

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

Protective Effect of Mitotempo in Streptozotocin-Induced Diabetic Rat Model: Effects on Corpus Cavernosum and Aorta Streptozotocin ile İndüklenen Diyabetli Sıçan Aort ve Korpus Kavernozum Dokularında Mitotempo'nun Endotel Üzerine Muhtemel Koruyucu Etkisi

On the Trade-Off Between Imaging Data and the Indications of Cone-Beam Computed Tomography: A Retrospective Study Görüntüleme Verileri ile Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi Endikasyonları Arasındaki İlişkinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Catechic Tannin Content of Different Tea Samples Farklı Çay Örneklerinin Katesik Tanen İçeriği

Hypocrea Jecorina'dan Elde Edilen B-Galaktosidaz'ın Hidroksiapatit ve Alümina Üzerine İmmobilizasyonu Immobilization Of B-Galactosidase From Hypocrea Jecorina on Hydroxyapatite and Alumina

Zirkonyum Yüzelelere Farklı Yüzey Pürüzlendirme Teknikleri Sonrası Yapıştırılan Seramik Braketlerin Bağlanma Dayanımlarının Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi: In-Vitro Çalışma Shear Bond Strength of Ceramic Brackets Bonded to Zirconium Surfaces After Different Surface Preparation Techniques: An in Vitro Study

Joanna Briggs Enstitüsü (JBE) Randomize Kontrollü Çalışmalar İçin Kalite Değerlendirme Aracı'nın Türkçe'ye Uyarlanması Turkish Adaptation of Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Randomized Controlled Trials

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

A Rare Localization of Intraosseous Hemangioma: Case Report Nadir Bir İntraosseöz Hemanjiom Lokalizasyonu: Olgu Sunumu

DERLEME / REVIEW ARTICLE

Kontrollü İlaç Salımında Son Teknolojiler Recent Technologies in Controlled Release Drug Delivery

Dizinler / Indexing and Abstracting

ULAKBİM TR Dizin

CAB Abstracts

CABI Global Health

CABI Nutrition and Food Sciences

EBSCO CINAHL Ultimate

EBSCO Central & Eastern European Academic Source

ASOS Index



Sahibi / Owner

Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ

İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
Istanbul University, Institute of Graduate Studies in Health Sciences, Istanbul, Turkey

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Responsible Manager

Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ

İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
Istanbul University, Institute of Graduate Studies in Health Sciences, Istanbul, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence Address

İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Bozdoğan Kemerli Cad. No: 4 Vezneciler Hamamı Sk.
Vezneciler, Fatih 34126 İstanbul, Türkiye
Telefon / Phone: +90 (212) 440 00 00 (14131)
Faks / Fax: +90 (212) 414 30 16
E-mail: sabiad@istanbul.edu.tr
<https://dergipark.org.tr/sabiad>
<http://iupress.istanbul.edu.tr/tr/journal/jarhs/home>

Yayıncı / Publisher

İstanbul Üniversitesi Yayınevi / Istanbul University Press
İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü, 34452 Beyazıt,
Fatih / İstanbul, Türkiye
Telefon / Phone: +90 (212) 440 00 00

Kapak fotoğrafı / Cover photo

Resim 1: Cheng WC, He Y, Chang AY, Que L. A microfluidic chip for controlled release of drugs from microcapsules.
Biomicrofluidics 2013;7(6):064102.

Resim 2: Sanjay ST, Dou M, Fu G, Xu F, Li X. Controlled drug delivery using microdevices.
Curr Pharm Biotechnol 2016;17(9):772-87.

Dergide yer alan yazılardan ve aktarılan görüşlerden yazarlar sorumludur.
Authors bear responsibility for the content of their published articles.

Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.
The publication languages of the journal are Turkish and English.

Şubat, Haziran ve Ekim aylarında, yılda üç sayı olarak yayımlanan uluslararası, hakemli, açık erişimli ve bilimsel bir dergidir.
This is a scholarly, international, peer-reviewed and open-access journal published triannually in February, June and October.

DERGİ YAZI KURULU / EDITORIAL MANAGEMENT BOARD

Baş Editör / Editor-in-Chief

Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye - zkarakas@istanbul.edu.tr; zeynepkar@hotmail.com

Baş Editör Yardımcıları / Co-Editors-in-Chief

Prof. Dr. Müge SAYITOĞLU, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - mugeay@istanbul.edu.tr
Doç. Dr. Kivanç BEKTAŞ KAYHAN, İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul, Türkiye - bektaskk@istanbul.edu.tr

Editör Yardımcıları / Associate Editors

Prof. Dr. Merva SOLUK TEKKEŞİN, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - msoluk@istanbul.edu.tr
Doç. Dr. Meryem Sedef ERDAL, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye - serdal@istanbul.edu.tr
Doç. Dr. Kivanç BEKTAŞ KAYHAN, İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul, Türkiye - bektaskk@istanbul.edu.tr

Yönetici Editör / Managing Editor

Doç. Dr. Meryem Sedef ERDAL, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye - serdal@istanbul.edu.tr

Yazı Kurulu Üyeleri / Editorial Management Board Members

Prof. Dr. Müge SAYITOĞLU, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - mugeay@istanbul.edu.tr
Prof. Dr. Volkan ARISAN, İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul, Türkiye - varisan@istanbul.edu.tr
Doç. Dr. Kivanç BEKTAŞ KAYHAN, İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul, Türkiye - bektaskk@istanbul.edu.tr
Doç. Dr. Meryem Sedef ERDAL, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye - serdal@istanbul.edu.tr
Doç. Dr. Ayşe Evrim BAYRAK, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - ebayrak@istanbul.edu.tr

Alan Editörleri / Section Editors

Prof. Dr. Müge SAYITOĞLU, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - mugeay@istanbul.edu.tr
Prof. Dr. Volkan ARISAN, İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul, Türkiye - varisan@istanbul.edu.tr
Prof. Dr. Merva SOLUK TEKKEŞİN, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - msoluk@istanbul.edu.tr
Doç. Dr. Meryem Sedef ERDAL, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye - serdal@istanbul.edu.tr
Doç. Dr. Ayşe Evrim BAYRAK, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - ebayrak@istanbul.edu.tr

Bilimsel Sekreteryası / Scientific Secretariat

Uzm. Dr. Yasin YILMAZ, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - dryasinyilmaz@gmail.com

İstatistik Editörü / Statistics Editor

Doç. Dr. Eray YURTSEVEN, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - eyurt@istanbul.edu.tr

Editöryal İlişkiler Yöneticisi / Editorial Relations Manager

Prof. Dr. Müge SAYITOĞLU, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - mugeay@istanbul.edu.tr

Tanıtım Yöneticisi / Publicity Manager

Doç. Dr. Ayşe Evrim BAYRAK, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - ebayrak@istanbul.edu.tr
Uzm. Dr. Yasin YILMAZ, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - dryasinyilmaz@gmail.com
Sevda MUTLU, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye - smutlu@istanbul.edu.tr
Birgül TAŞTEMİR, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Yayıncılık Birimi Şefi, İstanbul, Türkiye - birgul@istanbul.edu.tr
Pınar SİĞAK, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye - pinarkacan@istanbul.edu.tr

Editöryal Asistanlar / Editorial Assistants

Birgül TAŞTEMİR, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Yayıncılık Birimi Şefi, İstanbul, Türkiye - birgul@istanbul.edu.tr
Araş. Gör. Dr. Safiye ÖZKAN SARILI, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye - sozkan76@istanbul.edu.tr

Dil Editörleri / Language Editors

Elizabeth Mary EARL, İstanbul Üniversitesi, Yabancı Diller Yüksek Okulu, İstanbul, Türkiye - elizabeth.earl@istanbul.edu.tr
Alan James NEWSON, İstanbul Üniversitesi, Yabancı Diller Yüksek Okulu, İstanbul, Türkiye - alan.newson@istanbul.edu.tr

YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD

- Prof. Dr. Alper BARAN, İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Veteriner Fakültesi, İstanbul, Türkiye
Prof. Dr. Mustafa DEMİR, İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye
Prof. Dr. Tamer DEMİRALP, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye
Prof. Dr. Günnur DENİZ, İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
Prof. Dr. Melek Nihal ESİN, İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul, Türkiye
Prof. Dr. Ahmet GÜL, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Türkiye
Prof. Dr. Godoberto GUEVARA-ROJAS, University of Applied Sciences, Viyana, Avusturya
Prof. Dr. Christine HAUSKELLER, Exeter Üniversitesi, Sosyoloji ve Felsefe Bölümü, Exeter, İngiltere
Prof. Dr. Amid İSMAİL, Temple University, School of Dentistry, Philadelphia, ABD
Prof. Dr. Alev Akdoğan KAYMAZ, İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Veteriner Fakültesi, İstanbul, Türkiye
Prof. Dr. Ahmet KIZIR, İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
Prof. Dr. Eitan MİJİRİTSKY, Tel Aviv Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Tel Aviv, İsrail
Prof. Dr. Fuat ODUNCU, Münih Ludwig Maximillian Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Münih, Almanya
Prof. Dr. Vedat ONAR, İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Veteriner Fakültesi, İstanbul, Türkiye
Prof. Dr. Özen Doğan ONUR, İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul, Türkiye
Prof. Dr. Sacide PEHLİVAN, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Türkiye
Prof. Dr. Hans-Martin SASS, Georgetown University, GU The Kennedy Institute of Ethics, Washington, ABD – Bochum Almanya
Prof. Dr. Emine Akalın URUŞAK, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye
Prof. Dr. T. Mesud YELBUZ, King Abdulaziz Cardiac Center, Riyad, S. Arabistan
Prof. Dr. Eray YURTSEVEN, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye
Doç. Dr. Eda Yılmaz ALARÇİN, İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul, Türkiye
Doç. Dr. Fatemah BAHADORİ, Bezmialem Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Onursal Editör / Honorary Editor

Prof. Dr. İlhan İLKİLİCİ, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - ilhan.ilkilic@istanbul.edu.tr

Editörden

İstanbul Üniversitesi süreli yayınlarından biri olan Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi'nin Haziran 2022 sayısı ile karşınızdayız.

Dergimizin bu sayısı altı araştırma makalesi, bir derleme ve bir olgu sunumunu içeren yazıları kapsamaktadır.

Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergimiz 2021 itibarıyla ULAKBİM TR Dizin, bu yıl itibarıyla da sırasıyla EBSCO CINAHL, Ultimate ve EBSCO Central Eastern European Academic Source , CAB Abstracts, CABI Global Health, ve CABI Nutrition and Food Sciences veri tabanlarına kabul edilmiştir.

Hedefimiz SCI-E'a girmek olup kaliteli, özgün yayınlarınızla bu hedefe hergün biraz daha yaklaşmaktayız.

İyi okumalar.

Sevgi ve saygılarımla.

Prof. Dr. Zeynep Karakaş

Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi Editörü

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

Protective Effect of Mitotempo in Streptozotocin-Induced Diabetic Rat Model: Effects on Corpus Cavernosum and Aorta.....82

Streptozotocin ile İndüklenen Diyabetli Sıçan Aort ve Korpus Kavernozum Dokularında Mitotempo'nun Endotel Üzerine Muhtemel Koruyucu Etkisi

Eser Yıldız, Pınar Ayvat, Ayşe Saide Şahin, Mehmet Mesut Pişkin, Burak Cem Soner

On the Trade-Off Between Imaging Data and the Indications of Cone-Beam Computed Tomography: A Retrospective Study.....88

Görüntüleme Verileri ile Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi Endikasyonları Arasındaki İlişkinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Ahmet Faruk Ertürk, Merve Yelken Kendirci

Catechic Tannin Content of Different Tea Samples 93

Farklı Çay Örneklerinin Kateşik Tanen İçeriği

Gülbahar Özge Alim Toraman, Nur Tan

Hypocrea Jecorina'dan Elde Edilen B-Galaktozidaz'ın Hidroksiapatit ve Alümina Üzerine İmmobilizasyonu99

Immobilization of B-Galactosidase From Hypocrea Jecorina on Hydroxyapatite and Alumina

Fulya Aytaç Türkan, Ayşegül Peksel

Zirkonyum Yüzeylere Farklı Yüzey Pürüzlendirme Teknikleri Sonrası Yapıştırılan Seramik Braketlerin Bağlanma Dayanımlarının Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi: İn-Vitro Çalışma 105

Shear Bond Strength of Ceramic Brackets Bonded to Zirconium Surfaces After Different Surface Preparation Techniques: An in Vitro Study

Emine Karşlı, Evren Öztaş

Joanna Briggs Enstitüsü (JBE) Randomize Kontrollü Çalışmalar için Kalite Değerlendirme Aracı'nın Türkçe'ye Uyarlaması112

Turkish Adaptation of Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Randomized Controlled Trials

Gülşah Hür, Hamide Zengin, Özge Karakaya Suzan, Tuğçe Kolukisa, Ayşe Eroğlu, Nursan Çınar

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

A Rare Localization of Intraosseous Hemangioma: Case Report 118

Nadir Bir İntraosseöz Hemanjiom Lokalizasyonu: Olgu Sunumu

Merve Yelken Kendirci, Gürkan Ünsal, İlknur Özcan, Merva Soluk Tekkeşin

DERLEME / REVIEW ARTICLE

Kontrollü İlaç Salımında Son Teknolojiler 122

Recent Technologies in Controlled Release Drug Delivery

Esher Özçelik, Meryem Sedef Erdal, Yıldız Özsoy

PROTECTIVE EFFECT OF MITOTEMPO IN STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETIC RAT MODEL: EFFECTS ON CORPUS CAVERNOSUM AND AORTA

STREPTOZOTOSİN İLE İNDÜKLENEN DİYABETLİ SIÇAN AORT VE KORPUS KAVERNOZUM DOKULARINDA MİTOTEMPO'NUN ENDOTEL ÜZERİNE MUHTEMEL KORUYUCU ETKİSİ

Eser YILDIZ¹ , Pınar AYVAT² , Ayşe Saide ŞAHİN¹ , Mehmet Mesut PİŞKİN³ , Burak Cem SONER⁴ 

¹Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Konya, Türkiye

²Izmir Democracy University, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology, Izmir, Türkiye

³Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Department of Urology, Konya, Türkiye

⁴Izmir Democracy University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Izmir, Türkiye

ORCID ID: E.Y. 0000-0001-9321-1066; P.A. 0000-0002-9941-3109; A.S.Ş. 0000-0001-6432-5822; M.M.P. 0000-0002-0528-6699; B.C.S. 0000-0002-3712-3210

Citation/Atf: Yildiz E, Ayvat P, Sahin AS, Piskin MM, Soner BC. Protective effect of mitotempo in streptozotocin-induced diabetic rat model: Effects on corpus cavernosum and aorta. Journal of Advanced Research in Health Sciences 2022;5(2):82-87. <https://doi.org/10.26650/JARHS2022-1105948>

ABSTRACT

Objective: In this study we aimed to evaluate the effect of mitotempo, a mitochondria-specific antioxidant, on endothelial and erectile dysfunction in a Streptozotocin-induced rat diabetes model.

Material and Methods: Wistar Albino rats weighing 280-320 g were used in the study. Diabetes was induced by intraperitoneal 50 mg/kg single dose streptozotocin injection. Blood glucose levels above 300 mg/dl at the end of 1 week were considered diabetes. Blood glucose was monitored for 4 weeks. The treatment group received mitotempo orally at 0.7 mg/kg/day for 4 weeks. At the end of the 4th week, the aorta and corpus cavernosum contraction and relaxation responses were evaluated in an isolated organ bath after decapitation.

Results: According to our study results, mitotempo 0.7 mg/kg/day for 4 weeks in a diabetes model preserved endothelial relaxation responses in both the thoracic aorta and corpus cavernosum. Phenylephrine contractions calculated according to KCl contraction did not differ between the groups.

Conclusion: Endothelial cells can be identified as one of the first organs to be exposed to circulating substances. The effects of mROS on endothelial dysfunction caused by hyperglycemia is known. In our study, we found that a 0.7 mg/kg/day mitotempo treatment for 4 weeks showed protective effects on STZ-induced diabetic endothelial dysfunction.

Keywords: Mitotempo, Aorta, Corpus Cavernosum, Diabetes

ÖZ

Amaç: Deneysel olarak siçanlarda Streptozotosin ile oluşturulmuş diyabet modelinde bir mitokondri spesifik antioksidan olan Mitotempo'nun endotelial ve erektil disfonksiyona etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Deney için 280-320 g ağırlığında Wistar-Albino soyu siçanlar kullanılmıştır. Diyabet grubuna 50 mg/kg intraperitoneal tek doz streptozotosin uygulanmıştır. 1 hafta sonunda 300 mg/dl kan glikozu seviyesinin üstünde olanlar diyabet kabul edilmiştir. 4 hafta boyunca kan glikozu takip edilmiştir. Bu 4 hafta boyunca tedavi grubuna 0.7 mg/kg/gün oral mitotempo uygulanmıştır. 4. Hafta sonunda dekapite edilen hayvanların aort ve korpus kavernozum dokuları alınarak kasılma ve gevşeme yanıtları izole organ banyosunda değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışma sonuçlarımıza göre diyabet modelinde mitotemponun 0.7 mg/kg/gün dozunda 4 hafta süre ile uygulanması hem torasik aorta hem de korpus kavernozum endotel yanıtlarını korumuştur. KCl kasılmasına göre rölatif olarak değerlendirilen fenilefrin kasılma yanıtları gruplar arasında farklılık göstermemiştir.

Sonuç: Endotel hücreleri, dolaşımdaki maddelere ilk maruz kalan organlardan biri olarak tanımlanabilir. Hipergliseminin neden olduğu endotel disfonksiyonda mROS'un etkisi bilinmektedir. Diyabete bağlı oluşan endotel disfonksiyonun engellenbilmesi hastalığa bağlı mortalite ve morbiditenin önüne geçebilir. Çalışmamızda mitotemponun diyabetik endotelial disfonksiyon üzerine olası etkileri değerlendirilmiş ve sınırlı koruyucu etkileri göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Mitotempo, Aort, Korpus Kavernozum, Diyabet

Corresponding Author/Sorumlu Yazar: Burak Cem SONER E-mail: burakcemsoner@gmail.com

Submitted/Başvuru: 21.04.2022 • Revision Requested/Revizyon Talebi: 25.04.2022 • Last Revision Received/Son Revizyon: 18.05.2022 •

Accepted/Kabul: 20.05.2022 • Published Online/Online Yayın: 22.06.2022



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

INTRODUCTION

Diabetes Mellitus (DM) is a chronic disorder; microvascular and macrovascular complications of DM lead to disorders in various organs. Endothelial dysfunction means structural and/or functional disability in endothelial responses, which is an important factor in cardiovascular disorders (CVD). Endothelial dysfunction has been accepted as the initial step of atherosclerosis. Erectile dysfunction (ED) is an early marker of CVD because the initial and main pathology that underlies erectile dysfunction is also accepted as endothelial dysfunction (1-3). Oxidative stress triggered by hyperglycemia is related to ED (4). Some studies have shown that mitochondrial and nonmitochondrial antioxidant agents can prevent endothelial dysfunction (5). Animal models of diabetes have been accepted as proper models for erectile dysfunction and have been suggested for preclinical studies for further insight into prevention and treatment (6).

Mitochondria-targeted antioxidants are newly developed synthetic vehicles used for oxidative stress related pathologies (7). Previously studied antioxidants have also been adapted to mitochondrial antioxidant delivery systems for this purpose (8).

To create these agents, some additional complex structures are used. For example, 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (Tempo), a piperidine nitroxide derivative, is a protective radical in various animal and cell models such as oxidative stress, aging, and degenerative disorders (9). These effects are often attributed to the antioxidant reactions of cyclic nitroxides. One of the proper mitochondria-specific antioxidants is mitotempo. Antioxidant effects of mitotempo have been shown in various studies such as on age-related arterial endothelial dysfunction and preeclampsia (10, 11).

In this study we aimed to show the endothelial protective effects of mitotempo on STZ-induced animal diabetes model in thoracic aorta (TA) and corpus cavernosum (CC) tissues, both of which have been proven to be the initiation of vascular complications and erectile dysfunction, respectively.

MATERIALS AND METHODS

Our study is approved by the Konya Necmettin Erbakan University Animal Care and Use Committee (application number 2018.034). Male Wistar Albino rats weighting 280-320 g were procured and separated into 3 groups: Control, Diabetes and Diabetes+Mitotempo.

The Control Group did not undergo any treatment procedure. Diabetes was induced by intraperitoneal injection of a single dose of 50 mg/kg of Streptozotocin (STZ) (12). The Diabetes and Diabetes+Mitotempo groups received 50 mg/kg of STZ intraperitoneally. One week after this procedure, blood glucose levels were measured, and values over 300 mg/dl were accepted as diabetes. While the Control and Diabetes groups received distilled water, the Diabetes + Mitotempo group received 0.7 mg/kg/day mitotempo via oral gavage for 4 weeks. Weekly blood glucose values were measured for all groups. After 4 weeks, the animals were decapitated. TA and CC tissues were isolated for the organ bath experiment.

Isolated Organ Bath Experiment Protocol:

After sacrifice, TA and CC tissues were removed. Tissues were enclosed in +4°C Krebs-Henseleit Solution (KHS). The excised TA was cleared from connective tissues without causing endothelial damage, and ring-shaped preparations 2-3 mm wide were prepared. Silk threads were applied to both ends of the preparations. Using these silk threads, one end was suspended on fixed metal; the other end was suspended on the isometric transducer. The preparations were hung in the organ bath that contained 37°C KHS and was gasified with a 95% O₂+5% CO₂ mixture. The excised CC tissue also underwent the same procedures. Both tissues (TA and CC) were rested at 37°C and under 1 g tension by changing the Krebs solution every 15 minutes per hour. Isometric tensions were recorded with an amplifier system (MP30 Biopac systems Inc., Santa Barbara, CA, USA) on a computer using the Biopac program.

After a 30 minute-resting period, tissues were contracted with 80 mM KCl. After the contraction responses reached a plateau, the bath was refilled with 10 ml KHS and the tissues were allowed to rest for 30 minutes (KHS was changed every 15 min). After this 30 minute-resting period, 10⁻⁶ M phenylephrine (PE) submaximal contraction responses were examined. When the contraction responses reached the plateau phase, Acetylcholine (Ach) was added cumulatively to the organ bath (log molar, 10⁻⁹ to 10⁻⁵ M) and endothelial relaxation responses were evaluated.

Chemicals Used: Acetylcholine HCl, (Product Number A6625); Phenylephrine HCl (Product Number P6126); Mitotempo (Product Number SML0737) and Streptozotocin (Product Number S0130) obtained from Sigma Aldrich, (St. Louis, MO, U.S.)

Krebs Henseleit solution (mM):

NaCl 119, KCl 4.6 CaCl₂ 1.5 MgCl 1.2, NaHCO₃ 15, NaH₂PO₄ 1.2, glucose 5.5 pH: 7.4 and 80 mM KCl solution (mM): NaCl 43.6, KCl 80, CaCl₂ 1.5, MgCl 1.2, NaHCO₃ 15, NaH₂PO₄ 1.2, glucose 5.5 pH: 7.4 had the following composition. All chemicals for Krebs solution were obtained from Merck KGaA (Darmstadt, Germany).

Data Analysis:

Contraction responses after the PE application were calculated as a percentage of KCl responses. As for relaxant agent responses, the submaximal response with PE application was taken as 100% and Ach responses were calculated as a percentage of this value. A comparison of data suitable for normal distribution was made using the independent t-test (Unpaired Student's t-test), while the comparison of data not compatible with normal distribution was made using the Mann-Whitney U test. The data with a p-value of less than 0.05 were considered statistically significant. At the end of the study, all group responses were compared. P-values of 0.05 were considered significant.

RESULTS

In our results, PE contraction responses showed no statistical significance between Control, Diabetes, and Diabetes+Mitotempo groups both for TA and CC tissue in contraction responses with PE. Comparison of Ach-induced relaxation responses showed a statistically significant difference between diabetes and Diabetes+Mitotempo groups. Ach relaxation responses of the Diabetes+Mitotempo group were higher than the Diabetes Group, which showed that mitotempo had a protective effect against endothelial dysfunction and ED that are caused by diabetes.

Blood Glucose Levels: Blood glucose levels of experimental animals were measured at 1-week intervals after STZ administration and values above 300 mg/dl were accepted as diabetes (13). Average weekly blood glucose values are given in Figure 1. Although blood glucose levels of treated diabetic rats seem to be slightly lower than the Diabetes Group, no statistical differences was observed.

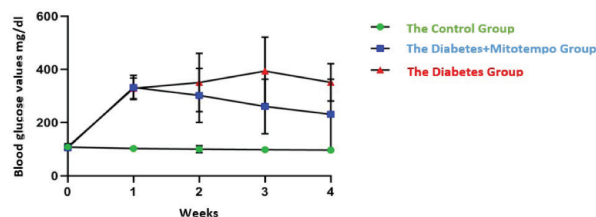


Figure 1: Blood glucose values measured weekly

Contraction Responses of Aorta Tissue with Phenylephrine: In our test protocol, 10^{-6} M PE contraction responses were evaluated as a percentage of 80 mM KCl contraction. The contraction response obtained from the Control Group (n=6) was determined to be $149.93 \pm 29.86\%$. In the Diabetes Group (n=6), PE responses were obtained as $118.13 \pm 19.13\%$, whereas in the Diabetes+Mitotempo Group (n=6), these results were observed as $126.75 \pm 5.46\%$. In the comparison of 10^{-6} M PE contraction responses between groups, no significant difference was observed between the groups ($p > 0.05$) (Figure 2).

Relaxation Responses of Aorta Tissue with Acetylcholine after Phenylephrine Contraction: During the test protocol, 10^{-9} M- 10^{-5} M cumulative effect of Ach was evaluated after 10^{-6} M PE responses reached the plateau phase. Ach maximum relaxation responses were $69.9 \pm 29.9\%$ in the Control Group, $34.49 \pm 4.04\%$ in the Diabetes Group and $54.76 \pm 36.88\%$ in the Diabetes+Mitotempo Group. Maximum relaxation responses obtained with Ach were evaluated as a percentage of 10^{-6} M PE response; a statistically significant difference was observed between the Diabetes Group when compared with the Control and Diabetes+Mitotempo Groups ($p < 0.05$) (Figure 3).

Contraction Responses of Corpus Cavernosum Tissue with Phenylephrine: In our experiment protocol, 10^{-6} M PE contraction responses were evaluated as a percent over basal contraction responses with 80 mM KCl contraction.

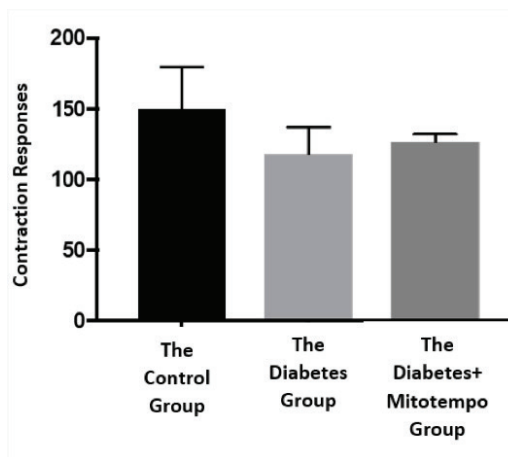


Figure 2: Aortic PE contraction responses of the Control Group, the Diabetes Group, and Diabetes+Mitotempo Group. Contraction responses after the PE application were calculated as a percentage of KCl responses.

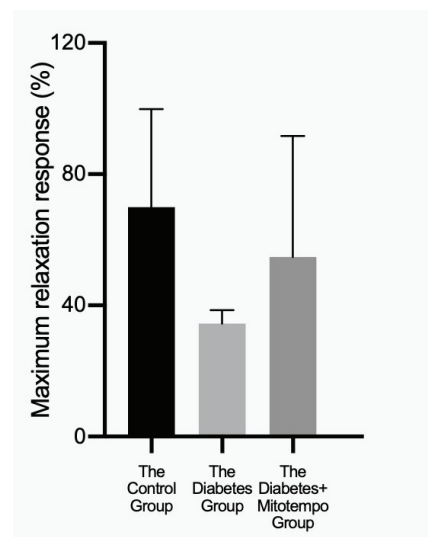


Figure 3: Maximum relaxation response of Aorta to acetylcholine. Ach responses were calculated as a percentage of the sub-maximal dose PE application (10^{-6} M). * $p < 0.05$

Contraction responses of the Control Group (n=6) were determined to be $101.83 \pm 5.52\%$. In the Diabetes Group (n=6), PE responses were obtained as $93.15 \pm 4.34\%$, while in the Diabetes+Mitotempo Group (n=6), these results were observed as $92.34 \pm 4.78\%$. No significant difference was observed between the groups ($p > 0.05$) (Figure 4).

Relaxation Responses of Corpus Cavernosum with Acetylcholine after Phenylephrine Contraction: Cumulative 10^{-9} M to 10^{-5} M Ach effect in the contraction response that reached the plateau phase after 10^{-6} M PE application was evaluated. Ach maximum relaxation responses were $78.74 \pm 12.18\%$ in the Control Group, $32.47 \pm 15.85\%$ in the Diabetes Group and $63.16 \pm 24.78\%$ in the Diabetes+Mitotempo Group. When the maximum relaxation responses obtained with Ach were evaluated as a percentage

of 10^{-6} M PE response, a significant difference was observed in the Diabetes Group versus Control and Diabetes+Mitotempo Group ($p < 0.05$) (Figure 5).

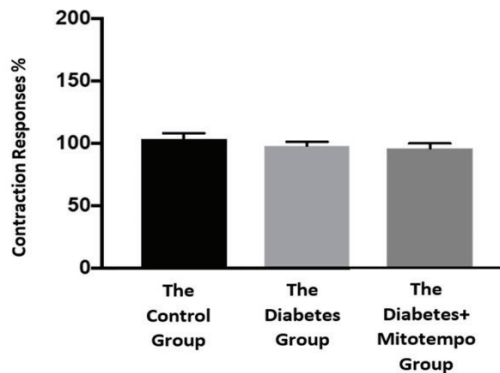


Figure 4: PE contraction responses of corpus cavernosum tissue. Contraction responses after the PE application were calculated as a percentage of KCl responses.

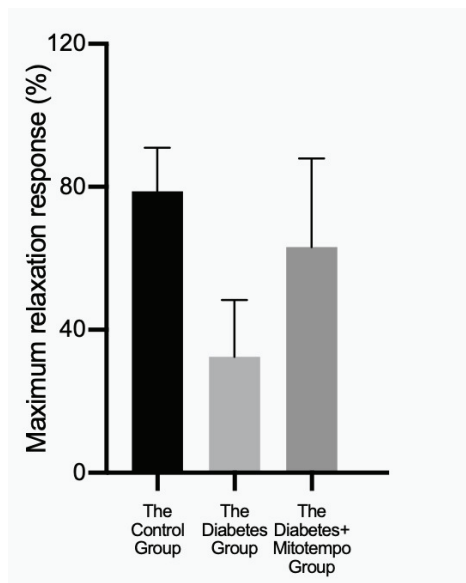


Figure 5: Maximum relaxation response of corpus cavernosum to acetylcholine. Ach responses were calculated as a percentage of the submaximal dose PE application (10^{-6} M). * $p < 0.05$

DISCUSSION

Endothelial dysfunction and ED treatment have been investigated for years. Pharmaceutical products aim to reduce/regress ED-related symptoms. Antioxidant treatments have been tried in many disease models for many years. Antioxidants seem to have protective effects on endothelial damage in animal model of diabetes both for CC and vascular endothelium (5). On the other hand, in clinical research, the protective efficacy of any antioxidants is yet to be proven. One of the reasons for this ineffectiveness of antioxidants in treatment is the fact that the antioxidants applied cannot affect the inner cell, such as mi-

tochondria organelle, and therefore cannot have a protective effect on pathological oxidative damage (14-16). Researchers have been showing interest in mitochondrial pharmacology and research on the subject is increasing every day.

Many diseases, such as atherosclerosis, DM, coronary artery diseases, hypertension, and hypercholesterolemia cause ED. The development of ED in these diseases has been associated with mitochondrial dysfunction. Today, mROS is held responsible for ED caused by diabetes (14).

The antihypertensive effect of mitotempo has been studied in the hypertension mouse model. In this study, it is shown that Angiotensin II (ATII) increases endothelial mitochondrial superoxide production, and mitotempo therapy reverses this effect. The results of the study showed that mitotempo therapy was effective in the early and late periods of the treatment of hypertension induced by AT II and deoxycorticosterone acetate (DOCA)-salt (17). There are many studies targeting the formation of mitochondrial superoxide in the treatment of hypertension (18). These studies suggest that if hypertension occurs after the formation of mitochondrial superoxide, mitotempo therapy can reverse or improve this endothelial cell stress. In studies conducted, it was stated that this antihypertensive effect was dose-dependent (17).

Although atherosclerosis is frequently seen after hyperlipidemia, diabetes is also known as a risk factor for atherosclerosis. In a study with APO E knockout mice known to be suitable for the atherosclerosis model, mitotempo has been shown to prevent endothelial cell activation and monocyte migration into the aorta. The event described here as "endothelial cell activation" is indicated as an initiator of atherosclerosis/ED. Types of mitochondrial reactive oxygen are thought to activate this cascade. Mitotempo, on the other hand, appears to prevent atherosclerosis by acting in this "initial" stage (19).

McCarthy et al. studied the effects of mitotempo on preeclampsia. Preeclampsia causes vascular dysfunction through mitochondrial functions, as in DM. In this study, pretreatment with mitotempo, which is a mitochondria-targeted antioxidant, prevented cell death caused by $200 \mu\text{M H}_2\text{O}_2$ and showed successful results in the preeclampsia model (11).

In our study, the effects of mitotempo treatment on endothelial dysfunctions of the aorta and corpus cavernosum in the diabetes model created by STZ in Wistar rats were evaluated. Our results have shown the limited protective effect of 0.7 mg/kg mitotempo treatment over a period of 4 weeks in Wistar rats in hyperglycemia-related endothelial dysfunction. This protective effect of mitotempo cannot be correlated with blood glucose levels because, like previous studies, our study also showed no significant effect of mitotempo on blood glucose levels in diabetic animal models (20, 21). It is known that many mitochondrial and non-mitochondrial oxidant systems have effects on endothelium. Our study, for the first time, evaluated the effects of the mitochondrial antioxidant system on corpus cavernosum with mitotempo treatment in rat diabetes model.

In our study we have evaluated the effects of only a 0.7 mg/kg/day mitotempo treatment. This can be considered a limitation of our study, since the effects of a higher dose have not been demonstrated. In our dose selection we extrapolated the dosage of previous studies. Previously, Dikalova et al. has shown the endothelial protective effect of mitotempo in angiotensin II and DOCA-salt induced hypertensive mice model. In this study, mitotempo was administered at 0.7 mg/kg/day for seven days (17). Ni et al. also studied the protective effects of mitotempo on STZ-induced cardiomyopathy in a diabetic mice model with a dose of 0.7 mg/kg/day for 30 days. Their results showed that mitochondrial ROS inhibition improved myocardial function in a mice diabetes model (20). Higher doses of mitotempo have also been studied. In a coronary endothelial dysfunction model, 1 mg/kg/day for 4 weeks has been studied in a diabetes model. In this study, the protective effects of mitotempo have been shown in coronary endothelial dysfunction.

