar düşük olmadığı saptandı. Yine trombofiliye neden olabilecek gen mutasyonları da saptanmadı. Yapılan bir başka çalışmada antifosfolipid antikorlarının retinal ven oklüzyonu ile ilişkisi bildirilmiştir (8). Bu olguda da olası bir antifosfolipid sendromu düşünülerek anti-kardiyolipin IgM ve IgG, anti-beta-2 glikoprotein 1 IgM ve IgG, anti-nükleer antikor gibi antifosfolipid paneli çalışılmış fakat bu

Yavuzer K, Yavuzer B, Meşen A. Postpartum Bilateral Santral Retinal Ven Oklüzyonu ile Başvuran Bir Kronik Lenfositik Lösemi Olgusu.

Antifosfolipid Antikoru	Sonuç	Referans
Anti-kardiyolipin IgM (U / mL)	0,79	Negatif < 1 U / mL < Pozitif
Anti-kardiyolipin IgG (U / mL)	7,91	Negatif < 12 U / mL 18 U / mL < Pozitif
Anti-beta-2 glikoprotein 1 IgM (mL)	1,84	40 U / mL < Pozitif
Anti-beta-2 glikoprotein 1 IgG (mL)	3,19	40 U / mL < Pozitif
Anti-nükleer antikor	Ana granüller borderline	

Hemogram	Başvurudaki sonuç	Ateş geliştikten sonraki sonuç (ilk başvurudan 3 ay sonra)	Yoğun bakımdaki sonuç (ateş geliştikten 5 gün sonra)	Referans
WBC (10 ⁹ /L)	4,01	26,92	3,41	4 - 10 10 ⁹ /L
LY# (10 ⁹ /L)	1,02	21,08	3,30	0,80 - 4,00 10 ⁹ /L
LY (%)	25,5	78,3	96,8	20 - 40 %
HGB (g/dL)	12,5	7,7	7,4	11 - 16 g/dL
PLT (10 ³ /uL)	132	43	50	100 - 400 10 ³ /uL

HGB: Hemoglobin, **LY:** Lenfosit, **PLT:** Platelet, **WBC:** White Blood Cell

değerlerde anlamlı pozitiflik saptanmamıştır. Önceki yayınlarda da belirtildiği gibi, hamilelikte hiperkoagülabilite mevcuttur, fakat hamilelikle birlikte santral retinal arter ve dal tıkanıkları nadiren bildirilmiş olup, retina ven oklüzyonları arter oklüzyonlarından daha nadir görülmektedir (9). Nitekim postpartum dönemde kombine silioretinal arter ve parsiyel santral retinal ven tıkanıklığı bildirilen ve ikiz

gebeliği olan bir olguda D-dimer düzeyi yüksek saptanmıştır. Bu durum çoğul gebeliklerde hiperkoagülabilitenin abrtılı bir şekilde arttığı ve retinokoroidal vasküler tıkanıklıklar için bir risk faktörü olduğu şeklinde yorumlanmıştır (10).

Hiperviskoziteye neden olabilen hastalıklarda da SRVO'lu olgular bildirilmiştir (5-6). Schachat ve ark. yaptıkları bir çalışmada,

Yavuzer K, Yavuzer B, Meşen A. Postpartum Bilateral Santral Retinal Ven Oklüzyonu ile Başvuran Bir Kronik Lenfositik Lösemi Olgusu.

tüm hücre tiplerinde yeni teşhis edilmiş lösemi tanısı alan 120 hastanın prospektif izleminde, hipervizkozite kaynaklı venöz oklüzyonun düşünüldüğü 5 hastada SRVO tanısı koymuştur. Bu olguda başlangıçta lösemi düşündürülen hiçbir bulgu yoktu (11). Hastanın hematoloji ve genetik bölümlerince yapılan ilk değerlendirmesinde ağırlıklı olarak trombofilik hastalıklar düşünülmüş ve yapılan tetkiklerin normal olduğu saptanmıştır. Hastanın araştırmaları devam ederken ateş ve hepatosplenomegali gelişmesi ve ardından yapılan hemogram ve periferik yaymayla kronik lenfositik lösemi/Mantle Cell Lenfoma düşünülmüştür. Hastanın prognozundaki ani

kötüleşme, lenf nodu biyopsisi ve ileri klinik araştırmalara fırsat vermemiştir. Yoğun bakıma yatırılan hasta pnömoni ve kardiyak arrest nedeniyle exitus olmuştur.

Sonuç olarak, hastaneye postpartum görme azlığı ile başvuran genç bir hasta, kronik lenfositik lösemi tanısı aldıktan kısa bir süre sonra hayatını kaybetmiştir. Doğum sonrası gelişen retinal ven oklüzyonu durumunda puerperal veya sistemik tromboembolik durumlar ön planda düşünülse de, altta yatan daha ciddi hastalıklar olabileceği akılda tutulmalıdır.

Disclosure of funding sources: The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

Disclosure of potential conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest in the publication of this article.

Kaynaklar

1. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the BlueMountains Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(5):726–32.
2. Tomasini DN, Segu B. Systemic considerations in bilateral central retinal vein occlusion. *Optometry* 2007;78:402–8.
3. Tseng MY, Chen YC, Lin YY, Chu SJ, Tsai SH. Simultaneous bilateral central retinal vein occlusion as the initial presentation of acute myeloid leukemia. *Am J Med Sci.* 2010 Apr;339(4):387-9.
4. Loh MA, Abirami S, Chong MF. Bilateral central retinal vein occlusion in a pregnant lady. *Med J Malaysia.* 2017 Apr;72(2):130-132.
5. Kammoun S, Kilani W, Abid F, Ben Amor S, Feki J. Bilateral simultaneous central retinal vein occlusion revealing Waldenström's macroglobulinemia. *Presse Med.* 2019 Feb;48(2):201-206.
6. Uhr JH, Thau A, Chung C, Zhang XC. Rare Presentation of Bilateral Central Retinal Vein Occlusion and Leukemic Retinopathy in a Young Adult Diagnosed with T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cureus.* 2020 Jan 15;12(1):e6666.
7. Bucciarelli P, Passamonti SM, Gianniello F, Artoni A, Martinelli I. Thrombophilic and cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion. *Eur J Intern Med.* 2017 Oct;44:44-48.

Yavuzer K, Yavuzer B, Meşen A. Postpartum Bilateral Santral Retinal Ven Oklüzyonu ile Başvuran Bir Kronik Lenfositik Lösemi Olgusu.

8. Hernández JL, Sanlés I, Pérez-Montes R, Martínez-Taboada VM, Olmos JM, Salmón Z, Sierra I, Escalante E, Napal JJ. Antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibody profile in patients with retinal vein occlusion. *Thromb Res.* 2020 Jun;190:63-68.
9. Yenerel NM, Küçümen RB. Hamilelik ve Göz. *Turk J Ophthalmol.* 2015;45:213-219.
10. Ozdamar Y, Gurlevik U, Acaroglu G, Teke MY, Zilelioglu O. Combined cilioretinal artery and partial central retinal vein occlusion in the postpartum period. *Retin Cases Brief Rep.* 2010 Spring;4(2):99-101.
11. Schachat AP, Markowitz JA, Guyer DR, Burke PJ, Karp JE, Graham ML. Ophthalmic manifestations of leukemia. *Arch Ophthalmol.* 1989;107:697–700.