In conclusion, endothelial cells can be defined as one of the organs first exposed to circulating substances. The effect of mROS is known in endothelial dysfunction induced by hyperglycemia. As stated, endothelial dysfunction is the initiation of both vascular diseases and ED. In our study, we obtained beneficial results on diabetes-induced ED by using the mitochondrial antioxidant mitotempo. This effect of mitotempo may be due to the reduction of mROS production. Further studies should be conducted to fully clarify the mechanism and the maximum effective dose selection for the protective effect of mitotempo on ED and endothelium.

Ethics Committee Approval: This study is approved by Konya Necmettin Erbakan University Animal Care and Use Committee. (Date: 19.10.2018, No: 2018-034.)

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study-E.Y., B.C.S., M.M.P., A.S.Ş.; Data Acquisition- E.Y., B.C.S., A.S.Ş.; Data Analysis/Interpretation- E.Y., B.C.S., A.S.Ş., M.M.P., P.A.; Drafting Manuscript- E.Y., B.C.S., P.A.; Critical Revision of Manuscript- B.C.S., P.A., M.M.P.; Approval and Accountability- E.Y., B.C.S., P.A., M.M.P., A.S.Ş.; Material and Technical Support- E.Y., B.C.S., M.M.P., A.S.Ş.; Supervision- E.Y., B.C.S., M.M.P., A.S.Ş.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih: 19.07.2019, No: 2019.204. IRB1.027).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- E.Y., B.C.S., M.M.P., A.S.Ş.; Veri Toplama- E.Y., B.C.S., A.S.Ş.; Veri Analizi/Yorumlama- E.Y., B.C.S.,

A.S.Ş., M.M.P., P.A.; Yazı Taslağı- E.Y., B.C.S., P.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- B.C.S., P.A., M.M.P.; Son Onay ve Sorumluluk- E.Y., B.C.S., P.A., M.M.P., A.S.Ş.; Malzeme ve Teknik Destek- E.Y., B.C.S., M.M.P., A.S.Ş.; Süpervizyon- E.Y., B.C.S., M.M.P., A.S.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

REFERENCES

1. Goldstein I, Young JM, Fischer J, Bangerter K, Segerson T, Taylor T, Vardenafil Diabetes Study Group et al. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: A multicenter double-blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care* 2003;26(3):777-83.
2. Palumbo PJ. Metabolic risk factors, endothelial dysfunction, and erectile dysfunction in men with diabetes. *Am J Med Sci* 2007;334(6):466-80.
3. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Terentes-Printzios D, Stefanadis C. The Triad: Erectile Dysfunction - Endothelial Dysfunction - Cardiovascular Disease. *Curr Pharm Des* 2008;14(35):3700-14.
4. Azadzi KM, Schulman RN, Aviram M, Siroky MB. Oxidative stress in arteriogenic erectile dysfunction: Prophylactic role of antioxidants. *J Urol* 2005;174(1):386-93.
5. Soner BC, Murat N, Demir O, Guven H, Esen A, Gidener S. Evaluation of vascular smooth muscle and corpus cavernosum on hypercholesterolemia. Is resveratrol promising on erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2010;22(4):227-33.
6. Gur S, Peak T, Kadowitz P, Sikka S, Hellstrom W. Review of erectile dysfunction in diabetic animal models. *Curr Diabetes Rev* 2014;10(1):61-73.
7. Reiter RJ, Rosales-Corral S, Tan DX, Jou MJ, Galano A, Xu B. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell Mol Life Sci* 2017;74:3863-81.
8. Cheng Y, Liu D zhou, Zhang C xiong, Cui H, Liu M, Zhang B le, et al. Mitochondria-targeted antioxidant delivery for precise treatment of myocardial ischemia-reperfusion injury through a multistage continuous targeted strategy. *Nanomedicine* 2019;16:236-49.
9. Czepas J, Koceva-Chyla A, Gwoździński K, Józwiak Z. Different effectiveness of piperidine nitroxides against oxidative stress induced by doxorubicin and hydrogen peroxide. *Cell Biol Toxicol* 2008;24(1):101-12.
10. Gioscia-Ryan RA, LaRocca TJ, Sindler AL, Zigler MC, Murphy MP, Seals DR. Mitochondria-targeted antioxidant (MitoQ) ameliorates age-related arterial endothelial dysfunction in mice. *J Physiol* 2014; 592(12):2549-61.
11. McCarthy C, Kenny LC. Therapeutically targeting mitochondrial redox signalling alleviates endothelial dysfunction in preeclampsia. *Sci Rep* 2016;6 :1-11.
12. Furman BL. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Curr Protoc* 2021;1(4):e78.
13. Furman BL. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Curr Protoc Pharmacol* 2015;70:1-21.
14. Wang Q, Zhang M, Torres G, Wu S, Ouyang C, Xie Z, et al. Metformin suppresses diabetes-accelerated atherosclerosis via the inhibition of Drp1-mediated mitochondrial fission. *Diabetes* 2017;66(1):193-

- 205.
15. Laight DW, Carrier MJ, Anggård EE. Antioxidants, diabetes and endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res* 2000;47(3):457-64.
 16. Sivitz WI, Yorek MA. Mitochondrial Dysfunction in Diabetes: From Molecular Mechanisms to Functional Significance and Therapeutic Opportunities. *Antiox Redox Signal* 2010;12(4):537-77.
 17. Dikalova AE, Bikineyeva AT, Budzyn K, Nazarewicz RR, Lewis W, Harrison DG, et al. Therapeutic Targeting of Mitochondrial Superoxide in Hypertension. *Circ Res* 2010;107(1):106-16.
 18. Dikalov SI, Dikalova AE. Contribution of mitochondrial oxidative stress to hypertension. *Physiol Behav* 2016;176(1):100-6.
 19. Li X, Fang P, Li Y, Kuo Y-M, Andrews AJ, Nanayakkara G, et al. Mitochondrial Reactive Oxygen Species Mediate Lysophosphatidylcholine-induced Endothelial Cell Activation. *Physiol Behav* 2016;36(6):1090-100.
 20. Ni R, Cao T, Xiong S, Ma J, Fan GC, Laceyfield JC, Lu Y, et al. Therapeutic inhibition of mitochondrial reactive oxygen species with mito-TEMPO reduces diabetic cardiomyopathy. *Free Radic Biol Med* 2016;90:12-23.
 21. Xing H, Zhang Z, Shi G, He Y, Song Y, Liu Y, Harrington EO, Sellke FW, et al. Chronic Inhibition of mROS Protects Against Coronary Endothelial Dysfunction in Mice with Diabetes. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:643810.

ON THE TRADE-OFF BETWEEN IMAGING DATA AND THE INDICATIONS OF CONE-BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY: A RETROSPECTIVE STUDY

GÖRÜNTÜLEME VERİLERİ İLE KONİK IŞINLI BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ ENDİKASYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Ahmet Faruk ERTÜRK¹, Merve YELKEN KENDİRCİ², İlknur ÖZCAN¹

¹Biruni University, Faculty of Dentistry, Department of Dentomaxillofacial Radiology, Istanbul, Türkiye

²Istanbul University, Faculty of Dentistry, Department of Dentomaxillofacial Radiology, Istanbul, Türkiye

ORCID ID: A.F.E. 0000-0002-4404-1547; M.Y.K. 0000-0001-7894-3752; I.O. 0000-0001-9006-5630

Citation/Atf: Erturk AF, Yelken Kendirci M, Ozcan I. On the trade-off between imaging data and the indications of cone-beam computed tomography: A retrospective study. Journal of Advanced Research in Health Sciences 2022;5(2):88-92. <https://doi.org/10.26650/JARHS2022-1092960>

ABSTRACT

Objective: The European Academy of Dentomaxillofacial Radiology (EADMFR) implemented the Safety and Efficacy of a New and Emerging Dental X-ray Modality (SEDEXCT) Project in 2009 to determine the basic principles of cone-beam computed tomography (CBCT) use and established detailed criteria for specializations. One of these principles states that the correct selection of the field of view (FOV) is critical to lowering the effective radiation dose. This study aims to retrospectively analyze CBCT indications and FOV selections as determined by the clinicians in different departments.

Materials and Methods: A total of 8,955 patients' CBCT data acquired between 2015-2019 were retrospectively scanned. Data were collected and evaluated according to criteria such as FOV, acquisition indications, age, and gender. The chi-square test was used to study the differences between groups with regard to the evaluations among categorical variables.

Results: A statistically significant difference was found when comparing FOV values with CBCT indications ($p = 0.000$). Images with the highest FOV value of 240 mm x 165 mm were taken primarily for orthognathic surgery planning. The smallest FOV value of 50 mm x 50 mm was seen to be preferred for apical pathologies and odontogenic cysts.

Conclusion: Following the guidelines in the literature, the highest FOV is observed to have been used for cases that cover a larger area, such as is required in orthognathic surgery, while the smallest FOV is observed to be frequently used for endodontic cases performed to evaluate small structures such as root canal morphology and apical pathologies.

Keywords: cone-beam computed tomography, radiation, radiobiology, field of view

Öz

Amaç: Avrupa Dental ve Maksillofasiyal Radyoloji Akademisi, konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KİBT) kullanımının temel ilkelerini belirlemek için 2009 yılında SEDENTEXCT projesini uygulamış ve uzmanlıklar için ayrıntılı temel kriterler oluşturmuştur. Bu ilkelerden biri, görüntüleme alanının doğru boyutlandırılmasının radyasyon dozu için kritik olduğunu belirtir. Bu çalışma, KİBT verilerini geriye dönük olarak analiz etmeyi ve farklı bölümlerdeki klinisyenler için belirlenen KİBT endikasyonlarını ve görüntülenen bölgenin büyüklüğünü (FOV) araştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Toplam 8955 hastanın 2015-2019 yılları arasında elde edilen KİBT verileri geriye dönük olarak taranmıştır. Veriler, FOV, endikasyon, yaş ve cinsiyet gibi kriterlere göre değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki değerlendirilmelerde gruplar arasındaki farkı araştırmak için ki-kare testi kullanılmıştır.

Bulgular: FOV değerleri ile istek nedenleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,000$). En yüksek FOV değeri 240 mm x 165 mm olan görüntüler çoğunlukla ortognatik cerrahi öncesi planlama için alınmıştır. Küçük alanlardaki apikal patolojiler ve odontojenik kistler için 50 mm x 50 mm olan en küçük FOV değerinin tercih edildiği görülmüştür.

Sonuç: Literatürdeki kılavuzlar izlenerek, ortognatik cerrahide gerektiği gibi daha geniş alanı kapsayan vakalarda en yüksek FOV'un kullanıldığı, en küçük FOV'un ise kök kanal morfolojisi ve apikal patolojilerin incelenmesi gibi endodontik nedenlerle sıklıkla kullanıldığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Konik Işınli Bilgisayarlı Tomografi, Radyasyon, Radyobioloji, FOV

Corresponding Author/Sorumlu Yazar: Ahmet Faruk ERTÜRK E-mail: afebty@gmail.com, aerturk@biruni.edu.tr

Submitted/Başvuru: 24.03.2022 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 09.05.2022 • **Last Revision Received/Son Revizyon:** 01.06.2022 • **Accepted/Kabul:** 01.06.2022 • **Published Online/Online Yayın:** 30.06.2022



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

INTRODUCTION

The first definition and introduction of cone-beam computed tomography (CBCT) were made 20 years ago by an Italian group from Verona (1). Imaging methods such as CBCT and panoramic radiography play an essential role in diagnosis and treatment planning in dentistry (2). Conventional radiographic techniques such as panoramic and periapical radiography have been widely used for many years (2). Disadvantages such as superposition, two-dimensional imaging, and image distortion have led to the search for different imaging techniques (2). The radiation protection guidelines suggest that the potential benefits of an imaging method should outweigh the risks (3). Therefore, CBCTs should only be used when conventional methods are unable to identify any lesion. Therefore, evaluating the imaging indications precisely is crucial.

CBCT has become widely available and easily accessible to many users in universities, dental hospitals, and dental clinics (1). CBCT consists of both an x-ray source and a detector rotating with this source (4). When using CBCT, the image area needs to be accurately determined in order to avoid excessive radiation doses. The field of view (FOV) corresponds to the size of the scanned area that will be visualized. Commercially available devices have different FOV sizes (4). The smallest FOV should be preferred in cases where a small area is to be examined in detail with thin slices at high resolution. If a large area is to be evaluated in the craniomaxillofacial region, selecting a high FOV would be appropriate.

CBCT images provide information for diagnosis, treatment planning, and follow-up (1). Orthodontists and surgeons use CBCT for facial asymmetry, complex dentoskeletal relationships, and facial aesthetic evaluations in planning orthognathic operations (1, 5-7). Endodontists use CBCT to evaluate dentoalveolar trauma, root fractures, and root canal morphology (1, 3, 4, 8). Although the number of studies is limited with regard to periodontology, CBCT is beneficial for evaluating furcation defects and buccal-lingual bone defects (1, 5-7). In implantology, CBCT provides cross-sectional images in various planes that allow for height, width, and angulation to be assessed. Moreover, the exact positions can be determined for anatomical landmarks such as the mandibular canal, mental foramen, and maxillary sinus floor (3, 4, 8). Maxillofacial surgeons use CBCT for many indications, such as detecting dentoalveolar-maxillofacial pathologies, maxillofacial fractures, sialolithiasis, evaluation of the bony components of TMJ, and anatomical landmarks that are in close proximity to the surgical area, such as the mandibular canal. Proper use of CBCT is the joint responsibility of the clinician and radiologist (6).

The European Academy of Dentomaxillofacial Radiology (EADMFR) implemented the Safety and Efficacy of a New and Emerging Dental X-ray Modality (SEDEXCT) Project in 2009 to determine the basic principles of CBCT use and to establish detailed criteria for specializations. One of these principles states proper FOV selection to be critical for lowering the effective radiation dose (4, 9). This study aims to retrospectively analyze

CBCT indications and FOV selections that the clinicians in different departments had determined.

MATERIALS and METHODS

CBCT images obtained with the Scanora 3Dx brand CBCT device (Scanora® 3Dx, Soredex, Tuusula, Finland) were evaluated at the Istanbul University Faculty of Dentistry, Department of Dentomaxillofacial Radiology. The minimum FOV size of the device is 50 mm x 50 mm (height x radius), and the maximum FOV size is 180 mm x 165 mm. However, the maximum FOV can be as large as 240 mm x 165 mm by using stitching. Therefore, our study determined the maximum FOV as 240 mm x 165 mm. Voxel size varies between 0.1-0.5 mm³, and cross-section thickness also varies between 0.1-0.3 mm with respect to the selected FOV. The imaging parameters of the device are 60-90 kVp and 4-10 mA.

A total of 8,955 patients' CBCT data acquired between 2015-2019 were retrospectively scanned. Data were collected and evaluated according to criteria such as FOV, acquisition indications, age, and gender.

IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics (v28.0) was used for the statistical analysis in our study. We considered a value of 0.05 as the degree of significance. The chi-square test was used to study inter-group differences among categorical variables in the evaluations. Frequency distributions were determined for the categorical variables.

RESULTS

The mean ages for males and females were 36.92 and 38.12, respectively. The oral and maxillofacial surgery department was determined to have referred the majority of the patients who'd been indicated for a CBCT scan. Restorative dentistry was also determined as the department that made the fewest of these referrals. The most requested FOV was observed for all departments to be the 50 mm x 100 mm FOV ($p = 0.000$; Table I). A statistically significant difference was found when comparing the FOV values with the indications ($p = 0.000$). Images with the highest FOV value of 240 mm x 165 mm were acquired primarily for orthognathic surgery planning, while the smallest FOV value of 50 mm x 50 mm was seen to be preferred for apical pathologies and odontogenic cysts (Table II). A statistically significant difference was also seen when comparing the indications with departments' CBCT referrals ($p = 0.000$). The Oral and Maxillofacial Surgery, Dentomaxillofacial Radiology, Endodontics, Periodontology, and Restorative Dentistry Departments were detected to have mostly requested CBCT scans due to apical lesions and odontogenic and non-odontogenic cysts and tumors. We observed the Orthodontics Department to have primarily requested CBCT scans due to jaw deformities and the Prosthodontics Department to have primarily requested CBCT scans due to dental implant evaluations (Table III).

Table I: Comparison of FOV values of departments requesting tomography

Department	50	50	80	80	140	180	240	p
	mm x 50 mm	mm x 100 mm	mm x 100 mm	mm x 165 mm	mm x 165 mm	mm x165 mm	mm x 165 mm	
	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	
Oral and Maxillofacial Surgery	83	642	390	481	575	27	24	0,000*
Dentomaxillofacial Radiology	81	241	137	167	262	22	19	
Endodontics	86	53	13	4	5	1	0	
Orthodontics	3	4	4	1	2	0	19	
Periodontology	8	40	8	6	5	0	0	
Prosthodontics	4	14	5	8	9	0	0	
Restorative Dentistry	2	1	1	0	0	0	0	

*Pearson Chi-Square

DISCUSSION

CBCT is an imaging technique that guides dentists, especially radiologists and surgeons, with regard to many pathologies by providing a three-dimensional evaluation. Avoiding unindicated scans is essential due to the higher radiation dose compared to conventional imaging techniques. Limiting the FOV as much as possible is the most basic method for reducing the dose (7). Dentomaxillofacial radiologists should determine the appropriate FOV size after performing an examination. In addition, CBCT should not be performed in cases where ultrasonography and magnetic resonance imaging would be sufficient for the radiological examination (5).

In this study, we evaluated the complete database of CBCT images that we had supervised during the referral stage in our university. Some countries have not legally approved the operation of CBCT devices without the supervision of a dentomaxillofacial radiologist (10). In a 2012 survey conducted in 29 CBCT clinics in Norway, CBCT was mainly indicated for implant planning and impacted teeth (11). However, our study determined that CBCT had mostly been indicated for apical pathologies and odontogenic/non-odontogenic cysts.

Various FOV ranges have been used in oral and maxillofacial surgeries to determine the localization of third molars (12-14). In this study, pathologies such as cysts and tumors were the most common referrals from oral and maxillofacial surgery. Many FOV values were taken, with 50 mm x 100 mm, 80 mm x 160 mm, and 140 mm x 160 mm being the most common. Studies have reported endodontists to require CBCTs at the smallest FOV values to examine root resorption and canal morphology (1).

Hajem et al. study on 617 patients in Sweden reported orthodontists to request CBCT scans more than surgeons and CBCT to

Table II: Comparison of FOV values with indications

Indications	50	50	80	80	140	180	240	p
	mm x 50 mm	mm x 100 mm	mm x 100 mm	mm x 165 mm	mm x 165 mm	mm x 165 mm	mm x 165 mm	
	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	
Anatomical / Neural Relationship	9	40	15	133	3	0	0	0,000*
Apical Resections	5	4	2	0	1	0	0	
Asymmetry	0	0	0	1	10	0	0	
Calcifications	1	0	1	1	0	0	0	
Cleft Palate	0	6	29	4	43	8	2	
Condyle Fracture	0	1	0	3	15	0	2	
Control for Surgery	4	30	20	18	50	3	4	
Cyst,Tumour and Other Pathologies	99	414	195	214	131	5	1	
Dental Anomaly	0	0	0	0	10	1	2	
Dental Implant	0	6	0	1	4	0	0	
Dental Resorption	7	3	1	0	0	0	0	
Dental Eruption Guidance	0	4	2	0	0	0	0	
Endodontic Reasons	3	2	2	0	0	0	0	
Expansion	1	2	3	2	1	0	0	
Other Bone Evaluation Purposes (Osteomyelitis, Odontoma etc.)	11	55	19	36	69	1	3	
For Orthognathic Surgery	1	0	1	0	67	4	22	
Graft Evaluation	0	6	7	2	4	0	0	
Hyperplastic Condyle	0	1	0	0	3	1	1	
Impacted Teeth	20	155	94	90	36	9	3	
Infection	1	10	3	8	5	1	0	
Maxillofacial Anomaly	0	1	1	1	1	0	0	
MRONJ	0	6	3	10	116	2	0	
Orthodontic Reasons	0	2	0	0	6	0	1	
Other Reasons	53	128	62	78	140	10	8	
Pain	19	58	27	24	28	1	1	
Resorption	1	4	1	3	4	0	0	
Salivary Gland Diseases	0	3	2	4	1	0	0	
Sinus Pathologies	2	26	60	4	11	1	0	
Supernumerary Tooth	12	39	7	1	5	1	0	
Facial swelling-Abscess	20	23	22	13	23	2	1	
Syndromes	0	1	1	0	7	2	6	
TMJ Diseases	0	2	4	4	49	1	3	
Trauma	20	20	8	17	43	8	4	

*Pearson Chi-Square

Table III: Comparison of requesting departments with indications

Indications	Oral and Maxillofacial Surgery	Dentomaxillofacial Radiology	Endodontics	Orthodontics	Periodontology	Prosthodontics	Restorative Dentistry	p*
Pain	176	66	49	0	18	4	2	
Dental Implant	433	92	7	2	21	38	0	
Maxillofacial Anomaly	6	6	0	0	1	0	1	
Other Reasons	606	330	64	18	25	17	1	
Expansion	23	15	1	0	1	1	1	
Endodontic Reasons	3	7	5	1	0	0	1	
Infection	47	8	10	0	1	1	0	
Impacted Teeth	512	289	9	16	6	10	2	
Graft Evaluation	28	5	0	1	1	0	0	
Hyperplastic Condyle	17	10	0	0	0	0	0	
Apical Resections	19	6	3	0	3	0	0	
Cyst,Tumour and Other Pathologies	1563	925	103	1	28	20	3	
Condyle Fracture	26	15	0	0	0	2	0	
Calcifications	7	12	1	0	0	1	0	
Control for Surgery	181	44	2	1	8	3	0	
Orthodontic Reasons	7	7	0	0	0	0	0	
For Orthognathic Surgery	95	24	0	27	0	0	0	0,000
Other Bone Evaluation Purposes (Osteomyelitis, Odontoma etc.)	212	162	1	0	14	4	1	
Resorption	13	6	1	0	0	1	0	
Syndromes	8	16	0	2	0	0	0	
Anatomical / Neural Relationship	253	50	11	1	3	3	0	
Asymmetry	15	17	1	0	0	1	0	
Sinus Pathologies	176	74	10	0	5	5	1	
Supernumerary Tooth	73	16	1	0	0	1	0	
Dental Eruption Guidance	4	3	0	1	0	0	0	
Facial Swelling-Abscess	139	77	55	0	2	2	1	
TMJ Diseases	80	55	1	1	1	3	0	
Trauma	167	118	39	0	2	5	0	
Salivary Gland Diseases	16	12	0	0	0	0	0	
Cleft Palate	30	112	0	12	0	0	0	
MRONJ	177	46	0	0	2	0	0	
Dental Anomaly	20	9	2	1	0	0	1	
Dental Resorption	1	8	11	0	0	1	0	

*Pearson Chi-Square

have been obtained most frequently with the indications of impacted canines and tooth resorption (10). Unlike the literature, our study has found orthodontists to most frequently request CBCT scans for orthognathic pre-surgery planning.

Due to involving ionizing radiation, CBCT scans necessitate that careless use be avoided and should only be used if the benefits outweigh the risks. FOV values should be suitable for the size of the region being investigated. When following the guidelines in the literature, the highest FOV is observed to have been used for cases that cover a larger area, such as is required in orthognathic surgery, and the smallest FOV is observed to have been frequently used for endodontic cases that are performed to evaluate small structures such as root canal morphology and apical pathologies.

Ethics Committee Approval: This study was approved by Istanbul University Faculty of Dentistry Clinical Research Ethics Committee (Date: 14.12.2021, No: 2021/65).

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- M.Y.K., A.F.E.; Data Acquisition- M.Y.K., A.F.E.; Data Analysis/Interpretation- A.F.E.; Drafting Manuscript- M.Y.K., A.F.E.; Critical Revision of Manuscript- İ.Ö.; Final Approval and Accountability- İ.Ö.; Material and Technical Support- İ.Ö.; Supervision- İ.Ö.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- M.Y.K., A.F.E.; Veri Toplama- M.Y.K., A.F.E.; Veri Analizi/Yorumlama- A.F.E.; Yazı Taslağı- M.Y.K., A.F.E.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- İ.Ö.; Son Onay ve Sorumluluk- İ.Ö.; Malzeme ve Teknik Destek- İ.Ö.; Süpervizyon İ.Ö.;

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

REFERENCES

1. Yeung AWK, Jacobs R, Bornstein MM. Novel low-dose protocols using cone beam computed tomography in dental medicine: a review focusing on indications, limitations, and future possibilities. *Clin Oral Invest* 2019;23(6):2573-81.
2. Mehta V, Ahmad N. Cone beamed computed tomography in pediatric dentistry: Concepts revisited. *J Oral Biol Craniofac Res* 2020;10(2):210-1.
3. Jain S, Choudhary K, Nagi R, Shukla S, Kaur N, Grover D. New evolution of cone-beam computed tomography in dentistry: Combining digital technologies. *Imaging Sci Dent* 2019;49(3):179-90.
4. Horner K, Islam M, Flygare L, Tsiklakis K, Whaites E. Basic principles for use of dental cone beam computed tomography: consensus guidelines of the European Academy of Dental and Maxillofacial Radiology. *Dentomaxillofac Radiol* 2009;38(4):187-95.
5. Pauwels R. Cone beam CT for dental and maxillofacial imaging: dose matters. *Radiat Prot Dosimetry* 2015;165(1-4):156-61.
6. Rehani MM, Gupta R, Bartling S, GC Sharp, Pauwels R, Berris T, et al. Radiological Protection in Cone Beam Computed Tomography (CBCT). *ICRP Publication 129. Ann ICRP* 2015;44(1):9-127.
7. Schulze RK, Drage N. Cone-beam computed tomography and its applications in dental and maxillofacial radiology. *Clin Radiol* 2020;75(9):647-57.
8. Dula K, Bornstein MM, Buser D, Dagassan-Berndt D, Ettlin DA, Filippi A, et al. SADMFR guidelines for the use of cone-beam computed tomography/digital volume tomography. *Swiss Dent J* 2014;124(11):1169-83.
9. Energy D-Gf. Cone Beam CT For Dental And Maxillofacial Radiology (Evidence-Based Guidelines) 2012 [Available from: <https://www.sedentexct.eu/content/guidelines-cbct-dental-and-maxillofacial-radiology>].
10. Hajem S, Brogårdh-Roth S, Nilsson M, Hellén-Halme K. CBCT of Swedish children and adolescents at an oral and maxillofacial radiology department. A survey of requests and indications. *Acta Odontol Scand* 2020;78(1):38-44.
11. Hol C, Hellen-Halme K, Torgersen G, Nilsson M, Møystad A. How do dentists use CBCT in dental clinics? A Norwegian nationwide survey. *Acta Odontol Scand* 2015;73(3):195-201.
12. Al-Okshi A, Theodorakou C, Lindh C. Dose optimization for assessment of periodontal structures in cone beam CT examinations. *Dentomaxillofac Radiol* 2017;46(3):20160311.
13. de Melo LPL, Oenning ACC, Nadaes MR, Nejaim Y, Neves FS, Oliveira ML, et al. Influence of acquisition parameters on the evaluation of mandibular third molars through cone beam computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2017;124(2):183-90.
14. Neves FS, de Camargo Souza T, de-Azevedo-Vaz SL, Campos PSF, Bóscolo FN. Influence of cone-beam computed tomography milliamperage settings on image quality of the mandibular third molar region. *Oral Radiol* 2014;30(1):27-31.

CATECHIC TANNIN CONTENT OF DIFFERENT TEA SAMPLES

FARKLI ÇAY ÖRNEKLERİNİN KATEŞİK TANEN İÇERİĞİ

Gülbahar Özge ALİM TORAMAN^{1,2} , Nur TAN^{1,3,4} 

¹Istanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Pharmacognosy, Istanbul, Türkiye

²Bezmialem University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, Istanbul, Türkiye

³Istanbul University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, Istanbul, Türkiye

⁴Istanbul University, Drug Development Application and Research Center from Natural Resources, Istanbul, Türkiye

ORCID ID: G.Ö.A.T. 0000-0002-7816-7551; N.T. 0000-0001-7958-1917

Citation/Atf: Alim Toraman GO, Tan N. Catechic tannin content of different tea samples. Journal of Advanced Research in Health Sciences 2022;5(2): 93-98. <https://doi.org/10.26650/JARHS2022-1071325>

ABSTRACT

Objective: *Camellia sinensis* (tea) which is a member of the Theaceae family can be found in many tropical and subtropical areas with diverse cultural forms. It is grown only in the Eastern Black Sea Region of Turkey and originated from China and Japan and is defined as a small evergreen tree. White, green, and black teas are all made from the *Camellia sinensis* plant species. Scientific studies have shown that distinct types of tea have emerged because of different fermentation processes in the production stages. In this study, the macroscopic and microscopic analysis, diagnosis of tannin, and catechical tannin determination have been conducted on fifteen *Camellia sinensis* samples purchased from various places.

Material and Methods: Five grams of powdered tea samples were extracted with 50 ml of hot water and the catechical tannin determination in the extracts was made by gelatin, ferric and stiasny tests.

Results: In the macroscopical examination of A-E (white, green, and black) tea samples the researchers observed no color, odor, or any other substance. When all the samples were microscopically examined, reaserch detected the presence of idioblast which is the characteristic structure of the tea.

Conclusion: There was a positive result regarding a diagnosis of tannin and catechical tannin. Catechin substances were determined in each of the one gram samples; The **E** white tea 0,1300 g, green tea 0,1500 g, black tea 0,0693 g; the **D** white tea 0,1889 g, green tea 0,1228 g, black tea 0,0710 g; the **C** white tea 0,2118 g, green tea 0,1306 g, black tea 0,0436 g; the **A** white tea 0,2400 g, green tea 0,1972 g, black tea 0,0686 g; the **B** white tea 0,3317 g, green tea 0,1380 g, black tea 0,0517 g.

Keywords: *Camellia sinensis*, catechin, white tea, green tea, black tea

ÖZ

Amaç: Theaceae familyasının bir üyesi olan *Camellia sinensis* (çay), farklı kültürel formlarda, birçok tropikal ve subtropikal bölgede bulunabilir. Çin ve Japonya kökenli olup, Türkiye’de sadece Doğu Karadeniz Bölgesinde yetişen, yaprak dökmeyen küçük bir ağaç olarak tanımlanmaktadır. Beyaz, yeşil ve siyah çayların hepsi *Camellia sinensis* türünden elde edilir. Bilimsel çalışmalar, üretim aşamalarındaki farklı fermantasyon süreçleri nedeniyle farklı çay türlerinin ortaya çıktığını göstermektedir. Bu çalışmada beş farklı markadan satın alınan *C. sinensis* örneklerinde (A-E) makroskopik ve mikroskopik analizler, tanen tanısı ve kateşik tanen tayini yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Beş gram toz çay numunesi 50 ml sıcak su ile ekstre edilmiş ve ekstrelerdeki kateşik tanen teşhisi jelatin, ferrik ve stiasny testleri ile analiz edilmiştir

Bulgular: A-E (her bir markadan beyaz, yeşil ve siyah çay) numunelerinin makroskopik incelemesi sırasında hiçbir renk, koku veya başka bir madde gözlenmemiştir. Örnekler mikroskopik olarak incelendiğinde tüm örneklerde çayın karakteristik yapısı olan idioblast varlığı tespit edilmiştir.

Sonuçlar: Tüm örnekler tanen ve kateşik tanen teşhisinde pozitif sonuç vermiştir. Kateşin içeriği 1 gramlık numunelerde; **E** beyaz çay 0,1300 gr, yeşil çay 0,1500 gr, siyah çay 0,0693 gr; **D** beyaz çay 0,1889 gr yeşil çay 0,1228 gr siyah çay 0,0710 gr; **C** beyaz çay 0,2118 g yeşil çay 0,1306 g siyah çay 0,0436 g; **A** beyaz çay 0,2400 g, yeşil çay 0,1972 g, siyah çay 0,0686 g; **B** beyaz çay 0,3317 gr, yeşil çay 0,1380 gr, siyah çay 0,0517 gr olarak tespit edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: *Camellia sinensis*, kateşin, beyaz çay, yeşil çay, siyah çay

INTRODUCTION

Tea (*Camellia sinensis* L., syn. *Thea sinensis*) belongs to Theaceae family that can be found in many tropical and subtropical areas with diverse cultural forms, and it is one of the

most consumed beverages around the world. It is defined as a small, evergreen tree that grows only in the Eastern Black Sea Region of Turkey and is native to China and Japan. Moreover, secondary metabolite contents of *C. sinensis* implicate especially polyphenols and alkaloids (1-3).

Corresponding Author/Sorumlu Yazar: Gülbahar Özge ALİM TORAMAN E-mail: galim@bezmialem.edu.tr

Submitted/Başvuru: 11.02.2022 • Revision Requested/Revizyon Talebi: 07.03.2022 • Last Revision Received/Son Revizyon: 15.03.2022 •

Accepted/Kabul: 18.04.2022 • Published Online/Online Yayın: 11.05.2022



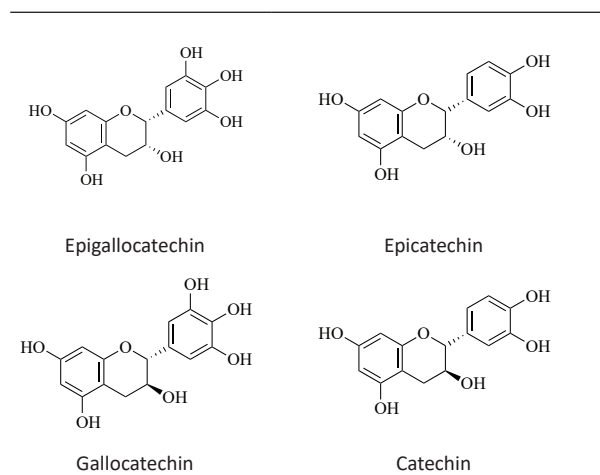
This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

Based on the literature review, the infusions of white, green, and black teas have many benefits including antioxidant and anticancer effects (4-7). However, all kinds of teas (black, green, oolong, and white tea) possess anti-oxidative, anti-inflammatory, anti-mutagenic, anti-carcinogenic, anti-microbial, anti-viral, anti-fungal effects, and offering resistance to obesity and cardiovascular complications (3, 8-12).

Recent studies have shown that *C. sinensis* varieties have positive effects on chronic diseases as the consumption of tea decreased the incidence of chronic diseases. The flavonoid content of *C. sinensis* is responsible for the protective effect to chronic diseases (9, 13-14).

The polyphenols in tea have many benefits for human health including preventing the recurrence and progression of many diseases (15, 16). Catechins are the main phenolic compounds of tea in the flavan-3-ol structure with biological activities (17). Teas include various catechin types of compounds, such as (-)-epigallocatechin (EGC), (-)-epicatechin (EC), (+)-gallocatechin (GC), and (-)-catechin (C), as well as their gallate esters (EGCG, ECG, GCG and CG) (Table 1). EGCG and ECG which possess the highest biological activity among all of them (8).

Table 1: Chemical structures of catechin derivatives



White, green, and black teas are also the main types in Turkey. The polyphenols are obtained from the buds and leaves of *C. sinensis* according to the fermentation stages (harvesting, processing and associated degree of oxidation) in fresh tea leaves. The fermentation stages change the proportions of the catechin composition of tea infusion, which affects the benefits of tea for human health (15, 18).

Among the different processing applications, using or not using the fermentation process in tea production results in pronounced sensory properties and chemical composition. When the tea is not fermented; the oxidation of catechins is prevented by polyphenol oxidases. During fermentation, catechins are oxidized which causes a reduction of flavan-3-ol derivatives that are the main phenolic compounds in the biological activity of *C. sinensis* tea (8, 19).

White tea is an unfermented tea made from only the young tea leaves or unopened buds. Green tea is prepared from fresh tea leaves and pan-fried a little, then rolled, and dried. Black tea is prepared from slightly wilted tea leaves that are pan-fried, rolled, dried and fermented. Oolong tea is a partially fermented tea and has the taste of both green and black teas. The leaves are withered under the sunlight for one to two hours after undergoing the semi fermentation process and then oxidized, pan-fried (200°C), and rolled, respectively. During this semi fermentation procedure, the fermentation degree of oolong tea varies from 20 to 80%. The differences in appearance, chemical content, and taste depend on the different fermentation processes. The flavonoid content is much higher in white tea because of the different production and harvesting process (3, 12, 20).

The importance of medicinal plants increases every day. Over time, the interest and confidence in herbal medicines has increased through the study of chemical content and profiles of the medicinal plants and elucidating the structures of active molecules. This study compared the catechin content of tea samples purchased from assorted brands to evaluate their chemical, macroscopic, and microscopic properties.

MATERIALS AND METHODS

Plant materials

Fifteen different types of *Camellia sinensis* were purchased from local herbalists in January 2017 in Istanbul.

Macroscopic and Microscopic Examination

A macroscopic examination was made of each tea sample in terms of appearance, color, odor, and taste. For microscopic examination, photomicrographs of idioblasts of the tea were determined by photographing the microscopic images following powdering the samples in a mortar. A SARTUR solution was used for preparation and an examination was done with a microscope (Olympus CX21FS1) using 10x and 40x sized lenses.

Phytochemical Analysis

Extraction






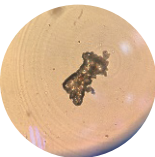

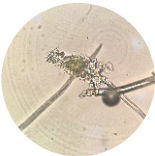



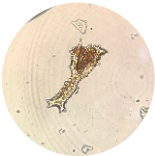

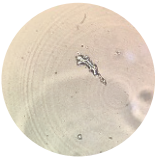

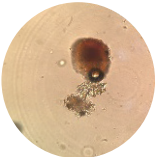

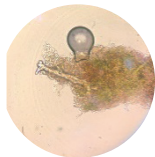
Five grams of tea leaves were infused with 50 ml boiling water for 30 minutes. The tea samples were filtered and aliquoted into 2ml and 5ml sample sizes.






Diagnosis of tannin

Gelatine Test

Two milliliters of gelatin solution were added to an aliquot (2ml) of the infusion and tannins were detected by the gelatine test, and a cream-colored residue was observed in the mixture (1, 21).

Table 2: Macroscopic and microscopic examination and phytochemical analysis results of tea samples (A-E)

Plant Sample	Macroscopic Examination	Microscopic Examination	Gelatine Test	Ferric Test	Stiasny Test	
A	White			Cream Color Sediment	Olive-green	Yellowish Sediment
	Green			Cream Color Sediment	Olive-green	Yellowish Sediment
	Black			Cream Color Sediment	Olive-green	Yellowish Sediment
B	White			Cream Color Sediment	Olive-green	Yellowish Sediment
	Green			Cream Color Sediment	Olive-green	Yellowish Sediment
	Black			Cream Color Sediment	Olive-green	Yellowish Sediment
C	White			Cream Color Sediment	Olive-green	Yellowish Sediment
	Green			Cream Color Sediment	Olive-green	Yellowish Sediment
	Black			Cream Color Sediment	Olive-green	Yellowish Sediment

D	White			Cream Color Sediment	Olive-green	Yellowish Sediment	
	Green			Cream Color Sediment	Olive-green	Yellowish Sediment	
	Black			Cream Color Sediment	Olive-green	Yellowish Sediment	
	White			Cream Color Sediment	Olive-green	Yellowish Sediment	
	E	Green			Cream Color Sediment	Olive-green	Yellowish Sediment
		Black			Cream Color Sediment	Olive-green	Yellowish Sediment

Ferric Test

The catechin and condensed tannin analysis were detected by the Ferric Test. Three drop FeCl_3 solutions were added to an aliquot of the infusion (2ml) and the mixture was observed as an olive-green color in the presence of catechic tannin (1, 21).

Stiasny Test

To an aliquot of the infusion (10 ml), 5ml stiasny reagent (30% formol 100 ml + der. HCl 50 ml) was added. The mixture was left in a water bath at 80°C for 30 minutes. The precipitate indicates the presence of catechic tannins in the sample (1).

Catechic Tannin Determination

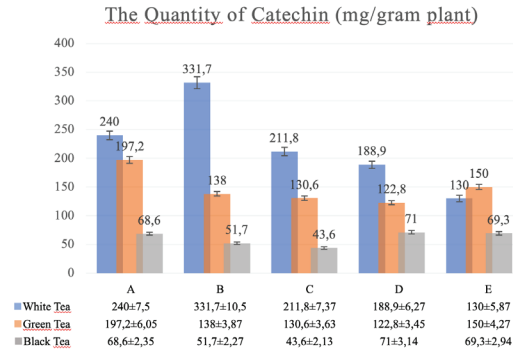
Dried one gram tea samples were put in 90ml of water (80°C) and incubated for two hours in a water bath. Then, the tea samples were filtered and cooled to room temperature. The filtration was done using water at a volume of 100 ml and then 40ml Stiasny reagent was added to the erlenmeyers and incubated for 24 hours at room temperature. The mixtures were filtered again and dried in a drying oven (50°C), and as a

result, catechic tannin was obtained. The quantity of catechin was calculated (1).

RESULTS

The study demonstrates the phytotherapeutic importance of the plant by comparing the catechin contents of tea samples through examining the botanical, chemical, macroscopic, and microscopic properties.

As a result, the macroscopic and microscopic analysis, diagnosis of tannin, and catechic tannin determination were investigated on fifteen different *C. sinensis* samples. During the macroscopic examination of fifteen tea samples, no color, odor or other substance was observed. When the samples were microscopically examined, the presence of idioblast, which is the characteristic structure of the tea, was detected in all samples. Tannin and catechic tannin were determined using the gelatine and ferric tests respectively (21). All the samples gave positive results for these tests (Table 2).



Graphic 1: The quantity determination of catechical tannins on 15 tea samples (1 g sample each)

To investigate catechin amounts in the tea samples, a water extract was prepared with five grams of tea and analyzed using the Stiasny test. Among tea samples, B (331.7 mg/g) white tea was found with the highest percentage of catechin in the extracts, it is followed by A (240.0 mg/g), C (211.8 mg/g), and D (188.9 mg/g) white and E (150.0 mg/g) green teas. The results of catechin amounts are given in Graphic 1.

CONCLUSION

White, green, and black teas are the main tea types of *C. sinensis*. It has been observed that these tea types emerged because of the applied fermentation differences during the production process. Catechins are the major compounds in *C. sinensis*, their amount depends on the different fermentation stages and the highest catechin amount is in white tea because it is not fermented during preparation (12, 15, 22). A similar result in a study conducted by Bondarian et al. proved that the highest amount of polyphenols (catechins) was yielded in white tea (23).

Consequently, of the fifteen different tea extracts, white tea extracts were found to have a high content of catechin but the E white tea sample contains a lower-catechin amount (Graphic 1). Although the same tea types (white tea) were subjected, this lower catechin content is thought to be caused by differences in the climate, horticultural techniques, collection time, age of leaf, drying and storage conditions of E white tea. Based on the literature, when the catechin and epigallocatechin gallate contents of white and green tea were compared, it was higher in green tea (12, 24-26). Furthermore, these results that showed higher catechin proportions found in white tea could explain its high biological activities (anti-oxidant, anti-inflammatory, anti-cancer, anti-diabetic, anti-microbial, and reduced cardiovascular diseases) in comparison to green and black teas (11, 27-28). In conclusion, the literature reviews have shown that there are no detailed scientific studies on white, green, and black tea grown in Turkey and white tea has been considered as requiring clinical trials.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study-N.T.,G.Ö.A.T.; Data Acquisition-; G.Ö.A.T., N.T.Data Analysis/Interpretation- N.T., G.Ö.A.T.; Drafting Manuscript- G.Ö.A.T., N.T.; Critical Revision of Manuscript- N.T., G.Ö.A.T.; Final Approval and Accountability- G.Ö.A.T., N.T.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- N.T., G.Ö.A.T.; Veri Toplama- G.Ö.A.T., N.T.; Veri Analizi/Yorumlama- N.T., G.Ö.A.T.; Yazı Taslağı- G.Ö.A.T., N.T.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- N.T., G.Ö.A.T.; Son Onay ve Sorumluluk- G.Ö.A.T., N.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

REFERENCES

1. Baytop T. Genel Farmakognozi (Cilt 1). İstanbul Üniversitesi Yayınları.1986.
2. Baytop T. Türkiye’de Bitkiler İle Tedavi (2. baskı ed.). İstanbul, Türkiye: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd Şti 1999.
3. Sharangi AB. Medicinal and therapeutic potentialities of tea (*Camellia sinensis* L.) - A review. Food Res Int 2009;42(5-6):529-35.
4. Santos JS, Deolindo CTP, Hoffmann JF, Chaves FC, do Prado-Silva L, Sant’Ana AS, et al. Optimized *Camellia sinensis* var. *sinensis*, *Ilex paraguariensis*, and *Aspalathus linearis* blend presents high antioxidant and antiproliferative activities in a beverage model. Food Chemistry 2018;254:348-58.
5. Aucamp J, Gaspar A, Hara Y, Apostolides Z. Inhibition of xanthine oxidase by catechins from tea (*Camellia sinensis*). Anticancer Research 1997;17(6D):4381-5.
6. Rana A, Rana S, Kumar S. Phytotherapy with active tea constituents: a review. Environ Chem Lett 2021;19(3):2031-41.
7. Friedman M. Overview of antibacterial, antitoxin, antiviral, and antifungal activities of tea flavonoids and teas. Mol Nutr Food Res 2007;51(1):116-34.
8. Granato D, do Prado-Silva L, Alvarenga VO, Zielinski AAF, Bataglion GA, de Moraes DR, et al. Characterization of binary and ternary mixtures of green, white and black tea extracts by electrospray ionization mass spectrometry and modeling of their in vitro antibacterial activity. Lebensm Wiss Technol 2016;6:414-20.
9. Shirakami Y, Sakai H, Kochi T, Seishima M, Shimizu M. Catechins and Its Role in Chronic Diseases. Adv Exp Med Biol 2016;929:67-90.
10. Hayat K, Iqbal H, Malik U, Bilal U, Mushtaq S. Tea and Its Consumption: Benefits and Risks. Crit Rev Food Sci Nutr 2015;55(7):939-54.
11. Sanlier N, Atik I, Atik A. A minireview of effects of white tea consumption on diseases. Trends Food Sci Technol 2018;82:82-8.
12. Bansal S, Choudhary S, Sharma M, Kumar SS, Lohan S, Bhardwaj

- V, et al. Tea: A native source of antimicrobial agents. *Food Res Int* 2013;53(2):568-84.
13. Han C. Studies on tea and health. *J Hygiene Res* 2011;40(6):802-5.
 14. Rusak G, Komes D, Likic S, Horzic D, Kovac M. Phenolic content and antioxidative capacity of green and white tea extracts depending on extraction conditions and the solvent used. *Food Chemistry* 2008;110(4):852-8.
 15. Tenore GC, Daglia M, Ciampaglia R, Novellino E. Exploring the Nutraceutical Potential of Polyphenols from Black, Green and White Tea Infusions - An Overview. *Curr Pharm Biotechnol* 2015;16(3):265-71.
 16. Colomer R, Sarrats A, Lupu R, Puig T. Natural Polyphenols and their Synthetic Analogs as Emerging Anticancer Agents. *Curr Drug Targets* 2017;18(2):147-59.
 17. Hajiaghaalipour F, Kanthimathi MS, Sanusi J, Rajarajeswaran J. White tea (*Camellia sinensis*) inhibits proliferation of the colon cancer cell line, HT-29, activates caspases and protects DNA of normal cells against oxidative damage. *Food Chemistry* 2015;169:401-10.
 18. Hua JJ, Wang HJ, Yuan HB, Yin P, Wang JJ, Guo GY, et al. New insights into the effect of fermentation temperature and duration on catechins conversion and formation of tea pigments and theasinensins in black tea. *Je Sci Food Agric* 2021;102:1-11.
 19. Pinto MD. Tea: A new perspective on health benefits. *Food Res Int* 2013;53(2):558-67.
 20. Dou JP, Lee VSY, Tzen JTC, Lee MR. Identification and comparison of phenolic compounds in the preparation of oolong tea manufactured by semifermentation and drying processes. *J Agric Food Chem* 2007;55(18):7462-8.
 21. Scholz B, Liebezeit G. Chemical screening for bioactive substances in culture media of microalgae and cyanobacteria from marine and brackish water habitats: First results. *Pharm Biol* 2006;44(7):544-9.
 22. Zhang L, Ho CT, Zhou J, Santos JS, Armstrong L, Granato D. Chemistry and Biological Activities of Processed *Camellia sinensis* Teas: A Comprehensive Review. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2019;18(5):1474-95.
 23. Bondarian F, Ebrahimi A, Mahjoubi F, Hervan EM, Gonbad RA. Evaluation of biochemical constituents and inhibitory effect of tea clone 100 on colorectal cancer cell line HCT-116. *Trop J Pharm Res* 2018;17(6):1033-41.
 24. Paiva L, Rego C, Lima E, Marcone M, Baptista J. Comparative analysis of the polyphenols, caffeine, and antioxidant activities of green tea, white tea, and flowers from azorean ***Camellia sinensis*** varieties affected by different harvested and processing conditions. *Antioxidants* 2021;10(2):183.
 25. Gramza-Michalowska A, Sidor A, Regula J, Kulczynski B. Pcl Assay Application In Superoxide Anion-Radical Scavenging Capacity of Tea *Camellia Sinensis* Extracts. *Acta Sci Pol Technol Aliment* 2015;14(4):331-41.
 26. Nuryana I, Ratnakomala S, Fahrurrozi, Juanssilfero AB, Andriani A, Putra FJN, et al. Catechin Contents, Antioxidant and Antibacterial Activities of Different Types of Indonesian Tea (*Camellia Sinensis*). *Annales Bogorienses* 2020;24(2):106-13.
 27. Bortolini DG, Haminiuk CWI, Pedro AC, Fernandes IDA, Maciel GM. Processing, chemical signature and food industry applications of *Camellia sinensis* teas: An overview. *Food Chem X* 2021;12:1-10.
 28. Anaeigoudari A, Safari H, Khazdair MR. Effects of *Nigella sativa*, *Camellia sinensis*, and *Allium sativum* as Food Additives on Metabolic Disorders, a Literature Review. *Front Pharmacol* 2021;12:1-15. doi: 10.3389/fphar.2021.762182.

HYPOCREA JECORINA'DAN ELDE EDİLEN B-GALAKTOZİDAZ'IN HİDROKSİAPATİT VE ALÜMİNA ÜZERİNE İMMOBİLİZASYONU

IMMOBILIZATION OF B-GALACTOSIDASE FROM HYPOCREA JECORINA ON HYDROXYAPATITE AND ALUMINA

Fulya AYTAÇ TÜRKAN^{1,2} , Ayşegül PEKSEL³ 

¹İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Ana Bilim Dalı, Kanser Biyokimyası Doktora Programı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Bilgi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Patoloji Laboratuvar Teknikleri Ön Lisans Programı, İstanbul, Türkiye

³Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Ana Bilim Dalı, İstanbul-Türkiye

ORCID ID: F.A.T. 0000-0003-4097-6756; A.P. 0000-0003-3881-8513

Citation/Atf: Aytaç Türkan F, Peksel A. Hypocrea jecorina'dan elde edilen β -galaktozidaz'ın hidroksiapatit ve alümina üzerine immobilizasyonu. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2022;5(2):99-104. <https://doi.org/10.26650/JARHS2022-1105097>

ÖZ

Amaç: *Hypocrea jecorina* QM9414 küf mantarından elde edilen, kısmi olarak saflaştırılan β -galaktozidaz'ın alümina ve hidroksiapatit (HA) üzerine adsorbsiyon yöntemiyle immobilize edilmesi ve bu şekilde hareketsizleştirilmiş olan enzimin serbest enzime göre spesifik aktivite ve protein değerlerinin ölçülerek değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: *Hypocrea jecorina* QM9414 küf mantarından elde edilen, kısmi olarak saflaştırılan β -galaktozidaz enzimi alümina ve hidroksiapatit taşıyıcıları üzerine adsorbsiyon yöntemiyle fiziksel olarak bağlandı. Bunun için süzme, yıkama ve kurutma işlemleri yapıldı. Ölçümler için UV-spektrofotometre cihazından yararlanıldı.

Bulgular: HA üzerine gerçekleştirilen adsorbsiyon sonucunda immobilize olan enzimin verimi spesifik aktivite birimi (U/mg) açısından %88 bulunurken, protein miktarları (mg/ml) göz önüne alınarak hesaplandığında %18,6 sonucunu göstermiştir. Alümina üzerine gerçekleştirilen adsorbsiyon sonucunda immobilize olan enzimin verimi spesifik aktivite birimi (U/mg) açısından %36,8 bulunurken, protein miktarları (mg/ml) göz önüne alınarak hesaplandığında %22,4 sonucunu göstermiştir.

Sonuç: β -galaktozidazın, çok basit bir immobilizasyon protokolü aracılığıyla biyoyumlu HA üzerinde verimli bir şekilde immobilize edilebileceği, tekrarlanan enzimatik hidroliz reaksiyonlarını gerçekleştirmek için umut verici bir strateji sunduğu gösterildi. *Hypocrea jecorina* QM9414 küf mantarından kısmi olarak saflaştırılan β -galaktozidaz'ın alümina ve hidroksiapatit üzerine adsorbsiyon yöntemiyle immobilize edilmesi literatürde ilk defa yer alacak olması çalışmamızı özgün kılmaktadır.

Anahtar Kelimeler : β -galaktozidaz, immobilizasyon, adsorbsiyon, alümina, hidroksiapatit, *Hypocrea jecorina*

ABSTRACT

Objective: β -galactosidase obtained from the *Hypocrea jecorina* QM9414 mold fungus was immobilized on alumina and hydroxyapatite (HA) using the adsorption method, and the specific activity and protein values of the immobilized enzyme relative to the free enzyme were measured and evaluated.

Materials and Methods: Partially purified β -galactosidase enzyme obtained from the mold fungus *Hypocrea jecorina* QM9414 was physically bound to alumina and hydroxyapatite carriers with the adsorption method. For this, filtering, washing, and drying processes were carried out. A UV-spectrophotometer device was used for the measurements.

Results: The results of the adsorption on HA showed the efficiency of the immobilized enzyme to be 88% as specific activity unit (U/mg), while it was 18.6% when calculated considering the protein amounts (mg/ml). As the result of the adsorption on alumina, the efficiency of the immobilized enzyme was found to be 36.8% as specific activity unit (U/mg), while it was 22.4% when calculated considering the protein amounts (mg/ml).

Conclusion: It has been shown that β -galactosidase can be efficiently immobilized on biocompatible HA via a very simple immobilization protocol, offering a promising strategy to perform repeated enzymatic hydrolysis reactions. The fact that β -galactosidase, which is partially purified from *Hypocrea jecorina* QM9414 mold fungus, is immobilized on alumina and hydroxyapatite with the adsorption method, makes our study unique as this is the first time it appears in the literature.

Keywords : β -galactosidase, Immobilization, adsorption, alumina, hydroxyapatite, *Hypocrea jecorina*

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Fulya AYTAÇ TÜRKAN E-mail: fulyaaytacbilgi@gmail.com

Başvuru/Submitted: 18.04.2022 • Revizyon Talebi/Revision Requested: 21.04.2022 • Son Revizyon/Last Revision Received: 26.04.2022 • Kabul/Accepted: 26.04.2022 • Online Yayın/Published Online: 13.06.2022



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

GİRİŞ

Enzimler canlı hücrelerde oluşan ve organizmalardaki tüm reaksiyonların çok yumuşak koşullarda gerçekleşmesini sağlayan ve bunları düzenleyen biyolojik katalizörlerdir (1).

Enzimlerin endüstride kullanımları yüksek katalitik etkinlikleri ve özgülükleri sayesinde avantaj getirmektedir. Avantajlarının yanı sıra; endüstrideki işleme koşullarına olan hassasiyetleri, saflaştırma, elde edilen çözelti ortamından kullanım için geri kazanılamamaları, izole etme süreçlerinin maliyetinin yüksekliği, kısa kullanım zamanları ise engel durumlar arasındadır. Bunları ortadan kaldırmak için en başarılı yöntemlerden biri; immobilizasyondur. Immobilize enzimler, "fiziksel olarak hapsedilmiş bir bölgeye, var olan katalitik aktiviteyi bozmadan yerleştirilmiş, sürekli olarak kullanılabilen enzimler" olarak tanımlanırlar (2).

Enzim immobilizasyonu fiziksel ve kimyasal immobilizasyon olarak 2'ye ayrılmaktadır. Adsorbsiyonla enzim immobilizasyonu fiziksel immobilizasyon metodudur.

Adsorbsiyonla enzim immobilizasyonu kolay olmakla birlikte optimum koşulların saptanması çok güçtür. Eğer enzim ile taşıyıcı arasında kuvvetli bir bağlanma yoksa, bu durumda desorbsiyon sonucu enzim serbest halde tepkime ortamına geçer ve ürünlerin kirlenmesine neden olur. Adsorpsiyon, basit ve uygun taşıyıcı kullanıldığı durumlarda maliyeti yüksek olmayan bir immobilizasyon yöntemidir (3, 4).

Enzim immobilizasyonu için mevcut birçok yöntemden katı bir destek üzerinde fiziksel adsorpsiyon en kolay, en ucuz ve en hızlı olanıdır. Gelecekteki çalışmalarda kullanım için daha büyük bir potansiyele sahip olduğu görülmektedir. Enzim hasarını en aza indirmek için fiziksel adsorpsiyon hafif koşullar altında gerçekleştirilebilir (5-9).

β -galaktozidaz, laktozun glikoz ve galaktoza hidrolizini katalizleyen hidrolaz sınıfına ait, süt endüstrisinde önemli bir rol oynayan enzimdir. Laktoz intoleransı olan insanlar için endüstride sütteki laktozun uzaklaştırılmasında, ayrıca peynir altı suyundaki laktozun geri kazanılmasında, oligasakkaritlerin sentezlenmesinde kullanılır. Bununla birlikte, literatürde enzimin bu işlemlerde ve ürünlerde uygulanmak üzere immobilizasyonunu anlatan az sayıda çalışma bulunmaktadır (4,10). Yeni doğan bebekler için β -galaktozidaz'ın ince bağırsakta üretilmesi önem teşkil etmektedir. Çünkü; sindirilmemiş laktoz çocuklukta büyümeyi engelleyen bir durumdur.

Süt şekeri olan laktozun yeterli sindirilememesinden kaynaklı bir hastalık olan laktoz intoleransında, laktoz disakariti ince bağırsaklardan kalın bağırsağa hareket etmektedir. Burayı biyokimyasal ve fiziksel olmak üzere iki mekanizma ile açıklamak mümkündür. Biyokimyasal mekanizmada; laktoz, bağırsaktaki bakteriler tarafından kullanılarak CO_2 , organik asitler oluşur. Fiziksel mekanizmada ise; ince bağırsak sıvısındaki laktoz moleküllerinin tanecik sayısının artmasıyla beraber osmotik etki nedeniyle dokulardaki sıvı ince bağırsağa çekilir. Karın kısmında ağrı, dispepsi, gaz, diyare, kusma hissi gibi belirtilere sebep olmaktadır (11).

Dünya popülasyonunun %70'inde intestinal β -galaktozidaz eksikliği olduğu tahmin edilmektedir. Sadece süt ve süt ürünle-

riyle beslenen bebekler için, intestinal β -galaktozidazın varlığı büyük önem taşımaktadır. Bu enzimin eksikliğinde bebeklerde laktoz hidroliz edilemediğinden glukoz ve galaktozun emilmesi olanaksız hale gelir. β -galaktozidaz eksikliği bulunan bebeklerin beslenme bozukluğunu gidermek üzere çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla çeşitli kaynaklardan elde edilen β -galaktozidaz sıvı halde süte katılmış ve kapsül veya enterik tablet halinde verilerek laktoz intoleransı önlenerek süttten yarar sağlanmıştır (5).

GM1 Gangliozidozis hastalığı lizozomal bir enzim olan β -galaktozidaz eksikliği sonucu ortaya çıkan otozomal çekinik kalıtım gösteren hastalıklardan biridir. Hastalık baba ve annenin her ikisinden de geçiş gösterir. Erken bebeklik formunda (Tip1) zayıf kas gücü, ödem, sinir sistemi gelişiminde durma, retina-da kiraz lekesi, skolyoz gibi bulgular görülmektedir. Geç ortaya çıkan formunda (Tip2) eklem yerlerinin sertleşmesi (spas-tisite) nedeniyle ayakta durmakta, yürümede oldukça güçlük görülür. Beyaz kan hücrelerinde ve kültür cilt fibroblastlarında β -galaktozidaz eksikliğinin saptanmasıyla hastalık tanımlanmaktadır (12).

Enzim veya destek malzemesinde kimyasal bir değişim gerçekleşmeyen immobilizasyon yöntemlerinden biri adsorbsiyondur (3,4). Birçok enzimi immobilize etmek için çeşitli organik ve inorganik destek malzemeleri kullanılmıştır (13-19). İnsan vücudundaki canlı dokunun işlevlerini karşılayan veya işlevlerine yardımcı olan doğal ya da sentetik malzemelere biyomalzeme-ler denilmektedir (20).

HA, enzim immobilizasyonu için mükemmel fizikokimyasal özelliklere sahip bir malzemedir ve ayrıca hayvan yemlerinde inorganik bir fosfor ve kalsiyum kaynağı olarak işlev görebilir (21). İnsan vücudunda bulunan kemikler kortikal ve trabeküler kısımlardan oluşmakta ve hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) ile trikalsiyum fosfat ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) içermektedir. HA; lokal büyüme faktörlerine karşı kuvvetli kimyasal bağlanma eğiliminde esnekliği minimum düzeyde olan biyoyoumlu, toksik olmayan, kokusuz, tatsız ve elmadan sonra bilinen en sert maddedir (22).

Meme kanseri hücreleri ile yapılan çalışmalarda; kemoterapi ilacı paklitakselin (PTX) bir tutucu ajan görevinde biyopolimer kitosana immobilizasyonunda, hidroksiapatit nanopartiküller (n-HAP) kullanılarak basit bir yöntem olan adsorbsiyon uygulanmıştır. Sonuç olarak 72 saat sonra, n-HAP varlığında küçük bir PTX içeriği bile, apoptotik fenotipin uyarılması ve hayatta kalma uyarılarının baskılanması yoluyla kanser hücrelerin canlılığını azaltabildiği bulunmuştur (23).

Alümina (Al_2O_3); seramik yapımı ve tıbbi cihazlarda yaygın olarak kullanılmaktadır, biyoyoumluluğu iyi bilinmektedir. Biyomalzeme-lerin biyoyoumluluğunu tanımlayan ISO 10993-1 Ulus-lararası Standardı ile ilgili olarak alüminanın biyoyoumluluğu araştırıldığı; sitotoksitesite, sensitizasyon, implantasyon ve genotoksitesite gibi biyolojik etkiler için, hayvanlarda ve insan-larda yapılan in vivo ve in vitro testler herhangi bir anormal biyolojik tepki göstermemiştir (24).

Günümüz tıp dünyasında, mükemmel biyomekanik ve biyoyoumluluk özellikleri nedeniyle alümina bazlı biyomalzeme-ler biyomedikal mühendisliğinde önemli bir rol oynamaktadır (25).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızın amacı; *Hypocrea jecorina* QM9414 küf mantarından elde edilen, kısmi olarak saflaştırılan β -galaktozidaz'ı sırasıyla hidroksiapatit ve alümina üzerine adsorbsiyon yöntemiyle immobilize edip, immobilize olan enzimin etkinliğini ölçmek için immobilizasyon işleminin öncesi ve sonrasında enzimin protein miktarı, total ünite ve spesifik aktivitesini kıyaslamaktır. Böylece hangi adsorbanın β -galaktozidaz ile yüksek verimde immobilize olabileceğinin tespit edilmesi hedeflendi. Gelecekte bu çalışma genişletilip immobilize edilen enzimin stabilite çalışmaları yapılarak endüstride uygulanabilirliği açısından değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada kullanılan mikroorganizma *Hypocrea jecorina* QM9414, Viyana Teknik Üniversitesi, Biyokimyasal Teknoloji ve Mikrobiyoloji Enstitüsü tarafından temin edildi. Substrat olarak kullanılan o-nitrofenil- β -Dgalaktopiranozid (ONPG) Sigma tarafından sağlandı. Kullanılan diğer tüm kimyasallar ve reaktifler analitik kalitedeydi.

Hypocrea jecorina QM9414 dan kısmi olarak saflaştırılan β -galaktozidaz adsorbsiyon yöntemiyle alümina ve hidroksiapatit üzerine immobilize edildi.

100 mg Hidroksiapatit 0,2987 mg/ml protein içeren 1 ml enzim preparatı ile karıştırıcı üzerinde 2 saat boyunca muamele edildi. Hidroksiapatit ve enzim preparatı içeren bu karışım süzülür. Immobilize enzimi içeren hidroksiapatit +4° C' de donduruldu. Donmuş olan hidroksi apatite bağlanmayan protein moleküllerini ortamdan uzaklaştırmak için hidroksi apatit su ile yıkandı, süzülür. Süzülen, yıkanan ve tekrar süzülen hidroksiapatit bir gece boyunca vakumlu desikatörde +4° C'de buzdolabına yerleştirildi. Bu şekilde kurutulan, adsorbe enzim içeren hidroksiapatit 24 saat sonunda 10 mg tartıldı. Adsorbe enzim içeren 10 mg adsorban 1 ml substrat çözeltisi ile 10 dakika kadar inkübe edildikten sonra, dekantasyonu sağlandı. Enzim aktivite tayini ve protein tayini yöntemleri yapılarak, immobilizasyon verimleri hesaplandı.

Adsorban olarak kullanılan alümina ile immobilizasyon işlemi yapılmadan önce, alüminanın nem çekici özelliğinden dolayı; 5 gram alümina sıcaklığı 100° C' ye getirilmiş etüvde 2 saat boyunca kurutuldu. Kurutulan alümina sıcaklığının, oda sıcaklığı değerine inene kadar soğuması için beklenildi. 100 mg alümina tartıldı ve 0,2987 mg/ml protein içeren 1 ml enzim preparatı ile 3 saat boyunca muamele edildi. Karışımın içine 3 saat tamamlandıktan sonra, soğuk asetondan 2-3 ml kadar ilave edildi, 1 saat daha karıştırılmaya devam edildi. Süzme işlemi yapılarak, alümina soğuk aseton ile yıkandı. Süzülüp yıkanan alümina, bir gece boyunca vakumlu desikatörde, +4°C 'de buzdolabında kuruması için bekletildi. 24 saatin sonunda, immobilize enzim içeren kurumuş olan alüminadan 10 mg tartılarak 1 ml substrat çözeltisine alındı. Immobilize enzim çözeltisi ve yıkama sularında aktivite ve protein tayinleri yapıldı, immobilizasyon verimleri hesaplandı.

β -galaktozidaz aktivitesi Fekete ve ark. tarafından (2002) kullanılan metoda göre, spektrofotometrik olarak tayin edildi. Bu yöntemde substrat olarak o-nitrofenil- β -Dgalaktopiranozid (ONPG) kullanıldı. Total ünite değerleri mL'deki protein mikta-

rına bölünerek spesifik aktivite değerleri hesaplandı. Spesifik aktivite U/mg protein olarak verildi.

Siğir serum albumin (BSA) standart olarak kullanılarak Bradford (1976) yöntemine göre protein miktarının tayini yapıldı. Protein miktarı mg/mL olarak hesaplandı.

BULGULAR ve TARTIŞMA

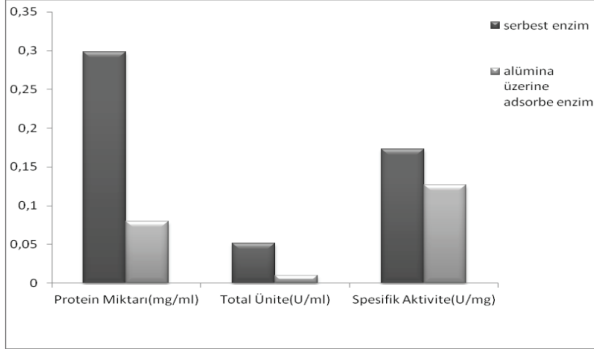
β -Galaktozidazın alümina üzerine adsorbsiyonu sonucunda elde edilen total ünite ve spesifik aktivite değerlerinin, serbest enzimin spesifik aktivite ve total ünite değerlerinden düşük olduğu belirlenmiştir (Tablo 1 ve Şekil 1). Buna karşılık hidroksiapatit kullanılarak yapılan immobilizasyon sonucunda enzimin spesifik aktivite değerinin serbest enzimin spesifik aktivite değerine oldukça yakın olduğu gösterilmiştir (Tablo 2 ve Şekil 2). HA üzerine gerçekleştirilen adsorbsiyon sonucunda immobilize olan enzimin verimi spesifik aktivite birimi (U/mg) açısından %88 bulunurken, protein miktarları (mg/ml) göz önüne alınarak hesaplandığında %18,6 sonucunu göstermiştir. Alümina üzerine gerçekleştirilen adsorbsiyon sonucunda immobilize olan enzimin verimi spesifik aktivite birimi (U/mg) açısından %36,8 bulunurken, protein miktarları (mg/ml) göz önüne alınarak hesaplandığında %22,4 sonucunu göstermiştir.

Tablo 1: Alümina üzerine adsorbe edilmiş β -galaktozidazın spesifik aktivite ve protein yönünden immobilizasyon verim yüzdeleri

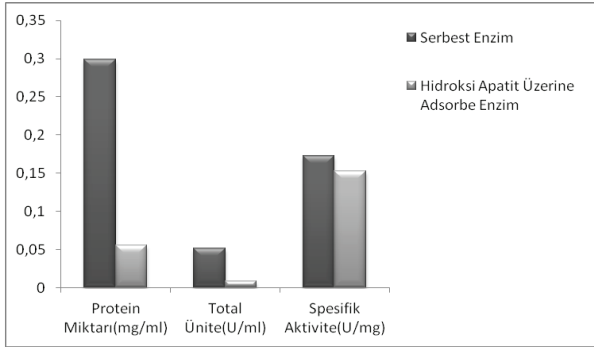
Aktivite ve Protein Değerleri	Enzimin Protein Miktarı (mg/ml)	Enzimin Total Ünitesi (U/ml)	Enzimin Spesifik Aktivitesi (U/mg)	% Verim (Spesifik Aktivite yönünden)	% Verim (Protein yönünden)
Serbest Enzim	0,2987	0,0516	0,1727	-	-
İmmobilize Edilmiş Enzim	0,0669	4,38.10 ⁻³	0,0636	36,8	22,4

Tablo 2: Hidroksiapatit üzerine adsorbe edilmiş β -galaktozidazın spesifik aktivite ve protein yönünden immobilizasyon verim yüzdeleri

Aktivite ve Protein Değerleri	Enzimin Protein Miktarı (mg/ml)	Enzimin Total Ünitesi (U/ml)	Enzimin Spesifik Aktivitesi (U/mg)	% Verim (Spesifik Aktivite yönünden)	% Verim (Protein yönünden)
Serbest Enzim	0,2987	0,0516	0,1727	-	-
İmmobilize Edilmiş Enzim	0,0558	8,5.10 ⁻³	0,1523	88,0	18,6



Şekil 1: Alümina Üzerine β-galaktozidaz'ın immobilizasyonu



Şekil 2: Hidroksiapatit Üzerine β-galaktozidaz'ın immobilizasyonu

Literatürde benzer çalışmalar incelendiğinde; 2019 yılında katalaz makro gözenekli imidazolat üzerine kovalent bağlanma yöntemiyle immobilize edilerek, hareketsizleştirme verimliliği %58, protein yükleme kapasitesi %29 olarak bulunmuştur (26).

2021 yılında adsorpsiyon ve kovalent bağlanma ile endoglukanaz'ın kaoline immobilizasyonundan sonra geri kazanılan aktiviteler sırasıyla %60±2.5 ve %65±3.5 olarak bulunmuştur (27).

2021 yılında işlevselleştirilmiş alümina malzemesi *Candida antarctica* lipaz B enzimi immobilizasyonu için kullanıldı. Alümina malzemesi üzerine adsorpsiyon yöntemiyle immobilize edilen lipaz B'nin, spesifik enzim aktivitesi >%97 olarak verilmiştir (28).

2021 yılında kitosan/montmorillonit ve kitosan-altın nanoparçacıkları/montmorillonit üzerine adsorpsiyon metodu kullanılarak polifenol oksidaz immobilize edilmiştir. Immobilize enzimin sırasıyla immobilizasyon verimleri ve spesifik aktivitesi; %50,16 %1,46 × 10⁴ U/mg ve %63,35 %3,01 × 10⁴ U/mg olarak belirtilmiştir (29).

2021 yılında kitosan/organik rektorit kompozitleri hazırlanmış olup polifenol oksidaz, fiziksel adsorpsiyon ve kovalent bağlanma immobilize edilmiştir. Adsorpsiyonla enzim immobilizasyonunda enzim aktivitesi 16.37×10³ iken, kovalent bağlanmada 8.92×10³U/g olarak bulunmuştur (30).

Benzer çalışmalarda farklı enzimler nano boyuttaki HA taşıyıcısına immobilize edilmiştir. Bu çalışmalarda da immobilizasyon

verimi yüksektir (31,32). Bizim çalışmamızda da %88 oranındaki immobilizasyon verimi ölçülmesi HA taşıyıcısının enzim immobilizasyonu için uygun bir taşıyıcı olabileceğini göstermektedir.

2020 yılında ksilanaz HA nanopartikülleri, HA-bakır (Cu⁺²) ve HA-nikel (Ni⁺²) destekler üzerine immobilize edilmiştir. Immobilizasyon verimleri maksimum olarak HA nanopartikülü için %73,2, HA-bakır (Cu⁺²) modifiye desteği için %95 ve HA-nikel (Ni⁺²) modifiye desteğinde ise; %60,7 olarak bulunmuştur. Farklı immobilizasyon verimleri farklı pH ve NaCl (mM) konsantrasyonlarında hesaplanmıştır (31).

2020 yılında lipaz manyetik nanokompozit olan HA-CoFe₂O₄ üzerine adsorpsiyon yöntemiyle immobilize edilmiş olup 35 °C koşulunda %99' dan fazla ürün verimi elde edilmiştir (32).

2011 yılında β-galaktozidaz, zirkonyum dioksit içeren karma matrisli bir membran üzerinde adsorpsiyon ile immobilize edilmiştir. Hareketsizleştirilme öncesi ve sonrasında enzimin optimum sıcaklığında (5 °C) fazla değişiklik olmamıştır. Immobilizasyondan sonra optimal pH'da 0,5 birimlik bir kayma gözlemlenmiştir (pH 6,5 ila 7). En etkileyici sonuçlar immobilize enzimin kinetik parametreleridir; Michaelis sabiti (Km) değeri serbest enzime göre yaklaşık sekiz kat artarken, maksimum enzim hızı (Vmax) hemen hemen sabit kalmıştır (3). Bu çalışma, gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda kullanılan hidroksiapatit adsorbantı ile zirkonyum dioksit membranını kaplayıp yeni bir adsorbant oluşturma fikrini oluşturmuştur. Bu şekilde oluşturulan adsorbanta immobilize edilecek olan β-galaktozidaz'ın spesifik aktivite birimi (U/mg) bakımından % veriminin 88 'ün üstünde bir değerde olabileceği düşünülmektedir. Yine bu çalışmada immobilize edilen enzimin optimum sıcaklığı (5 °C) çalışmamız boyunca *Hypocrea jecorina* QM9414 küf mantarından elde edilen, kısmi olarak saflaştırılan β-galaktozidaz enzimi için koruduğumuz 4 °C sıcaklığı doğrular niteliktedir.

2021 yılında *Kluyveromyces lactis* kaynaklı β-galaktozidaz genipinle aktive olan kitosanda seyreltilmiş UHT sütte çapraz bağlanma yöntemiyle immobilize edilmiş, stabilite araştırması yapılmıştır. Bir genipin ile aktive olan kitosan desteğinde immobilize edilmiş β-galaktozidaz için maksimum immobilizasyon verimi %84,13 olarak hesaplanmıştır. Çalışmada termal stabilite 10 ve 37 °C'de artırılmış seyreltilmiş UHT sütte dört ardışık laktöz hidrolizi döngüsü sağladığı gözlemlenmiştir, gıda endüstrisi uygulamaları için büyük bir avantaj sağlayacağı düşünülmektedir (10). HA üzerine immobilize ettiğimiz β-galaktozidaz 'ın gelecekteki uygulamalarına olanak tanıdığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda kullandığımız HA adsorbantı veriminin %88 olarak sonuçlanması, ileriki aşamada çalışabilecek olan immobilize enzimin stabilite ve optimizasyon başlıkları için umut vadecidir.

Çalışmamızdan edilen sonuçlar değerlendirildiğinde alümina üzerine β-Galaktozidazın immobilizasyon çalışması, enzimin aktivitesinin düştüğünü, istenilen verimin sağlanmadığını göstermiştir. Bu durumda immobilize enzimin serbest enzime göre oldukça düşük aktivite gösterme sebebi; ilk olarak işlem sırasında enzim ve taşıyıcı arasındaki bağlanma kuvvetleri zayıf (hidrojen bağları ve Van der Waals kuvvetleriyle) olduğundan

adsorplanmış enzim taşıyıcıdan sızmış olabileceği düşünülmektedir. İkinci sebep olarak da alüminanın enzimi inhibe ederek, aktivite göstereceği katalitik bölgelerini inaktif ettiği kanısına varıldı. HA; β -Galaktozidazın immobilizasyonu için alüminaya kıyasla daha uygun bir taşıyıcı malzemedir. Çünkü; alüminanın aksine; hidroksiapatit üzerine gerçekleştirilen adsorbsiyon sonucunda immobilize β -Galaktozidazın spesifik aktivite birimi (U/mg) bakımından % veriminin 88 olması, çalışmayı bir sonraki aşamaya taşıyacak bir kanıttır.

Laktoz; özellikle bebeklerde beyin ve sinir dokularının oluşumu ve gelişimi için önemlidir. Kemik ve diş gelişiminde de etkin olan laktoz çocukların fizyolojik gelişiminde ve diş gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Laktoz intolerans hastalığı olan çocuklarda laktozsuz besin yerine, laktozu parçalayacak olan enzimi biyouyumlu bir metaryale immobilize edip besinden yüksek derecede fayda sağlanması hedeflenebilir. Hidroksiapatit üzerine immobilize edilen β -Galaktozidazın katalitik verimliliği hesaplanıp, yeniden kullanılabilirliği ve depolama kararlılığı çalışılması onu endüstriyel ve biyoteknolojik uygulamalara uygun hale getirebilir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- A.P.; Veri Toplama- A.P.; Veri Analizi/Yorumlama- A.P.; Yazı Taslağı- A.P.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- A.P.; Son Onay ve Sorumluluk- A.P.; Malzeme ve Teknik Destek- A.P.; Süpervizyon A.P.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study-A.P.; Data Acquisition- A.P.; Data Analysis/Interpretation- A.P.; Drafting Manuscript- A.P.; Critical Revision of Manuscript- A.P.; Approval and Accountability- A.P.; Material and Technical Support- A.P.; Supervision- A.P.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Telefoncu A. Enzimoloji, Yüksek Lisans Yaz Okulu Ders Notları. Kuşadası: Aydın; 1997.
2. Özçömlekçi E. Proteaz Enziminin Glutaraldehit Kullanarak Kovalent Bağlanma ile İmmobilizasyonunda Optimum şartların Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü. 2006.
3. Peter J, Yamini S, Sandra V, Wim D, Ludo D, Winnie D. Characterization and Optimization of β -Galactosidase Immobilization Process on A Mixed-matrix Membrane. Enzyme Microb Technol 2011;49(6-7):580-8.
4. Kasavi C. Kovalent Bağlanma ve Fiziksel Adsorpsiyon Metotları ile Proteaz Enziminin İmmobilizasyonu. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul:

- İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. 2006.
5. Lima JS, Boemo APFI, Araujo PHH, Oliveira D. Immobilization of endoglucanase on kaolin by adsorption and covalent bonding. Bioprocess Biosyst Eng 2021;44(8):1627-37.
6. Jia J, Zhang W, Yang Z, Yang X, Wang N, Yu X. Novel magnetic cross-linked cellulase aggregates with a potential application in lignocellulosic biomass bioconversion. Molecules 2017; 22(2):269.
7. Husain Q. Nanomaterials immobilized cellulolytic enzymes and their industrial applications: a literature review. JSM Biochem Mol 2017; 4(3):1029.
8. Califano V, Costantini A. Immobilization of cellulolytic enzymes in mesostructured silica materials. Catalysts 2020;10(6):706.
9. Khoshnevisan K, Vakhshiteh F, Barkhi M, Baharifar H, Poor-Akbar E, Zari N, et al. Immobilization of cellulase enzyme onto magnetic nanoparticles: applications and recent advances. Mol Catal 2017;442:66-73.
10. Pâmela CL, Isadora G, Alexandra MGC, Daniela B, Darlene C, Déborade O, et al. β -galactosidase from Kluyveromyces lactis in genipin-activated chitosan: An investigation on immobilization, stability, and application in diluted UHT milk. Food Chem 2021;349:129050. doi: 10.1016/j.foodchem.2021.129050.
11. Francesc C, Anna A, Maite C, Purificacian R, Juan R.M. Subjective Perception of Lactose Intolerance Does Not Always Indicate Lactose Malabsorption. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8(7):581-6.
12. Uyanık A. Beta-galaktozidaz Enziminin Mikrobiyal Hücrelerden İzolasyonu. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. 2008.
13. Kermasha S, Eskin MNA. Enzymes: Novel Biotechnological Approaches for the Food Industry, Academic Press, London; 2021.
14. Ureta MM, Martins GN, Figueira O, Pires PF, Castilho PC, Gomez-Zavaglia A. Recent advances in β -galactosidase and fructosyltransferase immobilization technology. Crit Rev Food Sci Nutr 2021;61(16):2659-90.
15. Panesar PS, Kumari S, Panesar R. Potential applications of immobilized β -galactosidase in food processing industries. Enzyme Res 2010;2010:473137. doi:10.4061/2010/473137.
16. Datta S, Christena LR, Rajaram YRS. Enzyme immobilization: an overview on techniques and support material.3 Biotech 2013;3(1):1-9.
17. Jesionowski T, Zdarta J, Krajewska B. Enzyme immobilization by adsorption: a review. Adsorption 2014;20(5-6):801-21.
18. Zdarta J, Meyer AS, Jesionowski T, Pinelo M. A general overview of support materials for enzyme immobilization: characteristics, properties, practical utility. Catalysts 2018;8(2):92.
19. Atyaksheva LF, Dobryakova IV, Pilipenko OS. Adsorption of β -galactosidase on silica and aluminosilicate adsorbents. Russ J Phys Chem A 2015;89(3):497-501.
20. Bulut B. Ticari İnert Cam Katkılı Hidroksiapatit-alümina Ve Hidroksiapatit-zirkonya Kompozitlerinin Üretimi Ve Karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.2014.
21. Coutinho TC, Tardioli PW, Farinas CS. Phytase Immobilization on Hydroxyapatite Nanoparticles Improves Its Properties for Use in Animal Feed. Appl Biochem Biotechnol 2020;190(1):270-92.
22. Akça SG. Doğal hidroksiapatit toz üretimi, karakterizasyonu ve antibakteriyel özelliklerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi.

- Sakarya: Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.2016.
23. Martins ML, Pinto TS, Gomes AM, Jr Franchi GC, Zambuzzi W, Rodrigues CG, et al. Immobilization of Paclitaxel on Hydroxyapatite for Breast Cancer Investigations. *Langmuir* 2020;36(30):8723-32.
 24. Denes E, Barrière G, Poli E, Lévêque G. Alumina Biocompatibility. *J Long Term Eff Med Implants* 2018;28(1):9-13.
 25. Maryam R, Masoud M, Biocompatibility of alumina-based biomaterials-A review. *J Cell Physiol* 2019;234(4):3321-35.
 26. Neupane S, Patnode K, Li H, Baryeh K, Liu G, Hu J, et al. Enhancing Enzyme Immobilization on Carbon Nanotubes via Metal-Organic Frameworks for Large-Substrate Biocatalysis. *ACS Appl Mater Interfaces* 2019;27;11(12):12133-41.
 27. Souza Lima J, Boemo APSI, Araújo PHH, Oliveira D. Immobilization of endoglucanase on kaolin by adsorption and covalent bonding. *Bioprocess Biosyst Eng* 2021;44(8):1627-37.
 28. Kujawa J, Głodek M, Koter I, Ośmiałowski B, Knozowska K, Al-Gharabli S, et al. Molecular Decoration of Ceramic Supports for Highly Effective Enzyme Immobilization-Material Approach. *Materials (Basel)* 2021;3;14(1):201.
 29. Li S, Zhong L, Wang H, Li J, Cheng H, Ma Q. Process optimization of polyphenol oxidase immobilization: Isotherm, kinetic, thermodynamic and removal of phenolic compounds. *Int J Biol Macromol* 2021;185:792-803.
 30. Zhong L, Li J, Tian D, Cai J, Wang H, Ma Q. Immobilization of polyphenol oxidase on chitosan/organic rectorite composites for phenolic compounds removal. *Water Sci Technol* 2021;83(4):906-21.
 31. Coutinho CT, Tardioli PW, Farinas CS. Hydroxyapatite nanoparticles modified with metal ions for xylanase immobilization. *Int J Biol Macromol* 2020;150:344-53.
 32. Saire-Saire S, Garcia-Segura S, Luyo C, Andrade LH, Alarcon H. Magnetic bio-nanocomposite catalysts of CoFe₂O₄/hydroxyapatite-lipase for enantioselective synthesis provide a framework for enzyme recovery and reuse. *Int J Biol Macromol* 2020;148:284-91.

ZİRKONYUM YÜZEYLERE FARKLI YÜZEY PÜRÜZLENDİRME TEKNİKLERİ SONRASI YAPIŞTIRILAN SERAMİK BRACKETLERİN BAĞLANMA DAYANIMLARININ KARŞILAŞTIRMALI OLARAK İNCELENMESİ: İN-VİTRO ÇALIŞMA

SHEAR BOND STRENGTH OF CERAMIC BRACKETS BONDED TO ZIRKONIUM SURFACES AFTER DIFFERENT SURFACE PREPERATION TECHNIQUES: AN IN VITRO STUDY

Emine KARSLI¹ , Evren ÖZTAŞ² 

¹İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: E.K. 0000-0002-3463-6598; E.Ö. 0000-0001-9095-0525

Citation/Atf: Karşlı E, Öztaş E. Zirkonyum yüzeylere farklı yüzey pürüzlendirme teknikleri sonrası yapıştırılan seramik braketlerin bağlanma dayanımlarının karşılaştırmalı olarak incelenmesi: in-vitro çalışma. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2022;5(2):105-111. <https://doi.org/10.26650/JAHR2022-1105417>

ÖZ

Amaç: Monolitik zirkonyum yüzeylere, estetik beklentileri karşılamak amacıyla sık tercih edilen seramik braketlerin bağlanma dayanımını inceleyen çalışmalara az rastlanmaktadır. Bu çalışmanın amacı farklı pürüzlendirme yöntemleri uygulanmış zirkonyum yüzeylere yapıştırılan seramik braketlerin bağlanma dayanımını ölçmek ve kopma bölgelerini Artık adeziv indeksi (Adhesive Remnant Index: ARI) skorlaması ile değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: 40 adet zirkonyum blok 4 eşit gruba ayrılarak hidroflorik asit (HF), alüminyum oksit (Al₂O₃) ile kumlama, Er-YAG lazer ve Nd-YAG lazer ile yüzey pürüzlendirme işlemleri yapılmış ve tüm seramik braketler yüzeylere yapıştırılmıştır. Universal test cihazıyla braketlerin yüzeylere bağlanma dayanımları Megapascal (Mpa) cinsinden kaydedilmiştir. Sıyırma testi sonrası zirkonyum yüzeylerdeki kopma bölgeleri optik mikroskopta x20 büyütme altında yüzeyler incelenmiştir.

Bulgular: Yapılan değerlendirme sonucunda sırasıyla bağlanma dayanımı ortalama değerleri 4,56±1,99 MPa, 6,88±2,04 MPa, 7,43±1,47 MPa, 5,66±2,31 MPa ile en düşük HF grubu, en yüksek ise Er-YAG grubu olmuştur. Er-YAG grubunda ölçülen değer HF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür (p<0.05). ARI skorları incelendiğinde Er-YAG grubunda örneklerin %40'ında tüm artık kompozitin porselen yüzeyinde kaldığı (ARI skoru 1) görülmüştür.

Sonuç: Ortodonti kliniğinde kullanılan HF ile pürüzlendirme yöntemi sonrası braketlerin zirkonyum yüzeylere bağlanma dayanımı yetersiz bulunmuştur. Zirkonyum yüzeylere Er-YAG lazer ile pürüzlendirme yönteminin seramik braketlerde daha fazla bağlanma dayanımı sağladığı gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: monolitik zirkonyum, seramik braket, bağlanma dayanımı, yüzey pürüzlendirme, lazer

ABSTRACT

Objective: There are few studies examining the shear bond strength (SBS) of ceramic brackets (which are frequently chosen to meet aesthetic expectations), on monolithic zirconium surfaces. The aim of this study is to measure the SBS of ceramic brackets adhered to the zirconium surfaces, to which different surface roughening methods have been applied and to evaluate the rupture areas with ARI scoring.

Materials and method: 40 zirconium blocks were divided into 4 equal groups and surface roughening processes performed with hydrofluoric acid (HF), sandblasting with aluminum-oxide (Al₂O₃), Er-YAG and Nd-YAG laser. All ceramic brackets were adhered to the surfaces. The SBS values of the brackets to surfaces were recorded in MPa with a universal test machine. For ARI scoring, the surfaces were examined under x20 magnification with optical microscope.

Results: the mean SBS values were 4.599±1.989, 6.879±2.037, 7.429±1.468, 5.665±2.308 MPa respectively, with the lowest being the HF group and the highest being the Er-YAG group. It was observed that the measured value in the Er-YAG group was statistically higher than the HF group. When Adhesive Remnant Index (ARI) scores were examined, it was observed that in 40% of the samples in the Er-YAG group, all residual composite remained on the zirconium.

Conclusion: the SBS of the HF method, which is frequently used in orthodontic clinics, to zirconium was found insufficient. It has been shown that surface roughening of zirconium with Er-YAG laser provides more SBS with ceramic brackets.

Keywords: monolithic zirconium, ceramic bracket, bond strength, surface roughening, laser

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Emine KARSLI E-mail: karsli.emine@live.com

Başvuru/Submitted: 18.04.2022 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 15.05.2022 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 23.05.2022 •

Kabul/Accepted: 24.05.2022 • **Online Yayın/Published Online:** 13.06.2022



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

GİRİŞ

Günümüzde erişkin hastaların ortodontik tedaviye olan ilgisi artmaktadır (1). Bu durum ortodontik tedavi prosedürleriyle ilgili bazı sorunları da beraberinde getirmektedir (2). Bunlardan en önemlisi erişkin hastaların adölesan vakalara oranla daha fazla dental restorasyona sahip olmalarıdır. Ancak dental restorasyon üzerine sabit ortodontik ataşman yapıştırma prosedürü üzerinde henüz konsensus sağlanamamıştır. Estetik beklentileri yüksek olan erişkin hasta popülasyonunda, hasta konforunu ve tedavi başarısını yüksek seviyede tutmak için, braket yapıştırılması tedavinin en önemli aşamalarından biridir (3).

Literatürde ortodontik ataşmanların ideal bağlanma dayanımını ölçmek amacıyla yapılan in-vitro çalışmalarda en sık kullanılan yöntemlerden biri makaslama bağlanma dayanımının ölçülmesi (Shear Bond Strength, SBS) yöntemidir (4). İdeal bağlanma dayanımı güncel literatürde 6-10 MPa olarak değerlendirilmektedir (5-6). Bu değer düşük olması, yetersiz bağlanma ile sonuçlanıp braketin düşmesine, yüksek olması ise diş veya restorasyon yüzeyinde çatlak ve kırıklara sebep olabilmektedir (7-8). Artan estetik beklentilerden dolayı son yıllarda seramik braketlerin kullanımı artmaktadır (9). Diş minesine mekanik bağlanan metal braketlerden farklı olarak kimyasal bağlanan seramik braketler için önerilen birçok pürüzlendirme yöntemi bulunmakta, ancak bunlardan hiçbiri yeterli bağlanmayı sağlamamaktadır (5).

Erişkin hastalarda bulunan porselen kronlar sabit ortodontik tedavinin uygulanmasını zorlaştırmaktadır. Bunun sebebi braketlerin bağlanma dayanımının en düşük gözlemlendiği yüzeylerin porselen yüzeylerdir (10). Erişkin hastalarda kullanılan son derece yüksek sertlik ve dayanıklılıktaki monolitik zirkonyum, ideal bağlanma dayanımına ulaşmanın en zor olduğu materyallerden biridir. Güncel literatürde henüz monolitik zirkonyum yüzeylerin ideal yüzey hazırlığıyla alakalı konsensus sağlanamamıştır (11).

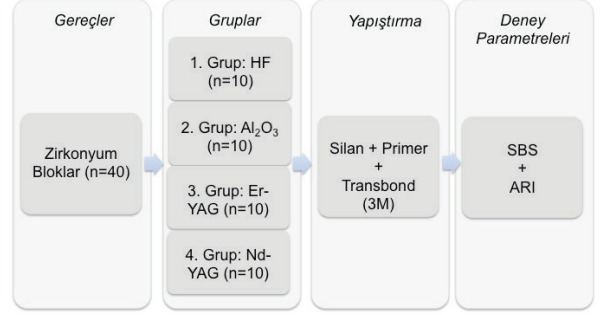
Literatürde monolitik zirkonyum yüzeylere bağlanma dayanımını artırma amacıyla başvurulan en temel yüzey pürüzlendirme tekniği hidroflorik (HF) asit ile pürüzlendirme; en yaygın kullanılan diğer yöntemi ise alüminyum oksit (Al_2O_3) ile kumlama yöntemidir (5, 12). Konvansiyonel yöntemlere alternatif olarak lazerlere de başvurulmuştur. Ancak yapılan literatür taramasında farklı lazer tekniklerinin kıyaslamasına rastlanmamıştır (13).

Bu in-vitro çalışmanın amacı, monolitik zirkonyum yüzeylere HF asit, Al_2O_3 ile kumlama, Er-YAG ve Nd-YAG lazerler ile yüzey pürüzlendirmeleri sonrası uygulanan seramik braketlerin bağlanma dayanımlarının karşılaştırmalı olarak incelenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

G*Power programıyla yapılan Power analizinde, %95 güven (1- α), %95 test gücü (1- β), $f=0,40$ (large) etki büyüklüğü ile deney yapılması gereken grup içi örnek sayısı $n=10$, toplam örnek sayısı 40 olarak elde edilmiştir. Bu çalışmaya dahil edilen 40 adet CAD-CAM teknolojisi ile hazırlanmış monolitik zirkonyum porselen blok (Labcera Seramik, İstanbul, Türkiye), boyutları 15

mm x 15 mm x 2 mm olacak şekilde kesilmiştir. Bloklar rastgele seçilen 10'ar zirkonyum bloktan oluşan 4 eşit gruba ayrılmıştır. Deneyin iş akış şeması Şekil 1'de gösterildiği gibidir.



Şekil 1: Deneyin iş akış şeması

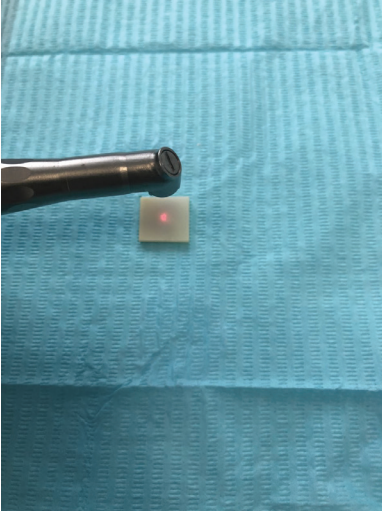
Deney Gruplarının Oluşturulması

Yüzey pürüzlendirme yöntemi olarak 1. gruba HF asit, 2. gruba Al_2O_3 ile kumlama, 3. gruba Er-YAG lazer, 4. gruba Nd-YAG lazer uygulanmıştır. 1. grupta, örnek yüzeyine %9,6'lık HF asit 120 saniye uygulanmış ve pamuk rulo ile temizlenmiştir. 2. grupta örnek yüzeyine ağız içi kumlama cihazı yardımıyla (Microetcher II, Danville Materials, Oakland, ABD) 2,5 bar basınç altında, örnek yüzeylerine dik olacak şekilde ortalama 10 mm uzaklıktan, 10 saniye süre ile, 50 μm boyutundaki Al_2O_3 ile kumlama işlemi yapılmıştır. 3. grupta örnekler üretici firma talimatlarına göre 2940 nm dalga boyunda, MSP (Maxi Short Pulse) modunda, pulsasyon genişliği 100 mikrosaniye (μs), 1,3 probe çapı ile pulsasyon sıklığı 20 Hertz (Hz) ve gücü 2 W olan Er-YAG lazer (Fotona, At Fidelis, Ljubljana, Slovenya) uygulanmıştır. Cihaz, hava ve suyla, non kontak modda, pulsasyon enerjisi 100 mJ olacak şekilde seramik yüzeylerinden 1 mm uzaklıktan homojen bir yüzey elde etmek için elle süpürme hareketi yaparak tüm yüzeye 10 saniye boyunca uygulanmıştır (Şekil 2). 4. grupta örnekler üretici firma talimatlarına göre 1064 nm dalga boyunda, pulsasyon genişliği 150 mikrosaniye (μs), pulsasyon sıklığı 20 Hertz (Hz) ve gücü 2 W olan Nd-YAG lazer (Fotona, At Fidelis, Ljubljana, Slovenya) uygulanmıştır (Şekil1, 2) (Şekil 3). Cihaz, hava ve suyla, non kontak modda, pulsasyon enerjisi 100 mJ, enerji yoğunluğu 141,54 J/cm² olacak şekilde seramik yüzeylerinden 1 mm uzaklıktan homojen bir yüzey elde etmek için elle süpürme hareketi yaparak tek bir kişi tarafından (E.K.) tüm yüzeye 10 saniye boyunca uygulanmıştır.

Yapıştırma Prosedürü

Tüm örnek yüzeyler, debrislere arındırılmaları için 20 saniye boyunca basınçlı suyla yıkanıp kurutulmuştur. Tüm gruplardaki kuru yüzeylere Silan (ESPE-Sil, 3M ESPE Seefeld, Almanya), fırça yardımıyla tek kat halinde uygulanarak kurumaya bırakılmıştır. Primer olarak Transbond XT Primer (3M/Unitek, Monrovia, California) sürülerek 5 saniye hava ile kurutulup LED ışık kaynağı (Eliapar™ S10, 3M/Unitek, Monrovia, California) uygulanmıştır. Braket tabanının yüzey alanı 10,96 mm² olan monokristalin 0,018" slot seramik alt kesici braketleri (Zhejiang Medical, Zhejiang Province, China) ışıkla sertleşen reçine kompozit olan Transbond XT Light-Cure Adeziv (3M/Unitek, Monrovia, Cali-

fornia uygulanarak, polimerizasyonu için LED ışık kaynağı (braketin oklüzal, gingival, distal ve mezial yüzeylerinden 10'ar sn olacak şekilde) 40 saniye boyunca uygulanarak yapıştırılmıştır.



Şekil 2: Zirkonyum örnek yüzeyine Er-YAG lazer ile pürüzlendirme uygulaması



Şekil 3: Deneyde kullanılan Fotona lazer cihazı

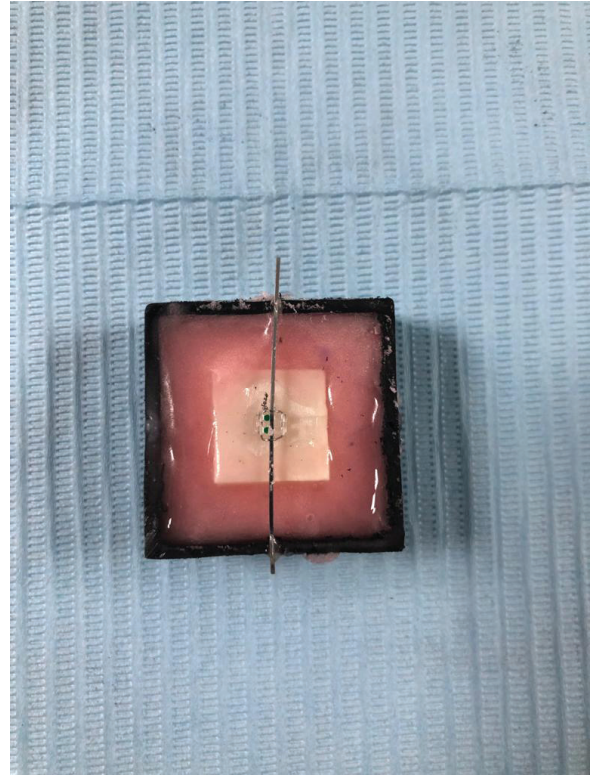
Örneklerin Taşıyıcı Bloklara Aktarılması

Çalışmada zirkonyum yüzeylere farklı yüzey pürüzlendirme tekniklerinin ardından yapıştırılan örnekler bağlanma dayanım testine girmeden önce evrensel test cihazına aktarmak için 3x3x2,2 cm boyutlarındaki kalıplar içinde akrilik malzemeye gömülmüştür. Test cihazında kuvvet vektörünün doğru iletilmesi için, kalıpların kenarlarının orta noktaları işaretlenmiş, 0,018" slot seramik braketlerden tam dimensiyonda 0,018x0,025" paslanmaz çelik düz tel geçirilerek sabitlenmiştir (Şekil 4). Bağlanma dayanımı ölçülebilmesi için hazır plastik kalıplar yüzeyde kalacak şekilde akrilik materyal içine gömülmüştür. Akriliğin polimerizasyonu su soğutması altında gerçekleştirilmiştir.

Bağlanma Dayanımı Değerlendirmesi

Yapıştırılan braketlerin bağlanma dayanımı İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde bulunan Instron evrensel test cihazı

(AG-IS, SHIMADZU Corp., Kyoto, Japan) ile ölçülmüştür. Cihazın alttaki sabit tablasına örnekler yerleştirilmiş, üst hareketli parçasına ise bıçak sırtı şeklinde sonlanan yüklemeye ucu bağlanmıştır. Yüklemeye ucunun yönü braketin tabanı doğrultusunda paralel olacak şekilde, braket ile porselen yüzey arasında yerleştirilmiştir. Test cihazının hareketli üst tablasının hızı 1 mm/dakika, aygıtın uygulayacağı maksimum kuvvet ise 500 N olarak ayarlanmış ve ölçümler 0,2 N hassasiyetle yapılmıştır. Braketin yapıştırılan porselen yüzeyden ayrıldığı andaki kuvvet değeri Newton (N) olarak kaydedilmiş, ardından bu değerin MPa'ya dönüştürülmesi için, $MPa=N$ (uygulanan kuvvet)/ mm^2 (yüzey alanı) formülü kullanılmıştır ve sonuçlar bağlanma dayanım değerleri olarak kaydedilmiştir.



Şekil 4: Örneklerin taşıyıcı bloklara aktarılması

Artık Adeziv İndeksi Skorlaması

Seramik braketler, zirkonyum yüzeyinden ayrıldıktan sonra kırılmanın nerede meydana geldiğini inceleyebilmek için artık adeziv indeksi (Adhesive Remnant Index: ARI) skorlaması kullanılmıştır. Skorlama için Bishara ve Truelove tarafından tanımlanan modifiye ARI indeksi kullanılarak örnekler değerlendirilmiştir (14). ARI skorları aşağıda gösterildiği gibi 1, 2, 3, 4, 5 olarak sınıflandırılmak üzere, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde bulunan ışık mikroskobu (Olympus SZX7, Tokyo, Japan) kullanılarak 20x büyütme altında incelenmiştir.

Skor 1: Artık kompozitin tamamı porselen yüzeyinde kalmıştır.

Skor 2: Artık kompozitin %90'dan fazla kısmı porselen yüzeyinde kalmıştır.

Skor 3: Artık kompozitin %10'dan daha fazla, %90'dan daha az kısmı porselen yüzeyinde kalmıştır.

Skor 4: Artık kompozitin %10'dan az kısmı porselen yüzeyinde kalmıştır.

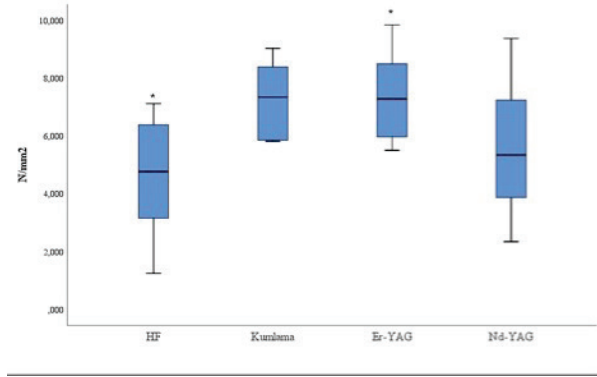
Skor 5: Porselen yüzeyinde hiç artık kompozit kalmamıştır.

İstatistiksel Değerlendirme

Bağlanma dayanım değerlerinin (shear bond strength, SBS) değerlendirilmesinde ANOVA ve Tukey's testleri, ARI skorlaması için ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programında yapılmıştır. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Zirkonyum yüzeylere farklı pürüzlendirme işlemi uygulanıp seramik braketler yapıştırıldıktan sonra, örnekler makaslama testine tabi tutularak bağlanma dayanımı ölçülmüştür (Şekil 5). Ölçülen değerler HF grubu için ortalama $4,599 \pm 1,989$ MPa, Al_2O_3 grubu $6,879 \pm 2,037$ MPa, Er-YAG grubu $7,429 \pm 1,469$ MPa, Nd-YAG grubu $5,665 \pm 2,308$ MPa olarak hesaplanmıştır (Tablo 1).



Şekil 5: Zirkonyum yüzeye seramik braketlerin makaslama testi sonrası bağlanma dayanımlarına etki eden pürüzlendirme yöntemlerinin kutu grafiği. (Tukey's çoklu karşılaştırma testi sonucu HF-Er-YAG grupları arası $p = 0,014$, $*p < 0,05$)

Tablo 1: Deney gruplarının zirkonyum yüzeye seramik braketlerin makaslama testi sonrası bağlanma dayanımlarının analizi

Gruplar	Ortalama	Standart sapma	Standart hata	%95 interval aralığında	
				En düşük	En yüksek
HF	4,599	1,989	0,628	3,176	6,022
Al_2O_3	6,879	2,037	0,644	5,421	8,336
Er-YAG	7,429	1,468	0,464	6,378	8,480
Nd-YAG	5,665	2,308	0,730	4,013	7,316
Total	6,143	2,143	0,347	5,440	6,846

MPa: megapascal

Ölçülen değerler gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Yapılan Tukey's çoklu karşılaştırma testine göre; HF grubu bağlanma değerleri açısından Al_2O_3 ve Nd-YAG gruplarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$). HF grubunda ölçülen değer Er-YAG grubuna göre istatistik olarak daha düşük olduğu görülmüştür ($p < 0,05$) (Tablo 2).

Al_2O_3 grubu bağlanma değerleri açısından HF, Er-YAG ve Nd-YAG gruplarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Er-YAG grubu bağlanma değerleri açısından Al_2O_3 ve Nd-YAG gruplarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p > 0,05$). Er-YAG grubunda ölçülen değer HF grubuna göre istatistik olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0,05$) (Tablo 2).

Nd-YAG grubu bağlanma değerleri açısından HF, Al_2O_3 ve Er-YAG gruplarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 2).

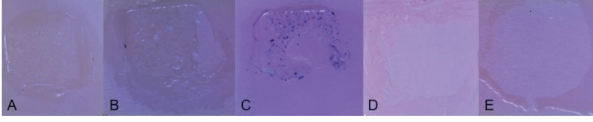
Tablo 2: Zirkonyum yüzeye seramik braketlerin makaslama testi sonrası bağlanma dayanımlarına etki eden farklı pürüzlendirme yöntemlerinin Tukey's çoklu karşılaştırma testi sonuçları.

	Tukey Testi
HF- Al_2O_3	0,064
HF- Er-YAG	*0,014
HF- Nd-YAG	0,627
Al_2O_3 - Er-YAG	0,924
Al_2O_3 - Nd-YAG	0,523
Er-YAG- Nd-YAG	0,208

* $p < 0.05$

Zirkonyum yüzeylerin makaslama testi sonucunda örnekler $\times 20$ büyütmede mikroskopta incelenmiş ve yüzeydeki kopma bölgeleri Şekil 6'de gösterildiği gibi belirlenmiştir. ARI skorları ki-kare testine göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 3). ARI skorları dağılımı Tablo 3'de gösterildiği gibi HF grubunda örneklerin %10'unda tüm artık kompozitin porselen yüzeyinde kaldığı (ARI skoru 1), %20 'sinde artık kompozitin %90'dan fazlasının porselen yüzeyinde kaldığı (ARI skoru 2), %30'unda artık kompozitin %10'dan fazlası, %90'dan az kısmının porselen yüzeyinde kaldığı (ARI skoru 3), %20'sinde artık kompozitin %10'dan az kısmının porselen yüzeyinde kaldığı (ARI skoru 4), %20'sinde porselen yüzeyinde hiç artık kompozit kalmadığı (ARI skoru 5) görülmüştür.

ARI skorları dağılımı Al_2O_3 grubunda örneklerin %30'unda tüm artık kompozitin porselen yüzeyinde kaldığı (ARI skoru 1), %20 'sinde artık kompozitin %90'dan fazlasının porselen yüzeyinde kaldığı (ARI skoru 2), %20'sinde artık kompozitin %10'dan fazlası, %90'dan az kısmının porselen yüzeyinde kaldığı (ARI skoru 3), %20'sinde artık kompozitin %10'dan az kısmının porselen yüzeyinde kaldığı (ARI skoru 4) görülmüştür.



Şekil 6: Zirkonyum yüzeye seramik braketlerin makaslama testi sonrası kopma bölgelerinin x20 büyütme ile mikroskop altında incelenmesi. (A: Skor 1, Er-YAG grubundan bir örnek yüzeyi B: Skor 2, Nd-YAG grubundan bir örnek yüzeyi C: Skor 3, HF grubundan bir örnek yüzeyi, D: Skor 4, Al₂O₃ grubundan bir örnek yüzeyi, E: Skor 5, HF grubundan bir örnek yüzeyi.)

Tablo 3: Zirkonyum yüzeye seramik braketlerin makaslama testi sonrası ARI skorları, skorların yüzdelik dağılımı ve ki-kare testine göre sonuçları (p>0,05).

Gruplar	ARI Skorları					p
	1	2	3	4	5	
HF	1 (%10)	2 (%20)	3 (%30)	2 (%20)	2 (%20)	0,948
Al ₂ O ₃	3 (%30)	2 (%20)	3 (%33)	2 (%20)	0 (%0)	
Er-YAG	4 (%40)	2 (%20)	2 (%20)	1 (%10)	1 (%10)	
Nd-YAG	2 (%20)	3 (%30)	3 (%30)	1 (%10)	1 (%10)	

ARI skorları dağılımı Er-YAG grubunda örneklerin %40'ında tüm artk kompozitin porselen yüzeyinde kaldığı (ARI skoru 1), %20 'sinde artk kompozitin %90'dan fazlasının porselen yüzeyinde kaldığı (ARI skoru 2), %20'sinde artk kompozitin %10'dan fazlası, %90'dan az kısmının porselen yüzeyinde kaldığı (ARI skoru 3), %10'unda artk kompozitin %10'dan az kısmının porselen yüzeyinde kaldığı (ARI skoru 4), %10'unda porselen yüzeyinde hiç artk kompozit kalmadığı (ARI skoru 5) görülmüştür.

ARI skorları dağılımı Nd-YAG grubunda örneklerin %20'sinde tüm artk kompozitin porselen yüzeyinde kaldığı (ARI skoru 1), %30'unda artk kompozitin %90'dan fazlasının porselen yüzeyinde kaldığı (ARI skoru 2), %30'unda artk kompozitin %10'dan fazlası, %90'dan az kısmının porselen yüzeyinde kaldığı (ARI skoru 3), %10'unda artk kompozitin %10'dan az kısmının porselen yüzeyinde kaldığı (ARI skoru 4), %10'unda porselen yüzeyinde hiç artk kompozit kalmadığı (ARI skoru 5) görülmüştür.

TARTIŞMA

Feldspatik porselen materyallere ortodontik ataşmanların bağlanma dayanımını literatürde inceleyen birçok çalışma yer alırken, klinikte sıklıkla kullanılan, estetik olan ve yüksek dayanıklılığa sahip monolitik zirkonyum restorasyonlara bağlanma dayanımını inceleyen yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır (15-18). Erişkin hastalarda bulunan dental restorasyonlar üzerine ortodontik ataşmanların yapıştırma prosedürlerinin ideal bağlanma dayanımının belirlenmesi için yeni alternatif yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır (19-20). Estetik kaygılar nedeniyle sık kullanılan seramik braketlerin bağlanma dayanımını değerlendiren çalışmalar yetersiz sayıdadır.

Standart feldspatik porselen restorasyonlardan farklı olarak monolitik zirkonyum silika partikülü içermediğinden HF asit ile

pürüzlendirilebilir bir porselen özelliği göstermediğini savunan çalışmalar mevcuttur (21-22). Al₂O₃ ile kumlama yönteminin bazı araştırmacılar tarafından yüksek bağlanma dayanımı sağladığı savunulsa da restorasyon yüzeyine makroskopik düzeyde zarar vermesi ve braket çıkartılması sonrası restorasyonda kalıcı hasar bırakması sebebiyle farklı yüzey pürüzlendirme yaklaşımlarına ihtiyaç duyulmaktadır (12, 23, 24). Yapılan literatür taramasında diş hekimliğinde genellikle sert doku cerrahilerinde kullanılan Er-YAG ve Nd-YAG lazerlerin monolitik zirkonyum yüzeylerde pürüzlendirme işlemleri sonrası yüzey özelliklerini inceleyen ve bu yüzeylere yapıştırılan seramik braketlerin bağlanma dayanımına etkileşimi karşılaştırmalı incelemesine rastlanmamıştır (26-27). Bu çalışmanın amacı konvansiyonel yüzey pürüzlendirme yöntemleri olan HF ve Al₂O₃ ile kumlama ile Er-YAG ve Nd-YAG lazer uygulamalarının zirkonyum yüzeye seramik braketlerin bağlanma dayanımına etkilerini karşılaştırmalı olarak in-vitro incelemektir.

Monolitik zirkonyum yüzeylere ortodontik ataşmanların bağlanma dayanımını değerlendiren literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan Yassaei ve ark. ve Mokhtorpur ve ark. monolitik zirkonyum yüzeye metal braket uygulayarak bağlanma dayanımını ölçmüşlerdir. Bu amaçla iki çalışmada da yüzeylere HF uygulanmış ve ataşmanlar yapıştırılmıştır. Bu çalışmalarda bağlanma dayanım değerleri sırası ile 5,84±0.78 MPa ve 6,11±0.94 MPa bulunmuştur. Bu çalışmalarda metal braketler incelenmiş olmasına rağmen bizim çalışmamızda da HF asit uygulanan grupta bağlanma dayanım testi sonucu bu çalışmalarda benzer sonuçlar alınmıştır.

Yassaei ve ark. HF asit uygulamasına ek olarak kumlama ve Er-YAG lazer (2W) uygulaması karşılaştırmalı olarak incelenmiştir ve kumlama yapılan grubun bağlanma dayanımını en yüksek bulmuşlardır. Ancak bu çalışmada Er-YAG lazer (2W) uygulaması Nd-YAG lazer ile farklılık göstermemesine rağmen, HF uygulamalarına göre en yüksek bağlanma dayanımı gösteren grup olmuştur. ARI skorları değerlendirildiğinde de Er-YAG lazer grubunda Skor 1'de görülen örnek sayısı yüksek bulunmuştur ve bu bulgular tutarlılık göstermektedir. Er-YAG lazer bulguları karşılaştırıldığında bu çalışma ile bizim çalışmamız uyumsuzdur. Bu uyumsuzluğun örneklem sayısındaki farklılıktan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Buna ek olarak Yassaei ve ark. yaptıkları çalışmada ARI skoru değerlendirmesi bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızla arasında karşılaştırma yapılamamıştır.

Kurt ve ark. çalışmasında zirkonyum yüzeylere metal braket uygulamasının incelendiği çalışmada HF asit, kumlama, Cojet ve karbid frezle pürüzlendirilerek bağlanma dayanımı için MPa cinsinden sonuçlar değerlendirilmiş ve HF grubu 5,38±0,9 MPa ile en yüksek değeri göstermiştir (19). Bu sonuç, bu çalışmadaki HF grubu ile benzerlik göstermektedir.

Literatürde monolitik zirkonyum üzerine metal braketlerin bağlanma dayanımını değerlendiren birkaç çalışma olmasına karşın seramik braketlerin bağlanma dayanımını karşılaştıran yalnızca Çetik ve ark. ve Ju ve ark. çalışmaları bulunmaktadır. Çetik ve ark. çalışmasında kumlama ve Er-YAG lazer ile pürüzlendirilen zirkonyum yüzey üzerindeki metal ve seramik braketlerin bağ-

lanma dayanımı incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda her iki pürüzlendirme metodu sonrası yapıştırılan seramik braketlerin bağlanma dayanım değerleri metal braketlere göre daha düşük bulunmuştur. Bu durum literatürde metal braketlerin mekanik tutuculuk yoluyla, seramik braketlerin ise kimyasal tutuculukla bağlanmasıyla açıklanmaktadır

Seramik braketlerin zirkonyum yüzeylere bağlanma dayanımını güçlendirme alternatiflerini araştıran Ju ve ark. çalışmasında, standart prosedürde zirkonyum yüzeye yapılan silan uygulamasını braket yüzeyine de uygulayarak bağlanma dayanımını arttırmayı amaçlamışlardır. Hem braket hem zirkonyum yüzeye yapılan silan uygulaması sonrası bağlanma dayanımının arttığı gözlenmiştir. Bu çalışmada silan uygulaması yalnızca zirkonyum yüzeye yapılmıştır. Literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak HF asit ile Al_2O_3 ile kumlama ile pürüzlendirme metodlarına ek olarak Er-YAG ve Nd-YAG lazer ile pürüzlendirmenin etkileri incelenmiştir ve Er-YAG lazer uygulaması ile uygun bağlanma dayanım değerleri elde edilmiştir.

Yapılan deney sonucunda ortodonti kliniğinde sıklıkla kullanılan pürüzlendirme yöntemi olan HF asit ile pürüzlendirme sonrası seramik braketlerin zirkonyum yüzeylere bağlanma dayanımı yetersiz bulunmuştur. Kumlama ile pürüzlendirme sonrası yeterli bağlanma dayanımı sağlanmasına karşın, yüzeyde kalıcı hasar oluşabilmektedir. Bu nedenle ortodontik ataşmanın çıkartılması sonrası kron restorasyonunun değiştirilmesi ve hastaya ek uygulamalar yapılması gerekebilmektedir. Bu çalışmada gruplar arası yapılan karşılaştırmalar, Er-YAG lazer ile daha başarılı bağlanma dayanımı sağlandığını göstermiştir. Ancak farklı pürüzlendirme yöntemleriyle oluşan materyal yüzey özelliklerindeki değişikliklerin daha detaylı analizinin yapılabilmesi için kapsamlı in-vitro çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- E.K.; Veri Toplama- E.K.; Veri Analizi/Yorumlama- E.K., E.Ö.; Yazı Taslağı- E.K.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- E.Ö.; Son Onay ve Sorumluluk- E.K.; Malzeme ve Teknik Destek- E.K.; Süpervizyon E.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study-E.K.; Data Acquisition- E.K.; Data Analysis/Interpretation- E.K., E.Ö.; Drafting Manuscript- E.K.; Critical Revision of Manuscript- E.Ö.; Approval and Accountability- E.K.; Material and Technical Support- E.K.; Supervision- E.Ö.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Blatz MB, Sadan A, Kern M. Resin-ceramic bonding: a review of the literature. *J Prosthet Dent* 2003;89(3):268-74.
2. Karan S, Büyükyılmaz T, Toroğlu MS. Orthodontic bonding to several ceramic surfaces: Are there acceptable alternatives to conventional methods? *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2007;132(2):14. doi:10.1016/j.ajodo.2006.12.006
3. Poosti M, Jahanbin A, Mahdavi P, Mehrnough S. Porcelain conditioning with Nd: YAG and Er:YAG laser for bracket bonding in orthodontics. *Lasers Med Sci* 2012;27(2):321-4.
4. Ajlouni R, Bishara SE, Oonsombat C, Denehy GE. Evaluation of modifying the bonding protocol of a new acid-etch primer on the shear bond strength of orthodontic brackets. *Angle Orthod* 2004;74(3):410-3.
5. Barbosa VLT, Almeida MA, Chevatarese O, Keith O. Direct bonding to porcelain. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1995;107(2):159-64.
6. Bourke BM, Rock WP. Factors affecting the shear bond strength of orthodontic brackets to porcelain. *Br J Orthod* 1999;26(4):285-90.
7. Thurmond JW, Barkmeier WW, Wilwerding TM. Effect of porcelain surface treatments on bond strengths of composite resin bonded to porcelain. *J Prosthet Dent* 1994;72(4):355-9.
8. Wang WN, Meng CL, Targn TH. Bond strength: a comparison between chemical coated and mechanical interlock bases of ceramic and metal brackets. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1997;111(4):374-81.
9. Lemke K, Xu X, Hagan JL, Armbruster PC, Ballard RW. Bond strengths and debonding characteristics of two types of polycrystalline ceramic brackets. *Aust Orthod J* 2010;26(2):134-40.
10. Smith GA, McInnes-Ledoux P, Ledoux WR, Weinberg R. Orthodontic bonding to porcelain—bond strength and refinishing. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1988;94(3):245-52.
11. Schmage P, Nergiz I, Herrmann W, Özcan M. Influence of various surface-conditioning methods on the bond strength of metal brackets to ceramic surfaces. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2003;123(5):540-6.
12. Zachrisson YO, Zachrisson BU, Büyükyılmaz T. Surface preparation for orthodontic bonding to porcelain. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1996;109(4):420-30.
13. Erdur EA, Basciftci FA. Effect of Ti:sapphire laser on shear bond strength of orthodontic brackets to ceramic surfaces. *Lasers Surg Med* 2015;47(6):512-9.
14. Bishara SE, Trulove TS. Comparisons of different debonding techniques for ceramic brackets: An in vitro study: Part II. Findings and clinical implications. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1990;98(3):263-73.
15. Ramakrishnaiah R, Alkheraif AA, Divakar DD, Matinlinna JP, Vallittu PK. The effect of hydrofluoric acid etching duration on the surface micromorphology, roughness, and wettability of dental ceramics. *Int J Mol Sci* 2016;17(6):822.
16. Ho GW, Matinlinna JP. Insights on ceramics as dental materials. Part I: ceramic material types in dentistry. *Silicon* 2011;3(3):109-15.
17. Grewal Bach GK, Torrealba Y, Lagravère MO. Orthodontic bonding to porcelain: a systematic review. *Angle Orthod* 2014;84(3):555-60.
18. Yucel MT, Aykent F, Akman S, Yoldem I. Effect of surface treatment methods on the shear bond strength between resin cement and all-ceramic core materials. *J Non Cryst Solids* 2012;358(5):925-30.

19. Kurt I, Çehreli ZC, Özçirpıcı AA, Şar Ç. Biomechanical evaluation between orthodontic attachment and three different materials after various surface treatments: A three-dimensional optical profilometry analysis. *Angle Orthod* 2019;89(5):742-50.
20. Özcan M. The use of chairside silica coating for different dental applications: a clinical report. *J Prosthet Dent* 2002;87(5):469-72.
21. Ju GY, Lim BS, Moon W, Park SY, Oh S, Chung SH. Primer-treated ceramic bracket increases shear bond strength on dental zirconia surface. *Materials (Basel)* 2020;13(18):4106.
22. Yi YA, Ahn JS, Park YJ, vd. The effect of sandblasting and different primers on shear bond strength between yttria-tetragonal zirconia polycrystal ceramic and a self-adhesive resin cement. *Oper Dent* 2015;40(1):63-71.
23. Kocadereli I, Canay S, Akca K. Tensile bond strength of ceramic orthodontic brackets bonded to porcelain surfaces. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2001;119(6):617-20.
24. Blakey R, Mah J. Effects of surface conditioning on the shear bond strength of orthodontic brackets bonded to temporary polycarbonate crowns. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2010;138(1):72-8.
25. Weiner GP. Laser dentistry practice management. *Dent Clin* 2004;48(4):1105-26.
26. Stabholz A, Zeltser R, Sela M, vd. The use of lasers in dentistry: principles of operation and clinical applications. *Compend Contin Educ Dent* 2003;24(12):935-48.
27. Dederich DN, Bushick RD. Lasers in dentistry: separating science from hype. *J Am Dent Assoc* 2004;135(2):204-12.
28. Yassaei S, Aghili H, KhanPayeh E. Comparison of shear bond strength of rebonded brackets with four methods of adhesive removal. *Lasers Med Sci* 2014;29(5):1563-8.
29. Mokhtarapur H, Nafisifard M, Dadgar S, Etemadi A, Chiniforush N, Sobouti F. Shear Bond Strength of the Metal Bracket to Zirconium Ceramic Restoration Treated by the Nd: YAG Laser and Other Methods: An In Vitro Microscopic Study. *J Lasers Med Sci* 2020;11(4):411-6.
30. Cetik S, Ha TH, Sitri L, Duterme H, Pham V, Atash R. Comparison of Shear Strength of Metal and Ceramic Orthodontic Brackets Cemented to Zirconia Depending on Surface Treatment: An in Vitro Study. *Eur J Dent* 2019;13(2):150-5.

JOANNA BRIGGS ENSTİTÜSÜ (JBE) RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMALAR İÇİN KALİTE DEĞERLENDİRME ARACI'NIN TÜRKÇE'YE UYARLAMASI

TURKISH ADAPTATION OF JOANNA BRIGGS INSTITUTE (JBI) CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Gülşah HÜR¹ , Hamide ZENGİN² , Özge KARAKAYA SUZAN¹ , Tuğçe KOLUKISA¹ , Ayşe EROĞLU¹ , Nursan ÇINAR³ 

¹Sakarya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Doktora Programı, Sakarya, Türkiye

²Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Bilecik, Türkiye

³Sakarya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

ORCID ID: G.H. 0000-0002-1905-4135; H.Z. 0000-0002-2389-6466; Ö.K. 0000-0003-4526-4619; T.K. 0000-0002-5114-9951; A.E. 0000-0001-9515-1167; N.Ç. 0000-0003-3151-9975

Atf/Citation: Hür G, Zengin H, Karakaya Suzan Ö, Kolukisa T, Eroğlu A, Çınar N. Turkish adaptation of Joanna Briggs Institute (JBI) critical appraisal checklist for randomized controlled trials. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2022;5(2):112-117. <https://doi.org/10.26650/JARHS2022-1100929>

ÖZ

Amaç: Sistematik derleme ve meta analiz çalışmalarında, analize dahil edilecek çalışmaların kalitesinin değerlendirilmesi son derece önemlidir. Bu çalışma ile randomize kontrollü çalışmaların kalitesini değerlendirmek için Joanna Briggs Enstitüsü (JBE) tarafından geliştirilen "JBI Randomize Kontrollü Çalışmalar için Kalite Değerlendirme Aracı'nın Türkçe'ye uyarlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Joanna Briggs Enstitüsü Randomize Kontrollü Çalışmalar için Kalite Değerlendirme Aracı'nın dil eşdeğerliği geri-çeviri yöntemi; kapsam geçerliği uzman görüşüne başvurularak; güvenilirliği gözlemciler arası güvenilirlik ile incelenmiştir. Uzman görüşlerinin değerlendirilmesi için kapsam geçerlik indeksi (KGI) kullanılmıştır. Güvenilirlik, Kappa analizi ile değerlendirilmiştir. Değerlendiriciler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile bakılmıştır.

Bulgular: Uzman değerlendirmelerine göre KGI=1 olarak bulunmuştur. Beş uzmanın görüşleri Kendall W analizi ile değerlendirilmiş, aralarında istatistiksel olarak farkın olmadığı (Kendall W=.446) saptanarak, uzman puanlarının uyumlu olduğu görülmüştür. Kappa değeri .784 olarak bulunmuştur. Değerlendiriciler arasındaki ilişki $r=.843$ ($p<.001$) olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: Türkçe'ye uyarlanan "Randomize Kontrollü Çalışmalar için Kalite Değerlendirme Aracı'nın randomize kontrollü çalışmaların kalitesini değerlendirmede kullanılabilecek güvenli bir araç olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kalite değerlendirme, Randomize kontrollü çalışma, geçerlilik, güvenilirlik

ABSTRACT

Objective: In a systematic review and in meta-analysis studies, it is essential to evaluate the quality of the studies to be included in the analysis. This study was conducted to perform the Turkish validity and reliability study of the "JBI Critical Appraisal Checklist for Randomized Controlled Trials" developed by the Joanna Briggs Institute (JBI) to evaluate the quality of randomized controlled trials.

Materials and Methods: The language validity back-translation method of the JBI Critical Appraisal Checklist for Randomized Controlled Trials was used, content validity was confirmed by consulting expert opinions, and reliability was examined with inter-observer reliability. The content validity index (CVI) was used to evaluate expert opinions. Reliability was evaluated by Kappa analysis. The relationship between evaluators was examined by Spearman Correlation analysis.

Results: According to expert evaluations, CVI was found to be 1. The opinions of five experts were evaluated with Kendall W analysis, it was determined that there was no statistical difference between them (Kendall W=.446), and it was seen that the expert scores were compatible. Kappa value was found to be .784. The relationship between the raters was calculated as $r=.843$ ($p<.001$).

Conclusion: It has been determined that the "JBI Critical Appraisal Checklist for Randomized Controlled Trials" adapted into Turkish is a valid and reliable tool that can be used to evaluate the quality of randomized controlled trials.

Keywords: Quality assessment, Randomized controlled trial, validity, reliability

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Tuğçe KOLUKISA E-mail: tugcekolukisa@karabuk.edu.tr

Başvuru/Submitted: 09.04.2022 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 26.04.2022 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 26.04.2022 •

Kabul/Accepted: 28.04.2022 • **Online Yayın/Published Online:** 10.05.2022



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

GİRİŞ

Joanna Briggs Enstitüsü (JBI), Güney Avustralya'da Adelaide Üniversitesine bağlı Sağlık ve Tıp Bilimleri merkezli uluslararası bir araştırma ve geliştirme kuruluşudur. Kuruluş, sağlık sonuçlarının iyileştirilmesi için kanıta dayalı uygulamaları teşvik etmek ve desteklemek amacıyla çok sayıda yazılım, eğitim, kaynak ve yayının geliştirilmesine ve yayınlanmasına katkı sağlamaktadır. JBI eleştirel/kalite değerlendirme araçları, JBI ve işbirlikçileri tarafından geliştirilmiş ve kapsamlı emsal incelemesinin ardından JBI Bilimsel Komitesi tarafından onaylanmış çalışmalardan biridir (1). Çeşitli araştırma tasarımları için ayrı değerlendirme araçlarının olması sebebiyle literatürde oldukça yaygın kullanılan araçlardır (2, 3). Bu araçlar birçok alanda eğitim amaçlı kullanılmakla birlikte daha çok sistematik derleme çalışmalarında kullanılmak üzere tasarlanmıştır (1) ve kanıta dayalı uygulamalara önemli bir ivme kazandırmaktadır (3).

Sistematik derleme çalışmaları, belirli bir konuda yüksek kaliteli bilimsel bilgiyi tanımlayan, değerlendiren ve sentezleyen bilimsel araştırma yöntemleridir (2). Meta-analiz ile birlikte kanıt piramidinin en üst basamağında yer alır. Standartlara uygun yapıldığında klinik uygulama kılavuzları için önemli sonuçlar sağlayabilir (4). Sistematik derlemeler giderek yaygınlaşmakta, nasıl daha iyi kullanılacağı yönündeki ilgi de artmaktadır. Bu bağlamda sistematik derlemelerin geçerliliğini ifade eden metodolojik kalitesinin ve dâhil edilecek çalışmaların kalite değerlendirmesinin önemi ortaya çıkmaktadır (3). Değerlendirmeler, yanlılığın en aza indirilmesi amacıyla titiz bir süreç gerektirir ve genellikle iki bağımsız araştırmacı tarafından incelemeler yapılır (1-2, 4). Bu süreçte tüm aşamaların şeffaf olması çok önemlidir (2). Sistematik derlemelerin metodolojik kalitesi sonuçların hasta bakımına uygulanmasında dikkate alınması gereken önemli bir konudur (2). PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses) gibi sistematik derlemeler için geliştirilmiş kontrol listelerinin kullanılması metodolojik kalitenin sağlanması için gereklidir (5). Dâhil edilecek çalışmaların kalite değerlendirmeleri için ise çalışmaların türüne göre seçilmiş kalite değerlendirme araçları kullanılmalıdır (2). Bir sistematik derleme, konusuna göre bazen birden fazla çalışma türünü içerebildiği gibi kanıt düzeyi yüksek deneysel çalışmalar olan randomize kontrollü çalışmalar gibi tek bir çalışma türünü de içerebilir.

Randomize kontrollü çalışmalar, kanıta dayalı tıp için 'altın standart' olarak kabul edilmektedir (3, 6). İyi tasarlanmış ve yürütülmüş bir randomize kontrollü çalışma son derece güçlü olsa da birçok randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarının gücünü etkileyebilecek önemli eksiklikleri olabilir. Bu eksiklikler, çalışma öncesi güç analizlerinin olmaması, yanlış istatistiksel testler ve takip edilen kayıpların kırılma indeksini aştığı durumlar gibi faktörleri içermektedir (6). Bununla birlikte, randomizasyon ve körleme süreci, ölçüm hataları (terapötik veya yan etkileri etkileyen), plasebo etkisi, eşlik eden tedavilerin ve karıştırıcı faktörlerin etkisi çalışmaların kanıt gücünü etkileyen diğer önemli bileşenlerdir. O nedenle, randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen sonuçların özümsemesinden önce geçerliliğinin değerlendirilmesi önemlidir (7). Kanıtların eleştirel

olarak değerlendirilmesi bu süreçte kilit noktayı oluşturur (3). JBI Randomize Kontrollü Çalışmalar için Kalite Değerlendirme Aracı, içerdiği açıklamalı 13 soru maddesi ile araştırmacıların çalışmalardaki randomizasyon, körleme, grupların benzerlikleri ve istatistiksel analizlerin uygunluğu ile ilgili eleştirel bir değerlendirme yapmasını sağlamaktadır (8).

Hemşirelik biliminde sistematik derlemelerin son yıllarda önemli ölçüde arttığı görülmektedir. Bununla beraber sistematik derlemelerin metodolojik kalitesindeki eksiklikler dikkati çekmektedir. Çalışmaların kalite değerlendirmesinde kullanılan araçların yetersizliği de buna dâhildir (2, 5). Bu araçlar, sistematik derleme yapma sürecini titizlikle raporlamayı sağlarken araştırmacılar için bazı zorluklara neden olabilmektedir. Bu noktada önemli bir konu da bu araçların geçerliliği ve güvenilirliğidir. 2009 ve 2010 yıllarında ilk 10 hemşirelik dergisinde yayınlanan tüm sistematik derleme makalelerini analiz ederek metodolojik kalitelerini inceleyen bir çalışmada incelenen 39 çalışmadan %10'unun kalite değerlendirmesi ile ilgili kullanılan araçların geçerli ve güvenilir olup olmadığı ile ilgili konuları tartıştığı belirlenmiştir. Sonuç olarak benzer tasarımlara sahip çalışmalar için geçerli ve güvenilir, homojen kalite değerlendirme kriterlerinin kullanılmasına ihtiyaç vardır (2).

Son yıllarda ülkemizde de sistematik derleme çalışmaları yaygınlaşmaktadır. Sistematik derlemelere dâhil edilen çalışmaların kalitesinin uygun değerlendirme aracıyla değerlendirilmesi, yüksek kaliteli çalışmaların belirlenmesi ve sağlık politikalarına katkı sağlayacak kanıt düzeyi yüksek sonuçlara ulaşılmasını sağlayacaktır. Bu çalışma ile ülkemizdeki yazarların randomize kontrollü çalışmaları dâhil eden çalışmalarında kullanabilecekleri JBI tarafından geliştirilen Randomize Kontrollü Çalışmalar için Kalite Değerlendirme Aracı'nın Türkçe'ye uyarlanması amaçlanmıştır.

GEREK VE YÖNTEM

Araştırmanın Deseni

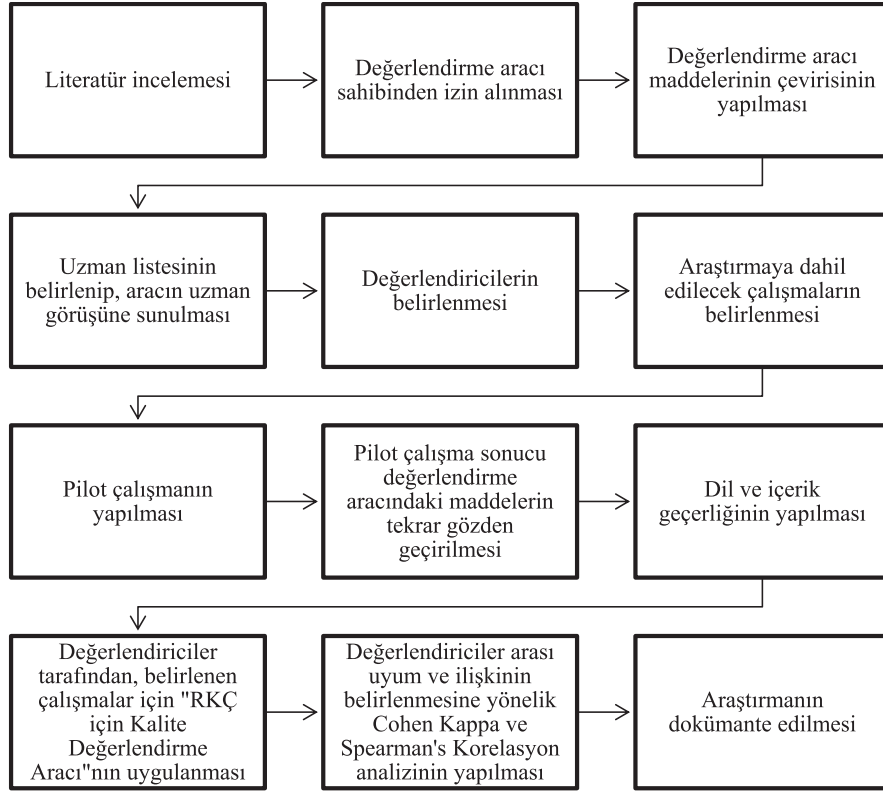
Randomize kontrollü çalışmaların kalitesini değerlendirmek için Joanna Briggs Enstitüsü tarafından geliştirilen "Randomize Kontrollü Çalışmalar için Kalite Değerlendirme Aracı"nın Türkçe'ye uyarlanması amaçlanan bu çalışma metodolojik ve ilişki arayıcı tipte tasarlanmıştır. Araştırma süreci boyunca yapılan tüm uygulamalar aşağıdaki iş akış şeması ile gösterilmiştir (Şekil 1).

Yayınlanmış randomize kontrollü çalışmaların "Randomize Kontrollü Çalışmalar için Kalite Değerlendirme Aracı" ile kalite değerlendirmeleri yapılmıştır. Literatürde %80 güç, 0.05 güven aralığında alınacak örneklemin minimum iki olması önerilmektedir (9).

Araştırma için, pubmed veri tabanından son on yılda yayınlanmış Randomize Kontrollü Çalışmalar (RKÇ) içerisinde sekiz makale rastgele seçilmiştir.

Değerlendirici seçiminde;

- Hemşirelik alanında akademik tecrübesi olan,
- Sistematik derleme türünden çalışmaları olan,



Şekil 1: Araştırma Süreci Diyagramı

• Daha önce makalelerin kalite değerlendirmesi ile ilgili tecrübesinin olması dikkate alınarak dış bağımsız iki değerlendirici seçilmiştir.

Veri Toplama Araçları

JBI Randomize Kontrollü Çalışmalar için Kalite Değerlendirme Aracı

JBI Randomize Kontrollü Çalışmalar için Kalite Değerlendirme Aracı, JBI ve çalışma ortakları tarafından geliştirilmiş, kapsamlı hakem değerlendirmesinin ardından JBI Bilimsel Komitesi tarafından 2017 yılında onaylanmıştır. Değerlendirme aracı kontrol listesi, üç cevap seçenepli (1= Evet, 0= Hayır, 0=Belirsiz/Uygulanamaz), 13 maddeden oluşmakta ve kontrol listesindeki maddeler genellikle çalışmalardaki seçim, performans, tespit ve eksiltme yanlılığı olmak üzere dört önyargı türünü değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Ayrıca değerlendiriciler için her bir maddeye ait açıklamalar bulunmaktadır. JBI kritik değerlendirme olası puanı 0-13 arasında değişmektedir. Çalışmaların toplam puanı arttıkça, metodolojik kalitesinde artış görülmektedir (10).

Dil Geçerliliği

Dil geçerliliği çalışması için öncelikle JBI ile elektronik posta yoluyla iletişim kurularak izin alınmıştır. Ayrıca değerlendirme aracının çevirisi yapılırken, maddelerin Türkçe'deki karşılıklarının en uygun cümle yapısı ile verilmesine dikkat edilmiştir. İlk aşamada değerlendirme aracı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalında uzman, Türkçe ve İngilizce dillerine hâkim olan

iki öğretim üyesi ve profesyonel bir çevirmen tarafından birbirinden bağımsız olarak İngilizce'den Türkçe'ye çevrilmiştir. Bir sonraki aşamada çeviriler araştırmacılar tarafından değerlendirilerek, değerlendirme aracının Türkçe formu revize edilmiştir. Son şekli verilen formun tekrar İngilizce'ye çevirisi her iki dili ve kültürü iyi bilen bağımsız bir dil bilim uzmanı tarafından yapılmıştır. Gerekli düzeltmeler neticesinde değerlendirme aracının Türk diline uyarlanması ve İngilizce orijinali ile arasında eşdeğerliliğinin sağlanması ile çeviri aşaması son bulmuştur.

Kapsam Geçerliliği

Türk diline İngilizce'den çevrilen araç; kapsam geçerliliğini değerlendirmek için Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı ile Aile Hekimliği Anabilim Dalından toplam beş uzman görüşlerine sunulmuştur. Uzmanlardan her bir maddenin uygunluk ve anlaşılabilirlik bakımından değerlendirilmesi istenmiştir. Bu amaçla her maddenin 1-4 puan (1 puan: hiç uygun değil, 2 puan: çok düzeltilmesi gerekir, 3 puan: az düzeltme var, 4 puan: çok uygun) arasında puanlanması, ayrıca her türlü öneri ve görüşlerini açıkça belirtmeleri istenmiştir. Uzmanların öneri ve görüşleri doğrultusunda maddeler tekrar gözden geçirilmiş ve gerekli değişiklikler yapılmıştır.

Maddelerin dil ve içerik geçerliliğini sayısal değerlerle kanıtlamak ve uzman görüşlerini sağlıklı değerlendirebilmek için kapsam geçerlik indeksi kullanılmıştır. Davis tekniğine göre ölçekte yer alan maddelerin her biri "1 puan: hiç uygun değil, 2 puan: çok düzeltilmesi gerekir, 3 puan: az düzeltme var, 4 puan: çok uygun" şeklinde dördü yapıda değerlendirilir. "Uygun" ya da "Madde hafifçe gözden geçirilmeli" seçeneğini işaretleyen uz-

man sayısının toplam uzman sayısına bölünmesi ile her bir madde için Kapsam Geçerlik İndeksi hesaplanmaktadır. Maddelerin her biri için değerlendirilmede;

$$KGO = \left[\frac{\text{uygun cevabi veren uzman sayısı}}{\text{toplam uzman sayısı}} - 1 \right] \text{ formülü kullanılarak Kapsam}$$

Geçerlik Oranı (KGO) hesaplanmıştır. Uzman sayısı beş olduğundan KGO 1 (bir) olarak belirlenmiştir (11).

Maddelerin tamamı için beş uzman görüşü çoğunlukla madde uygun ve madde hafifçe gözden geçirilmeli şeklindedir. Görüşü alınan uzman sayısı beş olduğundan dolayı .99'dan büyük KGO oranına sahip olan maddelerin kapsam geçerliliğini sağladığı söylenebilir (12). Çalışmamızda kapsam geçerlilik indeksi (KGİ), KGO oranlarının ortalaması 1 (bir) olarak bulunmuştur. $KGİ \geq KGÖ$ (.99) sonucuna ulaşıldığından değerlendirme aracının kapsam geçerliği istatistiksel olarak anlamlıdır.

Araştırmanın Etik Boyutu

Kalite değerlendirme aracının Türkçe uyarlamasının yapılması için Joanna Briggs Enstitüsü Editör Melanie Dankel'den elektronik e-posta yolu ile izin alınmıştır.

Pilot Uygulama

Literatürde uyarlama çalışmalarında, uyarlamak istenilen aracın anlaşılabilirliğini değerlendirebilmek amacıyla daha küçük fakat örnekleme benzer bir grupta pilot uygulama yapılması önerilmektedir (13, 14). Bu çalışmada, araştırmaya dahil edilebilecek benzer özellikler taşıyan beş RKÇ, iki değerlendirici tarafından değerlendirilmiş, öneriler doğrultusunda düzenleme yapılarak kapsam geçerliği süreci tamamlanmıştır.

Verilerin Analizi

Araştırmada verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS Statistics 25 paket programı kullanılmıştır. Beş uzmanın verdiği puanların analizinde Kendall W uyum katsayısı, Kapsam Geçerlik İndeksi ve Kapsam Geçerlik Oranı hesaplanmıştır. Joanna Briggs RKÇ Kalite Kontrol Aracı'nın güvenilirlik çalışmasına yönelik gözlemciler arası tutarlılık Kappa katsayısı ile, ilişkinin incelenmesi Spearman's korelasyon analizi ile yapılmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Araştırmada kullanılan istatistiksel yöntemler

Değerlendirilen Parametre	Kullanılan İstatistik Yöntemi
Dil ve İçerik Geçerliği	Kapsam Geçerlik İndeksi Kendall W Analizi
Değerlendiriciler arası güvenilirlik	Cohen Kappa Katsayısı Spearman's Korelasyon Analizi

BULGULAR

Ölçeğin öncelikle dil geçerliği yapılmıştır. Kendall W Katsayısı, üç ve daha fazla sıralı değişken arasındaki ilişkinin /uyumun

ölçüsünün hesaplanmasında kullanılan istatistik yöntemidir. N tane gözlem, ikiden fazla değerlendirici tarafından sıralanarak değerlendirildiği durumlarda değerlendiriciler arası uyumun bir ölçüsü olarak sıklıkla kullanılmaktadır (11). Bu çalışmada, uzman görüşü alınanlar arasındaki uyumun incelenmesi Kendall W Katsayısı ile hesaplanmıştır. Dil geçerliğinden sonra yapılan içerik geçerliğinde uzman görüşleri arasında uyum olduğu belirlenmiştir (Kendall's $W = .2$, $p = .446$ $p > .05$) (Tablo 2).

Tablo 2: İçerik Geçerliği Sonuçları

N	5
Kendall's W	.2
Ki-Kare	12
df	12
p	.446*

df: Serbestlik derecesi * $p > .005$

Güvenirlilik

Uygulayıcılar arası güvenilirlik hesaplamasında, tek bir form iki uygulayıcı tarafından uygulanır ve aralarındaki korelasyona bakılması ile ölçülmektedir. Eğer ölçek kategorik ölçüm yapıyorsa iki değerlendiricinin sonuçları arasında ne düzeyde uyum olduğuna bakılır. Aralarındaki uyum yüzde olarak rapor edilir. Ölçek nümerik bir ölçüm yapıyorsa iki değerlendirici sonuçlarının ne düzeyde korelasyon (Intraclass Correlation Coefficient - ICC) gösterdiğine bakılır. Phi, Kappa ve Kendall's tau katsayıları ile hesaplama yapılabilir (15-17). Bu çalışmada, uygulayıcılar arası güvenilirlik hesaplamasında Kappa katsayısı ve korelasyon analizinden yararlanılmıştır.

Kappa katsayısı iki gözlemci arasındaki uyumun derecesini belirlemede kullanılan istatistik yöntemidir. Kappa testi gözlemciler arasında şansa dayalı uyumu düzeltmeyi temel aldığı için, gözlemcilerin yüzde orantı olarak bulunan uyumundan daha güçlü bir sonuç olarak kabul edilir. Kappa (κ) -1 ile +1 arasında bir değer alabilir. Kappa değeri +1 olduğunda iki gözlemci arasındaki uyum mükemmel olarak kabul edilirken, -1 değeri ise iki gözlemci arasında çok yüksek uyumsuzluk olarak kabul edilir. Eğer kappa değeri 0 bulunursa, bu durum iki gözlemci arasında şansa bağlı olabilecek uyumdan farklı bir uyum olmadığını gösterir (18). Yapılan bu çalışmada $\kappa = .784$ olarak elde edilmiştir ($\kappa > .76$) (Tablo 3, 4).

Tablo 3: Kappa Değeri ve yorumları (10)

κ değeri	Yorum
>.76	Şansın ötesinde mükemmel bir uyum
.40-.75	Şansın ötesinde iyi bir uyum
.00-.39	Şansın ötesinde zayıf bir uyum
<.00	Şansa bağlı uyum ya da uyum yok

Tablo 4: Değerlendiriciler arası uyum ve ilişkinin incelenmesi

Yapılan Testler	İstatistik Değeri	SD	p
Spearman Correlation	.84	.15	.009*
Kappa (κ)	.78	.20	.003*

*p<.01

Korelasyon

Korelasyon (ilişki) katsayıları, değişkenler arasındaki ilişkinin kuvveti (derecesi) ve yönü hakkında bilgi veren ölçülerdir. İlişki katsayıları -1 ile +1 arasında değişir. İşaretler ilişkinin yönünü belirler. (11). Tablo 5’de korelasyon katsayılarının yorumu verilmiştir.

Tablo 5: Korelasyon analizinde r değerinin yorumları (10)

r değeri	Yorum
.00-.19	ilişkinin yok ya da önemsenmeyecek düzeyde düşük ilişki
.20-.39	Zayıf (düşük) ilişki
.40-.69	Orta düzeyde ilişki
.70-.89	Kuvvetli (yüksek) ilişki
.90-.00	Çok kuvvetli ilişki

Çalışmada, iki değerlendiricinin sonuçları arasındaki ilişkinin incelenmesi Spearman Korelasyon katsayısı ile hesaplanmıştır. Yapılan istatistik analizi sonucunda değerlendiriciler arasında kuvvetli ilişki ($r=.84$) olduğu gösterilmiştir ($.70 < r < .89$).

TARTIŞMA

Herhangi bir çalışmanın metodolojik kalitesinin değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Farklı çalışma alanları ve farklı tasarımlar için metodolojik kaliteyi değerlendirmeye yönelik pek çok kalite değerlendirme aracı vardır (8, 19-20). Metodolojik kalite, genellikle araştırmalardaki dört tip yanlılığı (bias) değerlendirmeyi amaçlar. Bunlar; “seçim yanlılığı [selection bias], performans yanlılığı [performance bias], belirleme yanlılığı [detection bias] ve eksilme yanlılığı [attrition bias]”. Bu nedenle Cochrane, metodolojik kaliteyi değerlendiren araçların öncelikle yanlılık riskine odaklanmasını önermektedir (21). Yanlılığın önüne geçilmesinde kalite değerlendirme araçlarının kullanımı önem arz etmektedir.

Bu çalışmada, RKÇ’ların kalitesini değerlendirmek için Joanna Briggs Enstitüsü tarafından geliştirilen “Randomize Kontrollü Çalışmalar için Kalite Değerlendirme Aracı”nın Türkçe’ye uyarlanması yapılmıştır. Değerlendirme aracı maddelerinin Türk diline uygunluğunun değerlendirilmesi için uzman görüşü alınarak kapsam geçerliği test edilmiştir. Kapsam geçerliği, bir bütün olarak ölçeğin ve ölçekte yer alan maddelerin, ölçülmek istenen kavramı yeterli düzeyde ölçüp ölçmediğini göstermektedir. Kapsam geçerliği için konu ile ilgili uzmanların görüşüne başvurulur (11). Uzmanların değerlendirmeleri doğrultusunda her bir maddeye ait KGO hesaplanmıştır. Uzman sayısı beş olduğu için .99’tan büyük olan KGO oranına sahip maddelerin kapsam geçerliğini sağladığı söylenebilir (11). KGİ, KGO oran-

larının ortalaması hesaplanarak 1 (bir) bulunmuştur. $KGİ > KGÖ$.99 olduğundan tüm ölçeğin kapsam geçerliğinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu, aynı zamanda ölçeğin kapsam değerlendirmesinde; Kendall W uyum katsayısı (Kendall’s $W=.200$) uzmanlar arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Çalışmanın sonuçları literatür benzerlik göstermektedir (22).

Kalite değerlendirme aracının güvenilirlik aşamasında, iki değerlendirici arasındaki uyumu değerlendiren Cohen Kappa katsayısından yararlanılmıştır. Bu çalışmada, bağımsız gözlemciler arasındaki uyum ($\kappa=.784$) gösterilmiştir. Bu durum, sonucun değerlendiriciler arasındaki uyumunun mükemmel düzeyde olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde Ergin ve ark. çalışmasında, randomize kontrollü çalışmalar için bağımsız gözlemciler arasındaki uyum 1 ($\kappa= 1$) olarak bulunmuştur (19). Nahcivan ve ark.’nın uyarlamasını yaptıkları üç farklı ölçekte ise gözlemciler arası uyum .66-.74 arasında saptanmıştır (22).

Türkçe’ye uyarlanan “Randomize Kontrollü Çalışmalar için Kalite Değerlendirme Aracı”nın randomize kontrollü çalışmaların kalitesini değerlendirmek amacıyla güvenli bir araç olarak kullanılabilmesi belirlenmiştir. Metodolojik değerlendirmenin en az iki kişi ile yapılması ve fikir birliğinin sağlanamadığı durumlarda üçüncü bir değerlendiriciden yardım alınması gerektiği önerilmektedir.

Teşekkür

Sayın Dr. Edoardo Aromataris’e çalışma boyunca tüm sorularımıza içtenlikle cevap verdiği için, “Randomize Kontrollü Çalışmalar için Kalite Değerlendirme Aracı” uzman görüşü aldığımız değerli hocalarımıza teşekkür ederiz.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- G.H., H.Z., N.Ç.; Veri Toplama- G.H., H.Z., O.K.S., T.K., A.E.; Veri Analizi/Yorumlama- G.H., H.Z., O.K.S.; Yazı Taslağı- G.H., H.Z., O.K.S., T.K., A.E., N.Ç.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- G.H., H.Z., O.K.S., T.K., A.E., N.Ç.; Son Onay ve Sorumluluk- G.H., H.Z., O.K.S., T.K., A.E., N.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- G.H., H.Z., N.Ç.; Data Acquisition- G.H., H.Z., O.K.S., T.K., A.E.; Data Analysis/ Interpretation- G.H., H.Z., O.K.S.; Drafting Manuscript- G.H., H.Z., O.K.S., T.K., A.E., N.Ç.; Critical Revision of Manuscript- G.H., H.Z., O.K.S., T.K., A.E., N.Ç.; Final Approval and Accountability- G.H., H.Z., O.K.S., T.K., A.E., N.Ç.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Aromataris E, Munn Z (Editors). JBI Manual for Evidence Synthesis. JBI, 2020. Available from <https://synt hesismanual.jbi.global>. <https://doi.org/10.46658/ JBIMES-20-01>.
2. Pölkki T, Kanste O, Kääräinen M, Elo S, Kyngäs H. The methodological quality of systematic reviews published in high-impact nursing journals: a review of the literature. *J Clin Nurs* 2014;23(3-4):315-32.
3. Zeng X, Zhang Y, Kwong JS, Zhang C, Li S, Sun F et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review. *J Evid Based Med* 2015;8(1):2-10.
4. Çınar N. İyi bir sistematik derleme nasıl yazılmalı? *OTSBD* 2021;6(2):310-4. <https://doi.org/10.26453/otjhs.888569>.
5. Nahcivan N, İncirkuş K. Türkiye’de Hemsirelik Dergilerinde Yayımlanan Sistematik Derlemelerin Raporlama Özellikleri. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma* 2018;15(2):106-16.
6. Ruzbarsky JJ. Editorial Commentary: High Level of Evidence Randomized Controlled Trials May Report Statistically Fragile Conclusions. *Arthroscopy* 2021;37(6):1990-1.
7. Bajard A, Chabaud S, Pérol D, Boissel JP, Nony P. Revisiting the level of evidence in randomized controlled clinical trials: A simulation approach. *Contemp Clin Trials* 2009;30(5):400-10.
8. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris E, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>.
9. Bujang MA, Baharum N. Guidelines of the minimum sample size requirements for Kappa agreement test. *Epidemiol Biostat Public Health* 2017;14(2):e12267. doi:10.2427/12267
10. The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews Checklist for Randomized Controlled Trials. https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI_RCTs_Appraisal_tool2017_0.pdf (Erişim Tarihi 15 Kasım 2021).
11. Alpar R. Spor, Sağlık ve Eğitim Bilimlerinden Örneklerle Uygulamalı İstatistik ve Geçerlik-Güvenirlilik-SPSS’de Çözümleme Adımları İle Birlikte. 3. Baskı, Ankara Detay Yayıncılık, 2014;529.
12. Yurdugül H. Ölçek Geliştirme Çalışmalarında Kapsam Geçerliği için Kapsam Geçerlik İndekslerinin Kullanılması. Pamukkale Üniversitesi Eğitim Fakültesi, XIV. Ulusal Eğitim Bilimleri Kongresi, 2005,28-30 Eylül Denizli.
13. Akgül A. Tıbbi Araştırmalarda İstatistiksel Analiz Teknikleri- SPSS Uygulamaları. 3. Baskı. Ankara: 2005; Emek Ofset Ltd.Şti. p. 440-55.
14. Baş T. Anket Nasıl Hazırlanır, Uygulanır, Değerlendirilir. Seçkin Yayıncılık, 4. Baskı 2006. p. 42-3.
15. Aktürk Z, Acemoğlu H. Tıbbi araştırmalarda güvenilirlik ve geçerlilik. *Dicle Tıp Dergisi* 2012;39(2):316-9.
16. Şencan H. Sosyal ve Davranışsal Ölçümlerde Geçerlilik ve Güvenilirlik. 1.Basım. Ankara. Seçkin Yayıncılık, 2005;s.50-420.
17. Özdamar K. Paket Programlar ile İstatistiksel Veri Analizi. 5. Baskı. Eskişehir. Kaan Kitabevi, 2004;s.345-500.379-412.
18. Kılıç Selim. Kappa test. *PBS* 2015;5(3):142-4.
19. Ergin E, Akin B. The Turkish adaptation of a quality assessment tool for quantitative studies: validity and reliability analyses. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci* 2018;10(4):292-308.
20. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R et al. Chapter 7: Systematicreviews of etiology and risk . In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>.
21. Higgins J, Altman DG. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins J, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Inter-ventions* Version 5.0. The Cochrane Collaboration 2011.
22. Nahcivan NO, İncirkuş K. Reporting characteristics of systematic and literature reviews published in nursing journals in Turkey. The 2nd International Clinical Nursing Research Congress, Abstract Book, 24-27 June, Istanbul 2015. p.100.

A RARE LOCALIZATION OF INTRAOSSEOUS HEMANGIOMA: CASE REPORT

NADİR BİR İNTRAOSSEÖZ HEMANJİOM LOKALİZASYONU: OLGU SUNUMU

Merve YELKEN KENDİRCİ¹ , Gürkan ÜNSAL² , İlknur ÖZCAN³ , Merva SOLUK TEKKEŞİN⁴ 

¹Istanbul University, Istanbul Faculty of Dentistry, Departments of Dentomaxillofacial Radiology, Istanbul, Türkiye

²Near East University, Faculty of Dentistry, Departments of Dentomaxillofacial Radiology, Northern Cyprus, Türkiye

³Istanbul University, Istanbul Faculty of Dentistry, Departments of Dentomaxillofacial Radiology, Istanbul, Türkiye

⁴Istanbul University Institute of Oncology, Istanbul, Türkiye

ORCID ID: M.Y.K 0000-0001-7894-3752; G.Ü. 0000-0001-7832-4249; İ.Ö. 0000-0001-9006-5630; M.S.T. 0000-0002-7178-3335

Citation/Atf: Yelken Kendirci M, Ünsal G, Özcan İ, Soluk Tekkeşin M. A rare localization of intraosseous hemangioma: case report. Journal of Advanced Research in Health Sciences 2022;5(2):118-121. <https://doi.org/10.26650/JARHS2022-1093263>

ABSTRACT

Hemangiomas are defined as benign neoplasms originating from vascular endothelial tissue. Intraosseous hemangiomas are very rare and account for less than 1% of bone tumors. They are mostly seen in vertebrae, skull bones and long bones. Intraosseous hemangiomas are very rare in jaws. Intraosseous hemangiomas are typically asymptomatic and grow slowly. In this case report, asymptomatic intraosseous hemangioma was found in the mandible and the patient was evaluated clinically, radiologically and histopathologically. A 69-year old male patient was referred to our clinic with a multilocular lesion. CBCT and MRI were evaluated for further examination. Histopathological examination revealed intraosseous hemangioma in the mandible.

Keywords: Hemangioma, Mandible, CBCT, MRI

ÖZ

Hemanjiomlar, vasküler endotelial dokudan kaynaklanan iyi huylu bir neoplazm olarak tanımlanır. Kemik içi hemanjiomlar çok nadirdir ve kemik tümörlerinin %1'inden azını oluşturur. En çok vertebralarda, kafa kemiklerinde ve uzun kemiklerde görülür. Çenelerde intraosseöz hemanjiom çok nadir görülür. İntraosseöz hemanjiomlar tipik olarak asemptomatik ve yavaş büyür. Bu olgu sunumunda mandibulada asemptomatik intraosseöz hemanjiom saptanmış ve hasta klinik, radyolojik ve histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. 69 yaşında erkek hasta multiloküler lezyon ile kliniğimize sevk edildi. İleri inceleme için KIBT ve MRG değerlendirildi. Histopatolojik incelemede mandibulada intraosseöz hemanjiom saptandı.

Anahtar Kelimeler: Hemanjiom, Mandibula, KIBT, MRG

INTRODUCTION

Hemangiomas are benign vascular lesions originating from endoepithelial tissue (1). They are usually seen in soft tissues. Intraosseous hemangiomas (IH) are extremely rare and constitute less than 1% of all bone lesions (2). These lesions frequently occur in the vertebrae, long bones, and the skull (3). While it is quite rare in the jaws, it is more common in the mandible than the maxilla (4). They usually occur in female patients and in the fifth decade (5). The most common clinical findings are: painless swelling, facial asymmetry and pulsation. These tumors are usually painless (6).

Central hemangiomas often have a radiolucent internal structure and well-defined or ill-defined borders in panoramic radiography (7). Diagnosis should be supported by Cone Beam Computed Tomography (CBCT), Computed Tomography (CT) and Magnetic Resonance Imaging (MRI). CBCT, which has good hard tissue resolution at relatively low radiation doses, shows the bone structure well and is often chosen to determine the borders of the lesion in the bone. However, CT, which can demonstrate soft tissue pathologies as well and has good bone tissue resolution, is used more frequently. MRI examination should be chosen in the evaluation of the vascular structure of intraosseous lesions. Depending on the amount of venous blood flow in the lesion in MRI examination, the lesion is mostly

Corresponding Author/Sorumlu Yazar: Merve YELKEN KENDİRCİ E-mail: yelkenmerve@gmail.com

Submitted/Başvuru: 25.03.2022 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 09.05.2022 • **Last Revision Received/Son Revizyon:** 17.05.2022 •

Accepted/Kabul: 20.05.2022 • **Published Online/Online Yayın:** 03.06.2022



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

isointense in the T1-weighted sequence, while heterogeneous hyperintensity is seen in the T2-weighted sequence (8). One of the MRI findings of hemangioma is the presence of signal void areas corresponding to calcified areas such as trabeculation or phleboliths (9). They have moderate or high echogenicity in ultrasound images and low blood flow in Doppler imagings (8). Intraosseous hemangiomas grow slowly and treatment is often not necessary. However, if treatment is required for aesthetic or functional reasons, treatment options are excision, embolization, radiotherapy, and curettage. Radiotherapy is useful to reduce the tumor volume, but it has a lot of adverse effects such as damage to healthy tissues, residual scarring and malign transformation. Therefore, radiotherapy is considered an unfavorable therapeutic option (10). However, there are case reports in which radiotherapy was chosen since the hemangiomas were life-threatening (11).

Case Report

A 69-year-old male patient was referred to our clinic with aesthetic and prosthetic complaints. Oral examination revealed endodontic and periodontal problems with missing teeth. A radiolucent lesion with ill-defined borders at the mandibular right premolar-molar toothless region was detected on pre-taken OPG (Figure 1). A CBCT was performed to evaluate the lesion in three dimensions. A non-expansive, 18.5mm x 8.5mm x 17.8mm sized hypodense multilocular lesion with minor trabeculation was observed in the mandibular posterior region (Figure 2). Although the destruction of the lingual cortical bone was smaller than 2.5 mm, there was no clinical condition compatible with paresthesia in the anamnesis taken from the patient. An MRI was performed to evaluate its vascular structure and understand its tumour character. The lesion was seen to be isointense in T1-weighted sequence and predominantly hyperintense with signal void areas in the T2-weighted sequences (Figure 3). These results confirm the radiological diagnostic criteria of hemangioma as defined in the literature.

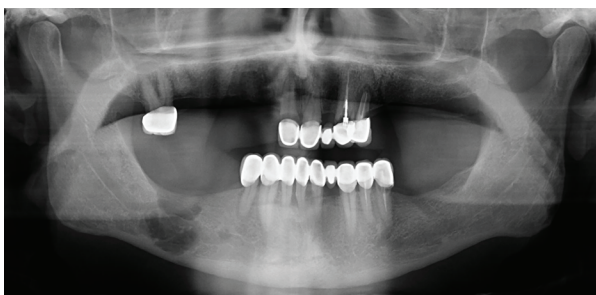


Figure 1: Radiolucent lesion with a soap bubble appearance in the right premolar-molar region of the mandible in panoramic radiograph.

There was no problem in the mucosa in the intraoral examination of the patient before the operation. Mandibular block and buccal infiltration anesthesia were applied to the patient. The lesion was accessed by removing the mucoperiosteal flap over the alveolar crest. Excisional biopsy was decided upon

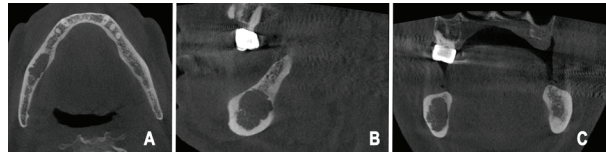


Figure 2: The hypodense lesion with a small amount of trabeculation in CBCT (A: Axial, B: Sagittal, C: Coronal).

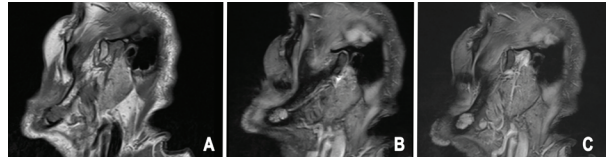


Figure 3: A: The lesion appears isointense in the T1-weighted sequence, B-C: The lesion is heterogeneous hyperintense with signal void areas in the T2-weighted sequence.

because, unlike most hemangioma cases, there was no bleeding in the lesion. In fact, this situation led us away from the pre-diagnosis of hemangioma. The lesion was excised and was sent for histopathological examination, in addition, the cavity walls were cured. There are studies in the literature showing that simple curettage can cause uncontrolled bleeding. As a result of excessive bleeding, insufficient curettage can be performed. The weakness of our case report may be to ignore this situation. However, the absence of bleeding eliminated the risk of incomplete treatment (Figure 4, 5, 6).

Histologic examination of the specimen with a hematoxylin and eosin stain demonstrated trabeculae between the bones, a loose structure, fiber-rich connective tissue lined with many endothelium, and vascular lumens. The endothelium and vas-

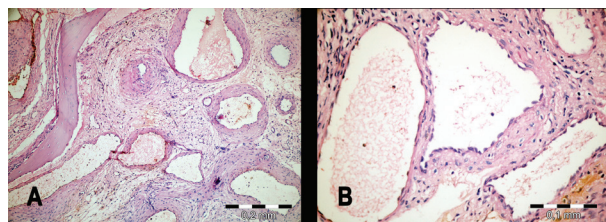


Figure 4: A: Trabeculae between the bone, loose structure, lined with many endothelium in the fiber-rich connective tissue, vascular lumens (H&E X200), B: Vascular lumens lined with endothelium and fibrin particles in them (H&E X400).

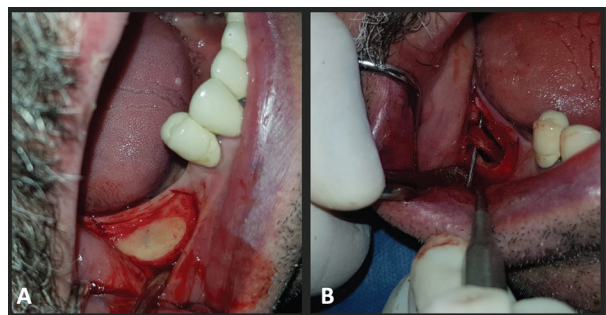


Figure 5: A: Image after removal of the mucoperiosteal flap, B: Excising the lesion



Figure 6: Lesion removed in three parts

cular lumens were observed to be covered with fibrin particles. Thus, the histological diagnosis of the specimen revealed intraosseous hemangioma. On the second postoperative day, ecchymosis developed on the same side of the patient. Ice treatment for ecchymosis was recommended. Ten days later, the patient's ecchymosis disappeared (Figure 7).



Figure 7: Image of ecchymosis in the patient's intraoral mucosa on the second postoperative day.

DISCUSSION

IH are rare benign lesions of the bones. These lesions are accepted by the World Health Organization as being of vasculature or endothelial origin. However, some researchers think they are hamartomas, which later become vascularized and differentiate from mesodermal cells (12). Histopathologically, IH is classified as venous, cavernous and capillary. The cavernous type has large vessels and sinusoids with a thin-single endothelial layer. The capillary type is a vascular network formed by small vessels. Often in hemangiomas, the components of the cavernous and capillary types are mixed (13). Although malignant transformation is very rare, only a few cases have been reported after radiotherapy. It is usually congenital, less often posttraumatic (10). It is also defined as a hamartoma by some researchers because it can occur post traumatically (5).

Intraosseous hemangiomas constitute less than 1% of all bone tumors. In our case, the lesion was in the right premolar-molar region of the mandible (14). Lesions in the jaws appear on

panoramic radiography, as they are used more frequently in a routine examination. Although it is seen in different bones in the skeletal system, it is more than 50% more common in the skull and vertebrae (15). While the localization of the mandible is very rare, it is most common in the mandible in the premolar-molar region (16). Since most patients are asymptomatic, the lesion is often detected incidentally. When it reaches large dimensions, it may cause complaints such as asymmetry for aesthetic reasons. In some cases, painless swelling, facial asymmetry or pulsation may be seen. Our case applied to our clinic for prosthetic reasons; during the radiological examination, the lesion was detected incidentally. CT is often used because it allows us to evaluate soft and hard tissue in diagnosis. An angiogram and MRI can be used to evaluate the vascular structure. The trabeculation of the lesion in CBCT and CT often has the appearance of a soap bubble or honeycomb. Intraosseous hemangioma in MRI is seen to be isointense in the T1 sequence and hyperintense in the T2 sequence. Zlotogorski et al. examined the radiographic features of intraosseous hemangiomas in the jaws of 86 patients (17). In this study, it was reported that these lesions were 96.1% radiolucent, 65.8% multilocular (honeycomb, soap bubble) and with 68.3% diffuse borders. Fernandez et al. reported in their study that intraosseous lesions rarely cause resorption and displacement in the teeth (18). The lesion in our case was located in the edentulous region and radiolucent, multilocular and with ill-defined borders. The differential diagnosis of these lesions often includes osteoid osteoma, fibrous dysplasia, and osteosarcoma. Although a diagnosis cannot be made solely on imaging, there are some key findings to help differentiate intra-osseous hemangiomas from fibrous dysplasia and osteosarcoma. While intraosseous hemangiomas may appear like 'soap bubbles' and 'sun bursts', fibrous dysplasias have a ground-glass appearance. In addition to the sun burst image, osteosarcomas often show a periosteal reaction in the form of 'onion skinning'. This image is not typical for intraosseous hemangiomas (19). Treatment of these lesions is often unnecessary. Surgical intervention or embolization is required when it causes aesthetic and functional problems. They may cause life-threatening bleeding in tooth extractions associated with the lesion. When the lesions are large, they may require reconstruction. However, such a treatment was not needed in our case.

Some precautions should be taken due to the risk of bleeding that may occur during hemangioma surgery. There are frequent cases of embolization hemangioma in the literature. However, since there was no bleeding in our case, such measures were not needed. Nevertheless, it should be performed together with a presurgical embolization in large lesions to minimize the surgical bleeding.

CONCLUSION

Hemangiomas are benign lesions, but their differential diagnosis is critical. Since the excessive bleeding may endanger patients' lives, the differential diagnosis of hemangiomas is of prime importance. The relationship between IHs and adjacent

tissues should be evaluated clinically and radiologically. Moreover, situations that would create a risk of bleeding should be taken into consideration and a treatment procedure should be established accordingly.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- M.Y.K.; Data Acquisition- M.Y.K.; Data Analysis/Interpretation- M.Y.K., G.Ü.; Drafting Manuscript- M.Y.K.; Critical Revision of Manuscript- G.Ü.; Final Approval and Accountability- İ.Ö.; Material and Technical Support- M.S.T.; Supervision- İ.Ö.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- M.Y.K.; Veri Toplama- M.Y.K.; Veri Analizi/Yorumlama- M.Y.K., G.Ü.; Yazı Taslağı- M.Y.K.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- G.Ü.; Son Onay ve Sorumluluk- İ.Ö.; Malzeme ve teknik destek- M.S.T.; Süpervizyon- İ.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

REFERENCES

1. Aksakalli N, Siraneci P, Ramazanoglu M, Ercal O, Gümrü O. PP102: Intraosseous hemangioma of the mandible: An unusual presentation. *Oral Oncol* 2013;49:129.
2. Hansen T, Kunkel M, Katenkamp D, Eletr S, Wagner W. Hemangioma of the mandible: case report with special emphasis on bone degradation. *Oral Maxillofac Surg* 2009;13(4):239.
3. Dereci O, Acikalin MF, Ay S. Unusual intraosseous capillary hemangioma of the mandible. *Eur J Dent* 2015;9(03):438-41.
4. Özdemir R, Alagoz S, Uysal AÇ, Ünlu RE, Ortak T, Sensoz Ö. Intraosseous hemangioma of the mandible: a case report and review of the literature. *J Craniofac Surg* 2002;13(1):38-43.
5. Valentini V, Nicolai G, Lorè B, Aboh IV. Intraosseous Hemangiomas. *J Craniofac Surg* 2008;19(6):1459-64.
6. Perugini M, Renzi G, Gasparini G, Cerulli G, Becelli R. Intraosseous hemangioma of the maxillofacial district: clinical analysis and

- surgical treatment in 10 consecutive patients. *J Craniofac Surg* 2004;15(6):980-5.
7. Moore SL, Chun JK, Mitre SA, Som PM. Intraosseous hemangioma of the zygoma: CT and MR findings. *Am J Neuroradiol* 2001;22(7):1383-5.
8. Kose OD, Tanyel C, Kose TE, Erdem MA, Cankaya AB. Tooth extraction from a patient with cavernous hemangioma in maxillofacial region: case report. *J Istanbul Univ Fac Dent* 2016;50(1):51.
9. Moukaddam H, Pollak J, Haims AH. MRI characteristics and classification of peripheral vascular malformations and tumors. *Skeletal Radiol* 2009;38(6):535-47.
10. Cheng N-C, Lai D-M, Hsie M-H, Liao S-L, Chen Y-BT. Intraosseous hemangiomas of the facial bone. *Plast Reconstr Surg* 2006;117(7):2366-72.
11. Park S, Yoon SM, Lee S, Park J-h, Song SY, Lee S-w, et al. Role of fractionated radiotherapy in patients with hemangioma of the cavernous sinus. *Radiat Oncol J* 2017;35(3):268.
12. Eliot CA, Castle JT. Intraosseous hemangioma of the anterior mandible. *Head Neck Pathol* 2010;4(2):123-5.
13. Politi M, Romeike BF, Papanagiotou P, Nabhan A, Struffert T, Feiden W, et al. Intraosseous hemangioma of the skull with dural tail sign: radiologic features with pathologic correlation. *Am J Neuroradiol* 2005;26(8):2049-52.
14. Oliveira GG, García-Rozado A, Rey RL. Intraosseous mandibular hemangioma. A case report and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13(8):E496-8.
15. Mutlu M, Yaris N, Aslan Y, Kul S, Imamoglu M, Ersöz S. Intraosseous noninvolving congenital hemangioma of the mandible in a neonate. *Turk J Pediatr* 2009;51(5):507.
16. Drage N, Whaites E, Hussain K. Haemangioma of the body of the mandible: a case report. *Br J Oral and Maxillofac Surg* 2003;41(2):112-4.
17. Zlotogorski A, Buchner A, Kaffe I, Schwartz-Arad D. Radiological features of central haemangioma of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol* 2005;34(5):292-6.
18. Fernández L, Luberti R, Domínguez F. Radiographic features of osseous hemangioma in the maxillo-facial region. Bibliographic review and case report. *Med Oral* 2003;8(3):166-77.
19. Brandner JS, Rawal YB, Kim LJ, Dillon JK. Intraosseous hemangioma of the frontal bone. Report of a case and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2018;76(4):799-805.

KONTROLLÜ İLAÇ SALIMINDA SON TEKNOLOJİLER

RECENT TECHNOLOGIES IN CONTROLLED RELEASE DRUG DELIVERY

Esher ÖZÇELİK¹ , Meryem Sedef ERDAL² , Yıldız ÖZSOY² 

¹Topkapı Sağlık Sosyal Güvenlik Merkezi, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: E.Ö. 0000-0002-5611-1143; S.E. 0000-0001-6220-2036; Y.Ö. 0000-0002-9110-3704

Citation/Atf: Özcelik E, Erdal MS, Ozsoy Y. Kontrollü ilaç salımında son teknolojiler. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2022;5(2):122-129.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2022-1122852>

ÖZ

Konvansiyonel ilaç salım sistemleri dar terapötik pencere, uzun dönem tedavilerdeki kompleks dozlama aralığı ve sistemik toksisite gibi kısıtlayıcı faktörlerle günümüzde pek çok alanda yetersiz kalabilmektedir. Buna istinaden, ilacın farmakolojik aktivitesini istenilen oranda, istenen bölgeye lokalize etmeyi amaçlayan ve daha çok ilaç için daha az komplikasyonla artırılmış aktivite sergileyen yeni kontrollü ilaç salım sistemleri arayışına gidilmiştir. Bu ihtiyaçları karşılamak üzere geliştirilen mikroakışkan bazlı ilaç salım sistemleri ile daha iyi hasta uyuncu sağlanabilmekte, gelişmiş ilaç uygulamaları ile daha iyi salım kontrollü oluşturulabilmektedir. Nano/mikro boyuttaki sıvıların kontrolü ve manüplasyonu ile oluşturulan bu sistemler tek bir çip üzerinde eşsiz bir karakterle kontrollü salım platformunda yerini almıştır.

Bu derlemede kontrollü ilaç salımı hakkında genel bir değerlendirmeden sonra ilerleyen araştırmalarla gelişen yeni teknolojilerden biyomedikal cihazlar ve bunlar arasında bulunan mikroakışkan bazlı cihazlar, mikropompalar, mikroigneler konu edilmiştir. Bunların çeşitleri, yapısı, özellikleri, hazırlanma teknikleri, türleri, nerelerde kullanılabileceği ve ilişkili uygulamalar, kontrollü ilaç salımına getirebilecekleri avantajlar, bu konudaki ilerlemeler örneklerle incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Kontrollü ilaç salımı, mikro/nanoakışkan teknolojiler, mikroakışkan cihazlar, mikropompalar, mikroigneler

ABSTRACT

Conventional drug delivery systems can be inadequate in many areas today due to limiting factors such as the narrow therapeutic window, complex dosing interval in long-term treatments, and systemic toxicity. Accordingly, a search has been carried out for new controlled drug delivery systems, which aim to localize the pharmacological activity of the drug to the desired area at the desired rate, and exhibit increased activity with less complications for more drugs. Better patient compliance can be achieved with microfluidic-based drug delivery systems, which have been developed to meet these needs, and better release control can be achieved with advanced drug applications. These systems, created by the control and manipulation of nano/micro-sized liquids, have taken their place in the controlled release platform with a unique character on a single chip.

This review provides general information about controlled drug release, then discusses biomedical devices, one of the new technologies developed through advancing research, and the microfluidic devices (micropumps and microneedles) that they utilize. Their types, structures, properties, preparation techniques, where they can be used and related applications, the advantages they can bring to controlled drug delivery, and progress made on this subject are examined, with examples.

Keywords: Controlled drug delivery, micro/nanofluidic technologies, microfluidic devices, micro pumps, microneedles

GİRİŞ

Modern ilaç salım sistemleri yüzyıllardır modellenmekte olup gelişmelerinin insanlığın ilerlemesine paralel olduğu söylenebilir. Eczacılığın orijininden Sanayi Devrimine, makroskopik pek çok salım sistemi geliştirilmiştir. Bu devrimin etkisiyle makineler sisteme dahil edilmiş, bu sayede büyük ölçekli üretimler (buna kapsüller ve mikropartiküller gibi önemli sistemlerde dahil olmak üzere) günümüzde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Kontrollü ilaç salım teknolojileri, biyoloji, eczacılık, kimya, fizik ve tıp gibi multidisipliner pek çok alanda ilgi çekmektedir (1).

Kontrollü Salıma Genel Bakış

Kontrollü salım, bir kimyasalın malzeme veya cihazdan salım süresini, salım oranını veya her ikisini de kontrol etmeyi ifade eder (2). İlk kontrollü salım formülü (dekstroamfetamin) Smith Kline&French tarafından 1952 de tanıtılmıştır. 1970'lerin sonunda dissolüsyon, difüzyon, ozmoz ve iyon değiştirme gibi farklı ilaç salım mekanizmaları olduğu ortaya çıkmıştır (Tablo 1). Burada, 1. jenerasyonda günde 1 veya 2 defa oral alınabilen salım sistemlerinin gelişmesiyle teknoloji ilerlemiş, aynı salım mekanizması transdermal yama (patch)larda da kullanılmıştır. 2. jenerasyonun araştırma çalışmaları 0.derece kinetikte kont-

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Yıldız ÖZSOY E-mail: yozsoy@istanbul.edu.tr

Başvuru/Submitted: 29.05.2022 • Kabul/Accepted: 08.06.2022 • Online Yayın/Published Online: 22.06.2022



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

rollü ilaç salım sistemleri ve "akıllı" polimerler, hidrojel, pH, sıcaklık veya glikoz gibi çevresel faktörlerdeki değişikliklerle tetiklenen salım sistemlerinin araştırmalarına yoğunluk verilmiştir. Bu dönemin son on yılında ise, nanoteknoloji tabanlı ilaç salım sistemleri geliştirilmeye çalışılmıştır. 3. jenerasyon için ise Tablo 1'de listelenen teknolojiler sadece tahminlerdir (3).

Tablo 1. Kontrollü salım sistemlerinin değerlendirilmesi (1950'den sonra)

Birinci jenerasyon: Temel Kontrollü Salım (1950-1980 yılları arası)	İkinci jenerasyon: Akıllı Salım Sistemleri (1980-2010 yılları arası)	Üçüncü jenerasyon: Modüle Salım Sistemleri (2010-2040 yılları arası)
Oral ilaç salımı (Günde 1 veya 2 defa)	Sıfır derece salım (Sıfır ve birinci derece salım)	Açık-kapalı insülin salımı (Glukoz duyarlı salım)
Transdermal sistemler (Günde 1 veya 2 defa)	Akıllı polimerler&hidrojeller (Çevreye duyarlı-kendisi regüle salım)	Hedefli salım (antikanser ilaçlar, siRNA)
İlaç salım mekanizmaları (Dissolüsyon, difüzyon, ozmoz ve iyon değiştirme)	Peptit&protein salımı (Biyoparçalanabilir depo dozaj formları)	Uzun dönem salım sistemleri (Başlangıçta minimum patlama etkisiyle 6-12 ay salım)
	Nanopartiküller (Tümör ve gen hedefli salım sistemleri)	<i>In vitro</i> salım çalışmaları ve farmakokinetik profillerinin İVİV korelasyon tahmini

Bir ilacın istenen salım kinetiğinde verilmesi, ilacın fizikokimyasal özelliklerinin anlaşılmasını gerektirir. Ayrıca iletim malzemesinin tipi de ilaç salım mekanizmasını belirler. *In vitro* ilaç salım deneylerini ise *in vivo* farmakokinetik çalışmalar takip eder. Net bir başlangıç noktası olmadığı için yeni bir ilaç salım sisteminin geliştirilmesi, birden çok faktörün aynı anda değerlendirilmesini gerektirmektedir (3).

Kontrollü salım sistemleri, emilim bölgesinde üniform konsantrasyonda ilaç bulunmasına olanak sağlayarak emilim sonrasında da terapötik aralıktaki plazma konsantrasyonlarının korunmasına izin vermektedir. Böylece ilacın yan etkileri en aza indirgenmiş ayrıca uygulama sıklığı da azaltılmış olur. Bu ürünler hızlıca emilebilen konvansiyonel sistemlerle karşılaştırıldığında kronik hastalıkların tedavisinde yüksek etkinlik, basitleştirilmiş dozlaşma aralığı ile tedavi şemasına daha iyi uyum dolayısıyla azaltılmış yan etkiler gibi pek çok fayda sağlarlar. Birçok kronik tıbbi durum, ilaçların düzenli/periodyk olarak belirli dozda alınmasını gerektirmektedir. Hastalar genellikle ilaçları uzun süre kullanırken bunu göz ardı eder veya unuturlar. Bu konuda, kontrollü ilaç verme sistemleri, terapötik etkinlikte konvansiyonel ilaç verme sistemlerine göre önemli bir görev üstlenmiştir (4).

10 yıldan fazla bir süredir ilaç salımı alanındaki en popüler konu nanopartiküller olmuştur. Nanoteknolojik araştırmaların ço-

ğunluğu, nanopartiküller kullanılarak tümörlere antikanser ilaç salımı ve hedef hücrelere ilaç göndermek üzerine odaklanmıştır. Tüm nanopartiküllü ilaç salım sistemleri, küçük hayvan modellerinde tümör boyutunu küçültme konusunda etkin olmasına rağmen, klinikte aynı başarı elde edilememiştir (3).

Akıllı polimerler ve hidrojellerde de önemli ilerlemeler sağlanmakla birlikte, bunların klinik uygulamaları henüz gerçekleştirilmemiştir. Çok sayıda biyolojik olarak parçalanabilir polimerin piyasaya sürülmesine ve mikropartiküllü formülasyonların daha iyi anlaşılmasına rağmen, ilaçların uzun süreli uygulanması sınırlı olmuştur (3).

Tablo 1.de bahsi geçen 3. jenerasyon için geliştirilmesi gereken en az 4 sistem vardır. Bunlar, açma-kapama anahtarlı özelliğe sahip glukoz duyarlı geçici insülin iletimi, antikanser ajanların veya siRNA'nın tümörlere hedeflenmiş iletimi, 6 ay ila bir yıl arasında değişen uzun süreli ilaç salımı ve *in vivo* farmakokinetik profilleri tahmin edebilen *in vitro* test yöntemleridir. Özellikle bunlar arasında bahsi geçen insülinin kan şekeri seviyesi yükseldiğinde, kandaki glikoz seviyesini düşürmeye yetecek kadar doğru miktarda verilmesi en önemli konulardan biridir. Çünkü kandaki insülin seviyesi sabit değil, pulsatil olmalı ve kandaki glikoz konsantrasyonu düştükten sonra insülin konsantrasyonu azaltılmalıdır. Aksi takdirde hipoglisemi ortaya çıkacaktır. Önemli ilerlemelere rağmen, klinik uygulamalarda faydalı pulsatil ilaç salım sistemleri bugüne kadar elde edilememiştir (3).

Uygulanan formülasyonların biyolojik dağılımının değiştirilebilmesi, ilaç etkinliğini önemli ölçüde artırmasa bile yan etkileri azaltabilecektir. Bir ilacın yan etkilerini azaltmak ise ilacın hedef bölgeye verilmesi kadar önemlidir (3). Doksorubisinin PEGillenmiş lipozom formülasyonunun geliştirilmesi buna iyi bir örnektir (5).

Peptit ve protein verilmesi için kullanılan uzun vadeli depo formülasyonlarının sayısı ise sınırlıdır. Bu formülasyonlarının bir ilacı aylarca salması gereklidir. Buradaki en önemli sorun, ilk baştaki patlama salımını azaltabilmektir. Çünkü bunlarda ilk birkaç günde kandaki ilaç konsantrasyonu, kararlı durumdaki ilaç konsantrasyonundan daha büyük olmaktadır (3).

In vivo farmakokinetik profillerin tahmin edilmesine olanak tanıyan *in vitro* modellerin geliştirilmesi de yeni ilaçların ve salım sistemlerinin geliştirilmesinde devrim yaratabilir (3).

Gelişimlerdeki ilerlemelere rağmen kontrollü salım sistemlerinin çoğu biyolojik sistemlerin dinamik davranışına bazen duyarlı olamayabilmektedir. Örneğin etken maddelerin serbest bırakılmasını sadece matrisle kontrol eden sistemler, hasta ihtiyaçlarına veya değişen fizyolojik durumlara bakmaksızın önceden belirlenmiş bir oranda yüklerini serbest bırakırlar. Ek olarak, tıpta üniform salım yapmayan bir ilaçla daha faydalı olunabilecek birçok vaka da vardır. Tüm bunlara rağmen, kontrollü salım artık daha olgunlaşmış ve tıbbin birçok alanında (kanser, ağrı, diyabet, iskemik miyokardiyal tedaviler) önemli uygulamalarda yerini bulmuştur (2).

Özellikle son birkaç yılda kontrollü ilaç salımı için pek çok sistem geliştirilmiştir. Bunlar arasında farklı uygulama yollarında kullanılan salım kontrollü tabletler, transdermal patchler, mikro pompalar, ozmotik pompalar ve mikroelektromekanik sistemler gibi ilaç verme cihazları bulunmaktadır (4).

İlaç verme cihazlarının keşfi, terapötik tedavinin gidişatında devrim yaratmıştır. Bu cihazlar, bazı spesifik hastalıklarda veya enfekte vücut dokularında yüksek ilaç potensi sağlayamayan sistemlerin getirdiği sınırlamaları aşmak için oluşturulan çeşitli stratejilere temel oluştururlar. Kablosuz ilaç verme cihazlarının çalışması, kapsüllenmiş ilaç bileşiklerini salmak için noninvaziv bir yaklaşım olarak kabul edilmiştir(6).

Bugüne kadar, fizyolojik ortamların pH ve sıcaklığına duyarlı formülasyonlar, karmaşık bir kontrol sistemi olmadan doğrudan klinikte kullanılabilen iki yaklaşım olmuştur (7). İyi bir kontrollü ilaç salım cihazı, hastalıklar için yüksek verimde tedavi ve sağlıklı dokular için düşük toksisite sağlamaya ek olarak, terapötik bir monitör veya hastanın vücudundaki ilaç salımının yanıtını yönetmek için izlenebilen veya tetiklenerek geri bildirim verebilen bir düzeneği bünyesinde bulundurmalıdır. İlaç salım ağını izleyebilen bir sensör (8) ve terapötik marker kombinasyonu ile düşük maliyetli ilaç salım cihazı elde etmek zordur. Mikro/nanofabrikasyon, malzeme bilimindeki ilerlemeler, tek bir çip üzerinde kapalı döngü bir sistemde biyo-izleme ile ilaç salımını entegre edebilen ideal cihazların tasarımına katkıda bulunabilir (7).

Ayrıca implante edilen cihazlarda, özellikle de MEMS (mikroelektrokimyasal sistemler)/NEMS (nanoelektrokimyasal sistemler) ile biyouyumlu ve esnek mikro/nano boyutlu yapılar oluşturmak için düşük toksisiteye sahip biyolojik olarak parçalanabilir yeni malzemeler gereklidir. Özellikle "akıllı" malzemelerin (sıcaklığa duyarlı ve hafızalı malzemeler gibi) varlığı, isteğe göre düzenlenebilen ilaç salımı ve geri bildirim döngüsünü algılayabilen cihazları tasarlamakta çok faydalı olabilir. Ayrıca, lokal ilaç salımı, uzun vadede sağlıklı dokularda oluşabilecek olan ilaç toksisitesini de en aza indirebilir. Sağlıksız dokuları spesifik olarak hedeflemek ve cihazları uzun bir ilaç salım periyodunda hedef konumda sabitlemek için reseptörlerle yüzey modifikasyon özelliği de kullanılabilir (7).

BIYOMEDİKAL CİHAZLAR

Sınırlı kaynaklı ortamlarda kullanımı kolaylaştıran, karmaşık işlevlerin minyatürleştirilmesine ve entegrasyonuna izin veren POC (point of care) teknolojileri gelişime son derece açıktır. Bunlar düşük maliyet, sağlık, minimum manuel girdi ile hızlı, doğru ve güvenilir sonuçlar üretme kapasitesi, taşınabilir ve kullanım kolaylığı gibi avantajları ile gelişmekte olan dünyanın klinik ve sosyal ortamlarına, özellikle de temel bakım seviyesi ve laboratuvar altyapısı zayıf olan veya hiç olmayan uzak ortamlarda kullanıma çok uygundur.

Mikroakışkan tabanlı enstrümantasyon ile kan kimyaları, immünojenik testler, nükleik asit amplifikasyon testleri ve akış sitometrisi de dahil olmak üzere birçok laboratuvar teknolojisinde umut

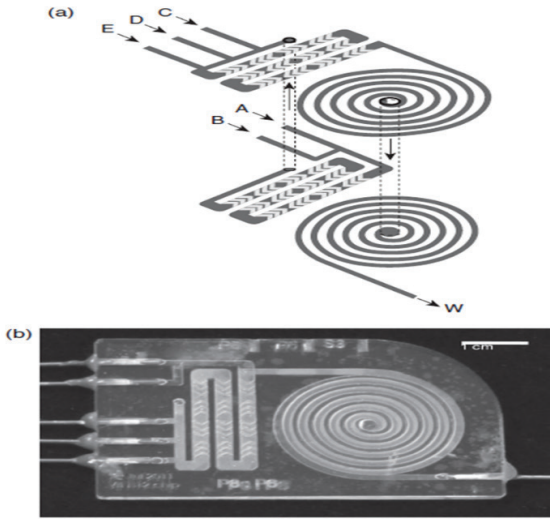
verici sonuçlar elde edilmiştir. Bunlarla, cihazlarının minyatürleştirilmesi ve otomasyonu sağlanabilir. POC cihazları içinde yer alan mikroakışkanların, sağlık bakımı uygulamaları için (Lateral flow immunoassay-Yanal akışlı immunoanaliz) cihazlarının yerini alabileceği söylenebilir (9).

Günümüzde ileri mikroakışkan ve *lab-on-a-chip* (LOC) cihazlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Düşük kimyasal madde tüketimine ve hızlı analize olanak tanır. Biyolojik, biyomedikal ve analitik kimya çalışmalarının otomasyonunu kolaylaştırır ayrıca düşük fiyatlı ve biyouyumludur. Bu yüzden son yirmi yılda oldukça gelişmişlerdir. Başlarda bu cihazlar silikon ve camdan yapılmaktaydı. Bu materyaller araştırılarak (özellikle tek kullanımlık uygulamalar ve hızlı prototiplerde) geliştirildi. Polimerlerin düşük fiyatlı olması ve bazı hızlı tekniklerle seri üretiminin kolaylığı ayrıca materyal özelliklerinin geniş bir aralıkta olması (kimyasal inertlik, termal iletim) bu konuda kolaylık sağladı. Yüzey modifikasyon teknikleri kullanılarak belli şartlar altında analit için uygun hale getirilebilmeleri ve konvansiyonel, biyolojik ve kimyasal analizlerin laboratuvar ekipmanlarında zaten kullanılıyor olmaları da bu konuda önemli avantajları beraberinde getirdi. Bu sebeple polimerlerle yapılan cihazlar otomasyona çok uygun olup yüksek oranda iş çıkarabilirler (7).

Genel olarak biyomedikal cihazlar için mikrofabrikasyon teknikleri "fotolitografi bazlı" ve "replikasyon bazlı" olanlar olarak ikiye ayrılır. Replikasyon bazlı olanlar da a) Soft litografi, b) Sıcak kabartma (Hot embossing) ve c)Enjeksiyonlu kalıplama (Injection molding) olarak üç çeşittir.

Fotolitografik mikrofabrikasyonda ışığa hassas (fotosensitif) materyaller üzerine kalıbı (desen) belirlemek için ışık kullanılır ve bunun dalga boyu ulaşılacak olan çözünürlüğü belirler. Kalıbın finaldeki çözünürlüğü, optik komponentlerin limitine, fotodirencin polaritesi ve sayısal açıklık gibi materyal özelliklerine bağlıdır. Fotosensitif materyalin kendisi cihazın yapısal içeriği olarak ya da bu kalıp diğer yapısal materyale transfer edilerek kullanılır.

Replikasyon metodunda, geleneksel makineyle işleme ve fotolitografik proses bir arada kullanılarak temel bir kalıp oluşturulur. Bu kalıp, prosesin operasyon şartlarına mukavemet gösterir ve direk fiziksel temas yoluyla diğer bir yumuşak materyal üzerinde karakterize edilerek ya da kalıbın kendisi replike edilerek kullanılır. Her uygulamada fabrikasyon metodunun seçimi arzulanan substrata, fiyata, hıza, profile ve içerik boyutu gibi çeşitli özelliklere bağlı olarak farklılık gösterebilir (7). Şekil 1'de B₁₂ vitaminin kan seviyesindeki miktarının tespitinde kullanılan örnek bir mikroçip görülmektedir.



Şekil 1: Vitamin B12'nin deteksiyonu için kemolüminesans bazlı çip

- a) İki spiral deteksiyon ünitesi ve iki karıştırıcı bölmesi olan, 5 girişli şematik çip görünüşü
b) Çipin fabrikasyondan sonraki hali (10)

MİKRO/NANOAKIŞKAN BAZLI İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ İLE KONTROLLÜ SALIM

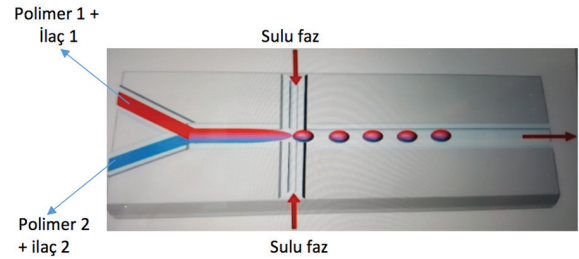
Hastalıkların tedavi etkinliğini geliştirmek için kontrollü ilaç salımına farklı bileşiklerle ya da farklı terapötik ihtiyaçlara dayanan farklı yaklaşımlarla ulaşılr. İnsülin ve hormonlar gibi spesifik ilaçlar için ise ilaç salımı vücudun doğal yapısına uygun olacak şekilde olmalı hatta onu taklit etmelidir (7).

Kontrollü ilaç salımı, ilacın farmakolojik aktivitesini arzu edilen salım oranlarında istenen bölgeye lokalize etmeyi amaçlar. Mikro/nanoakışkan teknolojilerinin sağladığı ilerlemeler, daha iyi kontrollü ilaç verilmesi adına yeni fırsatlar sağlamıştır. Bir ilaç salım sisteminin çeşitli bileşenleri, tek bir küçük çip içine entegre edilebilir (7).

Mikroakışkan çipler artık ilaç taraması, geliştirmesi, test etme, toksisite, duyarlılık, ilaç direnci değerlendirmesi, ilaç metabolizması, farmakokinetik, ilaçların kiral ayrımı ve ilaç etkileşimleri dahil olmak üzere araştırmaların büyük çoğunluğunda kullanılmaktadır (11). Özellikle klinik öncesi aşamada fenotipik taramalar için kullanılan lab-on-a-chip tabanlı *in vitro* ve *in vivo* modeller, geleneksel *in vitro* testlere göre daha yüksek güvenilirlik ve daha iyi kontrol sağlarlar. 3D hücre kültürü ve body-on-a-chip çiplerinin uygulanması, gerçek vücut ortamını daha iyi taklit edebilmektedir (11). Wang ve ark. uzun bir periyotta *in vivo* kan beyin bariyeri özelliklerini taklit edebilen ve *in vitro* ilaç permeabilite çalışmalarına olanak tanıyan mikroakışkan bazlı güvenilir bir kan beyin bariyeri modeli geliştirmiştir (12).

Kontrollü ilaç salım sistemleri, sadece ilacın etkinliğini uzatmak için değil, doku mühendisliğinde hücre gelişim için de oldukça önemlidir. Bunlar için kontrollü salımda biyopolimerler ve nano yapı taşıyıcılar kullanılmaktadır. Özellikle son dönemde, ilaç salımı için insan vücudunu taklit eden *in vitro* mikroakışkan cihazlar çok geliştirilmiştir (13).

Mikro/nano akışkan teknolojisindeki ilerlemeler sayesinde ilacın salımı daha kontrollü bir şekilde sağlanabilmektedir. Mikroteknoloji, mikro ölçekte yüzleri olan bir ilaç verme sistemine dönüşen farklı bileşenlerin imalatı veya montajı olarak tanımlanabilir. Bu mikro cihazların kanalları/rezervuarları mikro ölçekte olup, cihazların genel boyutu ise birkaç milimetre/santimetre kare olabilir. Mikro/nanoteknolojiler tarafından sağlanabilen minyatürleştirme sayesinde, ilaç salım sisteminin çeşitli bileşenlerini tek bir mikro/nanoakışkan çip içerisine entegre etmek de mümkündür (Şekil 2).



Şekil 2. Çipin mikro kanalında Janus (özel bir tip) mikro/nano partiküllerin oluşumu (14)

Bu mikro cihazlar vücuttaki belirli dokulara/organlara implante edilebilir, ağızdan verilebilir veya deri yoluyla harici olarak uygulanabilir. Laboratuvar cihazı, mikroakışkan çip üzerinde küçücük bir halde sıkıştırılmış (15, 16) olduğundan kullanımı ve taşınabilirliği kolaylaştırır. Güvenlidir ve hastalık semptomunu kolayca azaltabilir. Bu sistemlerle, ilaçların sürekli salımı ve sentezleri tek bir cihaza entegre edilebilmektedir (17-19).

Mikroakışkan cihazlar, karıştırma veya ayırma işlemlerinin kontrolüyle sıvıların mikro miktarlarının manipülasyonunu sağlar. Bu cihazlarda birkaç milisaniyede meydana gelen karıştırmayla, monodispers yapıda nano formülasyonlar elde edilebilmektedir. Bu da homojen ve verimli kütle aktarımını kolaylaştırmaktadır. Bu özellikleriyle de eczacılık, biyoteknoloji ve kimya endüstrilerindeki uygulamalarda yıllardır tercih edilmektedirler (20).

Mikroakışkan ilaç salım sistemleri, mevcut ilaç verme sistemleriyle enzimatik bozulmasına engel olunamayan proteinler, peptitler ve DNA bazlı ilaçlar için de kullanılabilir (21).

Genel olarak ilaç salımı, mikroakışkanların biyomedikal uygulamaları arasındaki temel konulardan biridir. Bu uygulama, ilaçları partiküllü sisteme hapsederek ve salımı düzenleyerek (sürekli salım ve patlama etkisi üzerine) iki şekilde sağlanır (22). Bu ilaç taşıyıcılar ile üretilen mikropartiküller boyut, yapı ve kompozisyon olarak tek tiptir. Bu yüzden uyumlu ilaç profili garantilidir. Üretilen mikropartikülün boyutuna göre oral, subkütan ve intramusküler enjeksiyona uygun olabilirler (23). Örneğin ampisilinin (24) ve bovin serum albüminin (25) kitozan bazlı mikroküreleri, doksorubisin ve camptotesinin mikrokapsülleri (26), risedronatın hidrojel kürecikleri (13), atorvastatin ve selokoksibin mikropartikülleri (27), vitamin A ve jelatinin aljinat mikrokapsülleri hazırlanmıştır (28).

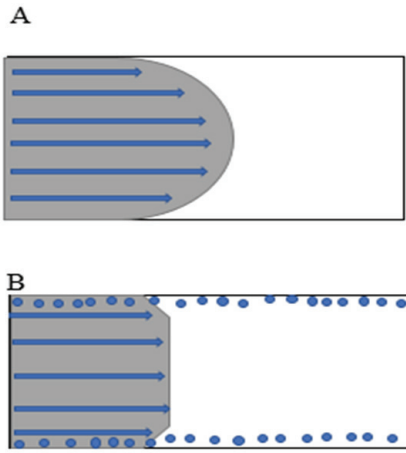
Bu cihazlarda kontrollü ilaç salımı farklı uyarımlarla tetiklenebilmektedir. Örneğin, sıcaklık (29), pH (16), manyetik (30) ve elektrik alanı gibi. Cihazlar, farklı materyallerle (örneğin; poli-

merler ve silikon) mikropompa, mikroigne, mikrozervuar ve mikroakışkan sistemler olarak hazırlanabilmektedir (7).

Mikro/Nano Kanal Bazlı Cihazlar

Bunlar küçük kanallar ve çıkışlarla geçiş yapılamayan bölgeye ulaşmak için kolayca dokuya penetre olabilirler. Ayrıca çoklu tekniklerle hem ilacın salımını sağlamak hem de lokal olarak organ içinde geri bildirim alabilecek sistemleri bir arada bulundurabilirler. Genelde rezervuar, kanal, pompa ve kapaklar mikro/nanoakışkan cihazların ilk bileşenleridir. Bu sistemlerin avantajı, vücuttaki ilaç konsantrasyonunun stabil olmasını sağlamaktır. Dar ve uzun kanallar rezervuardaki ilacın tamamını boşaltan cihazlara kıyasla cihaz çevresinde ilaç degradasyonunu minimize edebilmektedir. Bu hassas salım, stabil olmayan ve kolayca kontamine olan ilaçlar için çok kullanışlı bir durumdur. Salım çoğunlukla difüzyon yoluyla olur. Bu cihazlar çoğunlukla uzun süreli ilaç salımı sağlarlar (7).

Sıvılar mikro ölçekteki kanallarda farklı davranırlar. Burada enerji dağılımı, yüzey gerilimi ve sıvı direnci hakimdir. Kanal içindeki sıvının statik doğası gereği hız profili bir parabolik üretir (Şekil 3) (31).

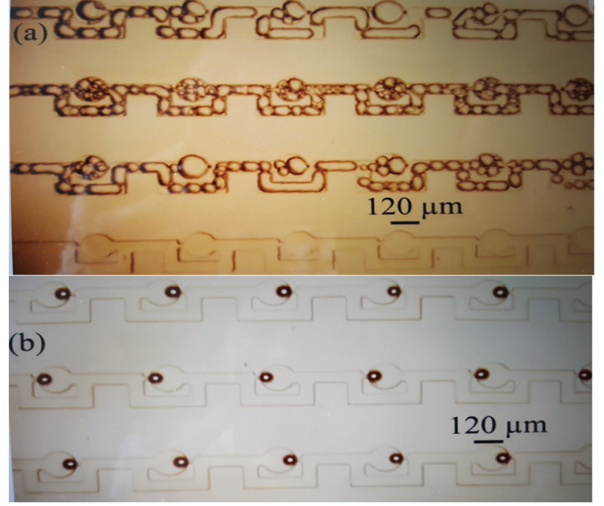


Şekil 3: Mikrokanalda görülen akış profillerinin grafiksel gösterimi*

A) Basınç sırasında akış parabolik; B) Elektro ozmotik akış sırasında katyonların çözeltiden yüklü duvara doğru hareketi ile körelen akış profili (*31 nolu literatürden uyarlanarak çizilmiştir)

Damlacıkla çalışan mikroakışkan sistemler, ilaç salımı, biyolojik analiz, mikro reaktörler, akış sitometrisi ve mikroçip teknolojileri gibi çeşitli uygulamalarda kullanılmak üzere geliştirilmektedir. Damlacık bazlı sistemler ayrıca partikülleri doğrudan sentezlemek ve biyotıp, biyoteknoloji uygulamaları için birçok biyolojik varlığı kapsüllemek için de kullanılır. Bu alan, ilaç salımından POC tanı çiplerine, organik sentez ve mikro reaktörlere kadar değişen çok sayıda uygulama sağlar. Mikrokanal içindeki su mikro damlacıkları, damlacık içindeki ilacı hedef hücrelere taşıyıcı olarak kullanılır (Şekil 4).

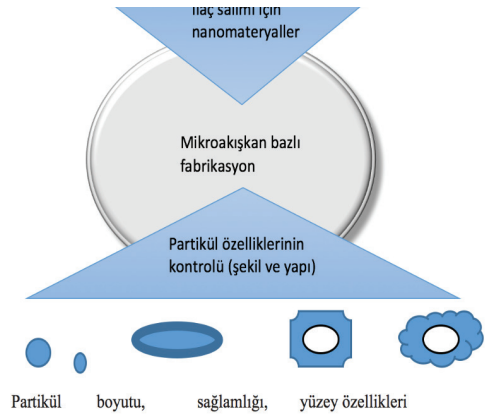
PDMS (polidimetilsiloksan) tabanlı mikro kanallar, ozmozunu kullanarak ilaç salımını etkili bir şekilde kontrol eder. Örneğin, ilacı 10 saat boyunca sabit bir akış hızında verebilen bir mikro ozmo-



Şekil 4: a) Çip içindeki s-kanallarda hava kabarcıkları veya tekdüze olmayan damlacıkların bulunduğu odalar b) Cihaz kullanarak s-kanallara entegre edilen her odacıdaki tekli damlacıklar (32)

tik sistemde, akış parametreleri ve fiziksel özellikler değiştirilerek sistemin ilaç yükleme kapasitesi incelenmiştir. Difüzyonun bir fonksiyonu olarak ilaç konsantrasyonu ile su damlacıklarının geliş hızı arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Bu mikroakışkan damlacıklı teknik, gelecekteki ilaç verme sistemleri için bir prototip olabilir (33).

Hassas sıvı kontrolüyle, hızlı mikro ölçekli karıştırma yeteneğine sahip mikroakışkan teknolojilerle hazırlanan ilaç yüklü nanomateryaller, konvansiyonel yöntemlerle karşılaştırıldığında daha iyi monodispersite, daha yüksek verimlilikte ilaç yükleyebilme kapasitesi (34), daha uzun süre kan dolaşımında kalabilme etkisi sergileyebilir ayrıca hedeflenmiş ilaç salımı için de yeni bir perspektif oluşturabilirler (35). Şekil 5'te, mikroakışkan bazlı fabrikasyonla ilaç salımı için nanomateryaller oluşturulması işleminin, partikül özelliklerinin kontrolüne etkisinin iç içe olduğu vurgulanmaktadır (35).



Şekil 5: Mikroakışkan bazlı fabrikasyonla nanomateryallerin özellik kontrolü* (*20 nolu literatürden uyarlanarak çizilmiştir)

Nano/mikroakışkan bazlı cihazlar, DNA'yı ve proteinleri analiz edebilir, bir karışımdan farklı boyutlardaki partikülleri ayırabilir-

ler. Ayrıca gen terapisi, ilaç salımı ve toksisite analizi için nano/mikropartiküllerin hazırlanmasında yararlı olabilirler (36). İlaç endüstrisi, emilim/dağıtım metabolizmasının elimine edilmesinden, klinik denemelerde teşhis, ilaç formülasyonu ve üretim süreci optimizasyonuna kadar çeşitli aşamalarda bu sistemlerden faydalanabilir (36).

Mikroakışkan cihazlar kullanılarak, karışmayan sıvıların akışı, tekli, çiftli ve çoklu emülsiyon oluşturma teknikleriyle birleştirilebilir. Ortaya çıkan damlacıkların kimyasal bileşimi, geniş bir bileşen yelpazesi kullanılarak değiştirilebilir. Emülsiyonun çeşitliliği ile malzeme seçiminin esnekliği, üretilebilecek mikropartikül aralığını büyük ölçüde genişletir. Mikroakışkanlar ile oldukça karmaşık ilaç salım araçları üretmek için modifiye edilebilen gelişmiş mikropartiküller oluşturulabilir. Bununla birlikte, mikroakışkanların düşük üretim hızının artırılması ve "ölçek büyütme" paralel olarak yürütülmelidir (37).

Mikroakışkan bazlı cihazlar ilaç salımı için çoğunlukla polimerlerle yapılandırılırlar. Polimerler bir seri kimyasal reaksiyon yoluyla monomer olarak bilinen küçük moleküllerden polimerizasyonla oluşan makromoleküllerdir. Bu sistemlerde kullanılan polimerlere örnek olarak poliüretan, kağıt (selüloz fiber ağı), siklik olefin kopolimer, siklik olefin polimerler, polimetil metakrilat, poliimid, polikarbonat, parilen, PDMS gösterilebilir (7).

Mikro/nanoakışkan bazlı cihazlar standart fotolitografi, aşındırma, depozisyon ve kalıplama teknikleriyle fabrikasyonlaştırılırlar. Bunlar küçük boyutlu ve çok ince olup nano kanallar içerdikleri için partikül kontaminasyonunu minimize etmek adına temiz odalarda hazırlanmalıdır. Bu cihazların yapımında standart yarı iletken proses teknikleri (büyütülerek nanoimalat, yüzey nanoimalatı, kanal kazma teknolojisi, nano basımlı (litografi) kullanılır (7).

Mikrorezervuar bazlı cihazlar

Mikrorezervuar bazlı cihazlar, ilaç taşıyan bir rezervuar içeren sistemlerdir. Salım kontrolü için membran olarak metalik tabakalar veya biyoparçalanabilir polimerler içerirler. Tekli veya çoklu ilaç, rezervuara çevreden izole olacak şekilde doldurulur. Metalik ya da polimer tabaka rezervuarın koruyucusudur. Açıldığında veya degrede olduğunda, taşıdığı içeriği vücuda bırakır. Bu sistemler tekli/çoklu rezervuarlı olabilir. Koruyucu tabaka sıcaklık, pH, manyetik ve elektrik alanı gibi farklı yaklaşımlarla tetiklenebilir (7, 38-40).

Örneğin, lokal tedavide dıştan manyetik alanla çalıştırılan, doldurulabilir kapaksız bir ilaç verme cihazında, kubbe şeklinde bir ilaç rezervuarı vardır. Bunun alt kısmında asimetrik sapma ve ardışık temas hareketini indükleyen armut biçimli bir viskoelastik manyetik membran dıştan uygulanan alana cevap verir. Böylece ilacın kontrollü salımı sağlanır (41).

Bu cihazlar temel olarak polimerik veya silikon yapıda olabilir. Silikon bazlı cihazın fabrikasyonu çoğunlukla fotolitografi, aşındırma, depozisyon adımlarından geçer. Büyütülerek nanoimalat da kullanılan başka bir yöntemdir (7).

Mikroakışkan teknolojilerle hazırlanan transdermal sistemler (mikroiğneler)

Bu sistemler beş ana başlık altında incelenebilirler.

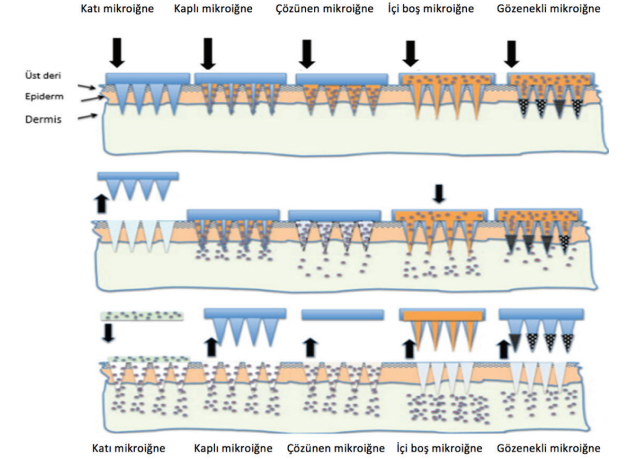
1) Katı mikroiğneler: Deride mikro gözenekler oluşturmak için katı mikroiğneler uygulanabilir ve sonra çıkarılabilir. Deri içindeki mikro gözenekler üzerine transdermal yamalar uygulanarak, ilaçlar mikro gözenekler aracılığıyla hedeflenen bölgeye salınır (17, 42).

2) Kaplı mikroiğneler: İlaç molekülleri ile kaplanmış mikroiğneler, ilacın anında verilmesi için istenen alana doğrudan uygulanabilirler ve sonrasında çıkarılabilirler (17, 43).

3) İçi boş mikroiğneler: İçi boş mikroiğneler, sürekli ilaç salımı veya vücut sıvısı örnekleme için kullanılabilir. Üst rezervuarda depolanan ilaç çözeltileri, basınç uygulanarak istenen sahadaki içi boş mikroiğnelere geçerek serbest bırakılır (17, 44).

4) Gözenekli mikroiğneler: Gözenekli uçlarının içinde ilacın katı veya sıvı formülasyonuna sahiptirler. İlaç, interstisyel sıvı ile sulandırıldığında hedeflenen bölgeye yayılır (17, 45).

5) Çözünebilir mikroiğneler: Polimerik mikroiğneler, ciltte kalır ve ilacı, mikroiğnenin çözünme hızı ile önceden belirlenen oranda hedeflenen bölge içinde iletmek için zamanla çözülür Şekil 6'da farklı mikroiğnelerin çalışma şekillerinin şematik görünüşü verilmiştir (17, 46).



Şekil 6: Farklı mikroiğnelerin çalışma şekillerinin şematik görünüşü (17)

Mikropompalar

Mikro pompalar, buldukları ortamı sabit bir şekilde beslemeyi sağladıkları ve yerleşimlerine bağlı olarak, sıvıyı itererek veya çekerek sistem aşırı basıncına neden olarak salım yapabilen sistemlerdir. Elektromanyetik, ozmotik, elektro ozmotik ve elektroliz mikropompaları olarak farklı türleri vardır. Örneğin, bir Ophthalmic MicroPump System™, aylık intravitreal enjeksiyonlara sık ihtiyaç duyan glokom veya retina hastalıklarına alternatif olarak geliştirilmiştir. MicroPump™ sistemi, hastanın ihtiyacına göre her saat, gün veya ayda bir mikrolitre büyük-

lüğünde dozlardan oluşan kişiselleştirilmiş bir terapi verecek şekilde programlanabilir. Anterior MicroPump™, glokom hastaları, Posterior MicroPump™ ise retina hastalığı olanlar için tasarlanmıştır. MicroPumps™, özel iğneler vasıtasıyla yeniden doldurulabilir. Mikropompayla iletişim halinde ve onu şarj eden konsola verileri ulaştırmak için özel bir sistem kullanılır. Mikro pompalar, mikroelektromekanik sistem (MEMS) teknolojileri kullanılarak üretilir. Gömülü piller veya endüktif bağlı güç bobinleri ile çalışan bir elektroliz mekanizması kullanarak çalışırlar. Su, hidrojen ve oksijene ayrışır, oluşan gaz, ilacı bir valften göze geçmeye zorlayacak yeterli basıncı üretir. Gerekli ilaç dozu ve verme hızı, uygulanan elektrik akımının büyüklüğü ve süresi ile kontrol edilir (47, 48).

SONUÇ

Polimer kimyasındaki ilerlemelerle, pH'ya bağımlı/bağımsız salımla, *in vitro/in vivo* modellerdeki gelişmelerle, kontrollü salım formülasyonlarının ölçek büyütmesini destekleyen ilerlemelerle ve hedefe yönelik sistemlerin geliştirilmesiyle bu alandaki gelişime ve çözülmeye açık pek çok sorunun altından kalkmak mümkün olabilecektir. Etken madde özelliklerinin iyi anlaşılmasındaki ilerlemeler, risk değerlendirmesi kavramı ve Tasarımda Kalite (QbD) ilkeleri, kontrollü salım ilaç formülasyonlarının geliştirilmesine çok yardımcı olmuştur. Transdermal, topikal, oküler ve parenteral uygulama yollarındaki teknolojik ilerlemelere bağlı olarak kontrollü salım formülasyonlarında cihaz kullanımını artmıştır. Ayrıca nanoteknolojiler (nanopartiküller, nanorobotlar) birçok alanda yeni ilaç salım yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Nanorobotlar, MEMS'ler veya biyokimyasal bazlı DNA nanobotları, spesifik ve karmaşık salım profilleri ve/veya hedef hücrelere yönelik ilaç salımı sağlama özelliği gösterebilirler.

Bu teknolojilerdeki ilerlemelerle kişiye özel tedavilerin kapısı artık aralanmıştır. İyi bir tedavi planının da desteğiyle hastalıklar şahıs bazında tedavi edilebilecektir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- E.Ö., Y.Ö., M.S.E.; Veri Toplama- E.Ö.; Veri Analizi/Yorumlama- E.Ö., Y.Ö., M.S.E.; Yazı Taslağı- E.Ö., Y.Ö., M.S.E.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- E.Ö., Y.Ö., M.S.E.; Son Onay ve Sorumluluk- E.Ö., Y.Ö., M.S.E.; Malzeme ve Teknik Destek- E.Ö., Y.Ö., M.S.E.; Süpervizyon- Y.Ö., M.S.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- E.Ö., Y.Ö., M.S.E.; Data Acquisition- E.Ö.; Data Analysis/Interpretation- E.Ö., Y.Ö., M.S.E.; Drafting Manuscript- E.Ö., Y.Ö., M.S.E.; Critical Revision of Manuscript- E.Ö., Y.Ö., M.S.E.; Approval and Accountability- E.Ö., Y.Ö., M.S.E.; Material and Technical Support- E.Ö., Y.Ö., M.S.E.; Supervision- Y.Ö., M.S.E.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Mainardes RM, Silva LP. Drug delivery systems: Past, present, and future. *Current Drug Targets* 2004;5(5):449-55.
2. Davoodi P, Lee LY, Xu Q, Sunil V, Sun Y, Soh S, et al. Drug delivery systems for programmed and on-demand release. *Adv Drug Deliv Rev* 2018;132:104-38.
3. Park K. The controlled drug delivery systems: Past forward and future back. *J Control Release* 2014;190:3-8.
4. Sutradhar KB, Sumi CD. Implantable microchip: The futuristic controlled drug delivery system. *Drug Delivery* 2016;23(1):1-11.
5. Green AE, Rose PG. Pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer. *Int J Nanomedicine* 2006;1(3):229-39.
6. Khan AN, Ermakov A, Sukhorukov G, Hao Y. Radio frequency controlled wireless drug delivery devices. *Appl Phys Rev* 2019;6:041301.
7. Gao N, Li XJ. Controlled drug delivery using microfluidic devices. In: Xiujun JL, Yu Z, editors. *Microfluidic devices for biomedical applications*. Texas: Woodhead Publishing Limited; 2013.p.165-85.
8. Gowers SAN, Rogers ML, Booth MA, Leong CL, Samper IC, Phairatana T, et al. Clinical translation of microfluidic sensor devices: focus on calibration and analytical robustness. *Lab Chip* 2019;19:2537-48.
9. Sharma S, Zapatero-Rodríguez J, Estrela P, O'Kennedy R. Point-of-care diagnostics in low resource settings: present status and future role of microfluidics. *Biosensors* 2015;5(3):577-01.
10. Lok KS, Abdul MSZ, Lee PP, Kwok YC, Nguyen NT. Rapid determination of vitamin B12 concentration with a chemiluminescence lab on a chip. *Lab Chip* 2012;12(13):2353-61.
11. Cui P, Wang S. Application of microfluidic chip technology in pharmaceutical analysis: A review. *J Pharm Anal* 2019;9(4):238-47.
12. Wang YI, Abaci HE, Shuler ML. Microfluidic blood-brain barrier model provides in vivo-like barrier properties for drug permeability screening. *Biotechnol Bioeng* 2017;114(1):184-94.
13. Veerla SC, Kim DR, Yang SY. Fabrication of a microfluidic device for studying the in situ drug loading/release behavior of graphene oxide encapsulated hydrogel beads. *Biomater Res* 2018;22(7):2-11.
14. Damiati S, Kompella UB, Damiati SA, Kodzius R. Microfluidic devices for drug delivery systems and drug screening. *Genes* 2018;9(2):103.
15. Dou M, Dominguez DC, Li X, Sanchez J, Scott G. A versatile PDMS/paper hybrid microfluidic platform for sensitive infectious disease diagnosis. *Anal Chem* 2014;86(15):7978-86.
16. Welch D, Christen JB. Real-time feedback control of pH within microfluidics using integrated sensing and actuation. *Lab Chip* 2014;14(6):1191-7.
17. Sanjay ST, Dou M, Fu G, Xu F, Li X. Controlled drug delivery using microdevices. *Curr Pharm Biotechnol* 2016;17(9):772-87.
18. Xu Q, Hashimoto M, Dang TT, Hoare T, Kohane DS, Whitesides GM, Langer R, Anderson DG. Preparation of monodisperse biodegradable polymer microparticles using a microfluidic flow-focusing device for controlled drug delivery. *Small* 2009;5(13):1575-81.
19. Belliveau NM, Huft J, Lin PJ, Chen S, Leung AK, Leaver TJ, et al.

- Microfluidic synthesis of highly potent limit-size lipid nanoparticles for in vivo delivery of siRNA. *Mol Ther Nucleic Acids* 2012;1(8): e37.
20. Torino E, Russo M, Pongiglione AM. Lab-on-a-chip preparation routes for organic nanomaterials for drug delivery. In: Santos HA, Liu D, Zhang H, editors. *Microfluidics for pharmaceutical applications. From nano/micro systems fabrication to controlled drug delivery. Micro and nano technologies.* UK: William Andrew Applied Science Publishers; 2019.p.137-53.
 21. Mancera-Andrade EI, Parsaemehr A, Arevalo-Gallegos A, Ascencio-Favela G, Saldivar RP. Microfluidics technology for drug delivery: A review. *Frontiers In Bioscience, Elite* 2018;10(1):74-91.
 22. Li W, Zhang L, Ge X, Xu B, Zhang W, Qu L, et al. Microfluidic fabrication of microparticles for biomedical applications. *Chem Soc Rev* 2018;47(15):5646-83.
 23. Zhao CX. Multiphase flow microfluidics for the production of single or multiple emulsions for drug delivery. *Adv Drug Delivery Rev* 2013;65(11-12):1420-46.
 24. Yang CH, Huang KS, Chang JY. Manufacturing monodisperse chitosan microparticles containing ampicillin using a microchannel chip. *Biomed Microdevices* 2007;9(2):253-9.
 25. Xu JH, Zhao H, Lan WJ, Luo GS. A novel microfluidic approach for monodispersed chitosan microspheres with controllable structures. *Adv Healthcare Mater* 2012;1(1):106-11.
 26. He F, Wang W, He XH, Yang XL, Li M, Xie R, et al. Controllable multicompartmental capsules with distinct cores and shells for synergistic release. *ACS Appl Mater Interfaces* 2016;8(13):8743-54.
 27. Liu D, Zhang H, Herranz-Blanco B, Makila E, Lehto VP, Salonen J, et al. Microfluidic assembly of monodisperse multistage pH-responsive polymer/porous silicon composites for precisely controlled multi-drug delivery. *Small* 2014;10(10):2029-38
 28. Huang KS, Yang CH, Kung CP, Grumezescu AM, Ker MD, Lin YS, et al. Synthesis of uniform core-shell gelatin-alginate microparticles as intestine-released oral delivery drug carrier. *Electrophoresis* 2014;35(2-3):330-6.
 29. Chen T, Gomez-Escoda B, Munoz-Garcia J, Babic J, Griscom L, Wu PYJ, et al. A drug-compatible and temperature-controlled microfluidic device for live-cell imaging. *Open Biol* 2016;6(8):160156.
 30. Pirmorad FN, Jackson JK, Burt HM, Chiao M. A magnetically controlled MEMS device for drug delivery: Design, fabrication, and testing. *Lab Chip* 2011;11(18):3072-80.
 31. Webster A, Greenman J, Haswell SJ. Development of microfluidic devices for biomedical and clinical application. *JCTB* 2011;86(1):10-7.
 32. Cheng WC, He Y, Chang AY, Que L. A microfluidic chip for controlled release of drugs from microcapsules. *Biomicrofluidics* 2013;7(6):064102.
 33. Chaudhuri J, Timung S, Singh AK, Mandalab TK, Bandyopadhyay D. Simulation of a microfluidic droplet driven controlled drug delivery system. In: Timung S, Chaundri J, Bhattacharjee M, Singh AK, Mandal TK, Bandyopadhyay D, Das B, Patra S, Dasari A, Majumdar SK, editors. *External field induced flow morphologies of two-phase flow inside microfluidic channels. Reflux. IIT Guwahati, India; 2015.p.1-2.*
 34. Araujo F, Shrestha N, Shahbazi MA, Liu DF, Herranz-Blanco B, Makila EM, et al. Microfluidic assembly of a multifunctional tailorable composite system designed for site specific combined oral delivery of peptide drugs. *ACS Nano* 2015;9(8):8291-302.
 35. Zhang L, Chen Q, Ma Y, Sun J. Microfluidic methods for fabrication and engineering of nanoparticle drug delivery systems. *ACS Appl Bio Mater* 2020;3(1):107-20.
 36. Karale CK, Nikumbh KK, Wagh DS, Thorat SS. Microfluidics in drug discovery: An overview. *Inventi Rapid: Pharm Process Dev* 2013;2013(4):1-14.
 37. Duncanson WJ, Lin T, Abate AR, Seiffert S, Shah RK, Weitz DA. Microfluidic synthesis of advanced microparticles for encapsulation and controlled release. *Lab Chip* 2012;12(12):2135-45.
 38. Mura S, Nicolas J, Couvreur P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery. *Nature Mats* 2013;12(11):991-1003.
 39. Pan L, He Q, Liu J, Chen Y, Ma M, Zhang L, Shi J. Nuclear-targeted drug delivery of TAT peptide-conjugated monodisperse mesoporous silica nanoparticles. *J Am Chem Soc* 2012;134(13):5722-5.
 40. Oliveira H, Pérez-Andrés E, Thevenot J, Sandre O, Berra E, Lecommandoux S. Magnetic field triggered drug release from polymersomes for cancer therapeutics. *J Control Release* 2013;169(3):165-70.
 41. So H, Seo YH, Pisano AP. Refillable and magnetically actuated drug delivery system using pear-shaped viscoelastic membrane. *Biomicrofluidics* 2014;8(4):044119.
 42. Kaur M, Ita KB, Popova IE, Parikh SJ, Bair DA. Microneedle-assisted delivery of verapamil hydrochloride and amlodipine besylate. *Eur J Pharm Biopharm* 2014;86(2):284-91.
 43. Kim YC, Edelhauser HF, Prausnitz MR. Intracorneal delivery of bevacizumab using microneedles to treat injury-induced neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(11): 7376-86.
 44. Jun H, Han MR, Kang NG, Park JH, Park JH. Use of hollow microneedles for targeted delivery of phenylephrine to treat fecal incontinence. *J Control Release* 2015;207:1-6
 45. Yan XX, Liu JQ, Jiang SD, Yang B, Yang CS. Fabrication and testing of porous Ti microneedles for drug delivery. *Micro Nano Lett* 2013;8(12):906-8.
 46. Sullivan SP, Koutsonanos DG, Martin MP, Lee JW, Zarnitsyn V, Murthy N, et al. Dissolving polymer microneedle patches for influenza vaccination. *Nat Med* 2010;16(8):915-20.
 47. Fitzpatrick D. *Implantable Electronic Medical Devices.* 1th ed. London: Academic press; 2015.
 48. Villarruel Mendoza LA, Scilletta NA, Bellino MG, Desimone MF, Catalano PN. Recent advances in micro-electro-mechanical devices for controlled drug release applications. *Front Bioengin Biotechnol* 2020;8:827.

Amaç ve Kapsam

Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi (SABİAD); bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün uluslararası ve açık erişimli bilimsel yayın organıdır. Dergi Şubat, Haziran ve Ekim aylarında olmak üzere dört ayda bir yayınlanır ve üç sayıda bir cilt tamamlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizcedir.

Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi (SABİAD), tıbbın tüm alanlarında klinik ve deneysel, özgün araştırmalar, ender görülebilecek olgu sunumları, özel ve güncel konularda literatür derlemeleri ve editöre mektup yayınlamaktadır. Orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği ve orijinal çalışmaların ön sonuçlarını içeren kısa raporlara da dergide yer verilmektedir.

Editöryal Politikalar ve Hakem Süreci

Derginin editörlük ve yayın süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) ve National Information Standards Organization (NISO) organizasyonlarının kılavuzlarına uygun olarak biçimlendirilmiştir ve Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice) ilkelerine uygun olarak yürütülmektedir.

Özgünlük, yüksek bilimsel kalite ve atıf potansiyelli bir makalenin yayına kabulü için en önemli kriterlerdir. Gönderilen yazıların daha önce başka bir elektronik ya da basılı dergide, kitapta veya farklı bir mecrada sunulmamış ya da yayınlanmamış olması gerekir. Toplantılarda sunulan çalışmalar için, sunum yapılan organizasyonun tam adı, tarihi, şehri ve ülkesi belirtilmelidir.

Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi'ne (SABİAD) gönderilen tüm makaleler çift-kör hakem değerlendirme sürecinden geçmektedir. Tarafsız değerlendirme sürecini sağlamak için her makale alanlarında uzman en az iki dış-bağımsız hakem tarafından değerlendirilir. Dergi Yayın Kurulu üyeleri tarafından gönderilecek makalelerin değerlendirme süreçleri, davet edilecek dış bağımsız editörler tarafından yönetilecektir. Bütün makalelerin karar verme süreçlerinde nihai karar yetkisi Editöründür.

Klinik ve deneysel çalışmalar, ilaç araştırmaları ve bazı olgu sunumları için World Medical Association

Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013, www.wma.net) çerçevesinde hazırlanmış Etik Komisyon raporu gerekmektedir. Gerekli görülmesi halinde yazarlardan Etik Komisyon raporu veya eşdeğeri olan resmi bir yazı talep edilebilir. İnsanlar üzerinde yapılmış deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, çalışmanın yapıldığı kişilere uygulanacak prosedürler tümüyle açıklandıktan sonra, onaylarının alındığına dâir bir açıklamaya metin içinde yer verilmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılmış olanlar açık ve net olarak makalede belirtilmelidir. Hasta onamları, Etik Kurul raporunun alındığı kurumun adı, onay belgesinin numarası ve tarihi ana metin dosyasında yer alan Gereç ve Yöntem başlığı altında yazılmalıdır. Hastaların kimliklerinin gizliliğini korumak yazarların sorumluluğundadır. Hastaların kimliğini açığa çıkarabilecek fotoğraflar için hastadan ya da yasal temsilcilerinden alınan imzalı izinlerin de gönderilmesi gereklidir.

Bütün makalelerin eşleşme oranı değerlendirmesi, iThenticate yazılımı aracılığıyla yapılmaktadır.

Yayın Kurulu, dergimize gönderilen çalışmalar hakkındaki intihal, atıf manipülasyonu ve veri sahteciliği iddia ve şüpheleri karşısında COPE kurallarına uygun olarak hareket edecektir.

Yazar olarak listelenen herkesin ICMJE (www.icmje.org) tarafından önerilen yazarlık koşullarını karşılaması gerekmektedir.

ICMJE, yazarların aşağıdaki 4 koşulu karşılamasını önermektedir:

1. Çalışmanın konseptine/tasarımına; ya da çalışma için verilerin toplanmasına, analiz edilmesine ve yorumlanmasına önemli katkı sağlamış olmak;
2. Yazı taslağını hazırlamış ya da önemli fikrinsel içeriğin eleştirisel incelemelerini yapmış olmak;
3. Yazının yayından önceki son halini gözden geçirmiş ve onaylamış olmak;
4. Çalışmanın herhangi bir bölümünün geçerliliği ve doğruluğuna ilişkin soruların uygun şekilde sorgulandığının ve çözümlendiğinin garantisini vermek amacıyla çalışmadan her yönüyle sorumlu olmayı kabul etmek.

Bir yazar, çalışmada katkı sağladığı kısımların sorumluluğunu almasına ilaveten, diğer yazarların da

çalışmanın hangi kısımlarından sorumlu olduğunu tanımlayabilmelidir. Ayrıca, her yazar diğer yazarların katkı bütünlüğüne güven duymalıdır.

Yazar olarak belirtilen herkes yazarlığın dört koşulunu karşılamalıdır ve bu dört koşulu karşılayan her bir kişi yazar olarak tanımlanmalıdır. Dört kriterin hepsini karşılamayan kişilere makalenin başlık sayfasında teşekkür edilmelidir.

Derginin Yayın Kurulu, itiraz ve şikâyet durumlarında, COPE rehberleri kapsamında işlem uygular. Yazarlar, itiraz ve şikâyetleri için doğrudan Yayıncılık Birimi ile temasa geçebilirler. İhtiyaç duyulduğunda Yayın Kurulu'nun kendi içinde çözemediği konular için tarafsız bir temsilci atanmaktadır. İtiraz ve şikâyetler için karar verme süreçlerinde nihai kararı Baş Editör verecektir.

Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi her makalenin <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sabiad> adresinden erişebileceğiniz Telif Hakkı Anlaşması Formu ile beraber gönderilmesini talep eder. Yazarlar, basılı ya da elektronik formatta yer alan resimler, tablolar ya da diğer her türlü içerik dâhil daha önce yayınlanmış bir alıntıyı kullanırken telif hakkı sahibinden izin almalıdırlar. Bu konudaki yasal, mali ve cezai sorumluluk yazar(lar)a aittir.

Dergide yayınlanan makalelerde ifade edilen görüşler ve fikirler Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi, Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncı'nın değil, yazar(lar)ın bakış açılarını yansıtır. Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncı, bu gibi durumlar için hiçbir sorumluluk ya da yükümlülük kabul etmemektedir. Yayınlanan içerik ile ilgili tüm sorumluluk yazarlara aittir.

Yayın Politikası

Dergi yayın etiğinde en yüksek standartlara bağlıdır ve Committee on Publication Ethics (COPE), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Open Access Scholarly Publishers Association (OASPA) ve World Association of Medical Editors (WAME) tarafından yayınlanan etik yayıncılık ilkelerini benimser; Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing başlığı altında ifade edilen ilkeler için: <https://publicationethics.org/resources/guidelines-new/principles-transparency-and-best-practice-scholarly-publishing>

Gönderilen makaleler derginin amaç ve kapsamına uygun olmalıdır. Orijinal, yayınlanmamış ve başka bir

dergide değerlendirme sürecinde olmayan, her bir yazar tarafından içeriği ve gönderimi onaylanmış yazılar değerlendirmeye kabul edilir.

Makale yayınlanmak üzere Dergiye gönderildikten sonra yazarlardan hiçbirinin ismi, tüm yazarların yazılı izni olmadan yazar listesinden silinemez ve yeni bir isim yazar olarak eklenemez ve yazar sırası değiştirilemez.

İntihal, duplikasyon, sahte yazarlık/inkar edilen yazarlık, araştırma/veri fabrikasyonu, makale dilimleme, dilimleyerek yayın, telif hakları ihlali ve çıkar çatışmasının gizlenmesi, etik dışı davranışlar olarak kabul edilir. Kabul edilen etik standartlara uygun olmayan tüm makaleler yayından çıkarılır. Buna yayından sonra tespit edilen olası kuraldışı, uygunsuzluklar içeren makaleler de dahildir.

İntihal

Ön kontrolden geçirilen makaleler, iThenticate yazılımı kullanılarak intihal için taranır. İntihal/kendi kendine intihal tespit edilirse yazarlar bilgilendirilir. Editörler, gerekli olması halinde makaleyi değerlendirme ya da üretim sürecinin çeşitli aşamalarında intihal kontrolüne tabi tutabilirler. Yüksek benzerlik oranları, bir makalenin kabul edilmeden önce ve hatta kabul edildikten sonra reddedilmesine neden olabilir. Makalenin türüne bağlı olarak, bunun oranının %15 veya %20'den az olması beklenir.

Çift Kör Hakemlik

İntihal kontrolünden sonra, uygun olan makaleler baş editör tarafından orijinallik, metodoloji, işlenen konunun önemi ve dergi kapsamı ile uyumluluğu açısından değerlendirilir. Editör, makalelerin adil bir şekilde çift taraflı kör hakemlikten geçmesini sağlar ve makale biçimsel esaslara uygun ise, gelen yazıyı yurtiçinden ve /veya yurtdışından en az iki hakemin değerlendirmesine sunar, hakemler gerek gördüğü takdirde yazıda istenen değişiklikler yazarlar tarafından yapıldıktan sonra yayınlanmasına onay verir.

Açık Erişim İlkesi

Dergi açık erişimlidir ve derginin tüm içeriği okura ya da okurun dahil olduğu kuruma ücretsiz olarak sunulur. Okurlar, ticari amaç haricinde, yayıncı ya da yazardan izin almadan dergi makalelerinin tam metnini okuyabilir, indirebilir, kopyalayabilir, arayabilir ve link sağlayabilir. Bu BOAI açık erişim tanımıyla uyumludur.

Derginin açık erişimli makaleleri Creative Commons Atıf-GayrıTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.tr>) olarak lisanslıdır.

Telif Hakkında

Yazarlar dergide yayınlanan çalışmalarının telif hakkına sahiptirler ve çalışmaları Creative Commons Atıf-GayrıTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.tr> olarak lisanslıdır. CC BY-NC 4.0 lisansı, eser ticari kullanım dışında her boyut ve formatta paylaşılmasına, kopyalanmasına, çoğaltılmasına ve orijinal esere uygun şekilde atıfta bulunmak kaydıyla yeniden düzenleme, dönüştürme ve eserin üzerine inşa etme dâhil adapte edilmesine izin verir.

Makale Hazırlama

Makaleler, ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2015 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) ile uyumlu olarak hazırlanmalıdır. Randomize çalışmalar CONSORT, gözlemsel çalışmalar STROBE, tanısıl değerli çalışmalar STARD, sistematik derleme ve meta-analizler PRISMA, hayvan deneyli çalışmalar ARRIVE ve randomize olmayan davranış ve halk sağlığıyla ilgili çalışmalar TREND kılavuzlarına uyumlu olmalıdır.

Makaleler sadece <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sabiad> adresinde yer alan derginin online makale yükleme ve değerlendirme sistemi üzerinden gönderilebilir. Farklı mecralardan gönderilen makaleler değerlendirilmeye alınmayacaktır.

Gönderilen makalelerin dergi yazım kurallarına uygunluğu ilk olarak Yayıncılık Birimi tarafından kontrol edilecek, derginin yazım kurallarına uygun hazırlanmamış makaleleri teknik düzeltme talepleri ile birlikte yazarlarına geri gönderilecektir.

Yazar(lar)ın aşağıdakileri sunmaları gerekir:

Telif Hakları Formu

Kapak sayfası: Gönderilen tüm makalelerle birlikte ayrı bir kapak sayfası da gönderilmelidir. Bu sayfada;

- Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı ve 50 karakteri geçmeyen Türkçe ve İngilizce kısa başlığı,
- Yazarların isimleri, kurumları, eğitim dereceleri ve ORCID numaraları

- Finansal destek bilgisi ve diğer destek kaynakları hakkında detaylı bilgi,
- Sorumlu yazarın ismi, adresi, telefonu (cep telefonu dâhil), faks numarası ve e-posta adresi,
- Makale hazırlama sürecine katkıda bulunan ama yazarlık kriterlerini karşılamayan bireylerle ilgili bilgileri içermelidir.

Özet: Editöre Mektup türündeki yazılar dışında kalan tüm makalelerin Türkçe ve İngilizce özetleri olmalıdır. Özgün Araştırma makalelerinin özetleri “Amaç”, “Gereç ve Yöntem”, “Bulgular” ve “Sonuç” alt başlıklarını içerecek biçimde hazırlanmalıdır. Olgu sunumu ve derleme türündeki yazıların Özet bölümlerinde alt başlıklar yazılmamalıdır.

Anahtar Sözcükler: Tüm makaleler en az 3 en fazla 6 anahtar kelimeyle birlikte gönderilmeli, anahtar sözcükler özetin hemen altına yazılmalıdır. Kısaltmalar anahtar sözcük olarak kullanılmamalıdır. Anahtar sözcükler National Library of Medicine (NLM) tarafından hazırlanan Medical Subject Headings (MeSH) veritabanından seçilmelidir.

Makale Türleri

Özgün Araştırma: Ana metin; “Giriş”, “Gereç ve Yöntem”, “Bulgular” ve “Tartışma” alt başlıklarından oluşmalıdır.

Özgün Araştırmalarla ilgili sınırlandırmalar için lütfen Tablo 1’i inceleyiniz.

Sonucu desteklemek için istatistiksel analiz genellikle gereklidir. İstatistiksel analiz, tıbbi dergilerdeki istatistik verileri bildirme kurallarına göre yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. Br Med J 1983; 7; 1489-93). İstatistiksel analiz ile ilgili bilgi, Gereç ve Yöntemler bölümü içinde ayrı bir alt başlık olarak yazılmalı ve kullanılan yazılım kesinlikle tanımlanmalıdır.

Birimler, uluslararası birim sistemi olan International System of Units (SI)’a uygun olarak hazırlanmalıdır.

Editöryel Yorum: Dergide yayınlanan bir araştırmanın, o konunun uzmanı olan veya üst düzeyde değerlendirme yapan bir hakem tarafından kısaca yorumlanması amacını taşımaktadır. Yazar(lar), dergi tarafından seçilip davet edilir. Özet, anahtar sözcük, tablo, şekil, resim ve diğer görseller kullanılmaz.

Davetli Derleme: Konunun alanında birikimi olan ve bu birikimleri uluslararası literatüre yayın ve atıf sayısı olarak yansımış uzmanlar tarafından hazırlanmış yazılar değerlendirmeye alınır. Yazar(lar) dergi tarafından da davet edilebilir. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için vardığı son düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve gelecekte yapılacak çalışmalara yön veren bir düzeyde hazırlanmalıdır. Ana metin; “Giriş”, “Klinik ve Araştırma Etkileri” ve “Sonuç” bölümlerini içermelidir. Derleme türündeki yazılarla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1’i inceleyiniz.

Olgu Sunumu: Olgu sunumları için sınırlı sayıda yer ayrılmakta ve sadece ender görülen, tanı ve tedavisi güç olan hastalıklarla ilgili, yeni bir yöntemi tarif eden, kitaplarda yer verilmeyen bilgiler yansıtan, ilgi çekici ve öğretici özelliği olan olgular yayına kabul edilmektedir. Ana metin; “Giriş”, “Olgu Sunumu”, “Tartışma” ve “Sonuç” alt başlıklarını içermelidir. Olgu Sunumlarıyla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1’i inceleyiniz.

Editöre Mektup: Yazar(lar), dergide daha önce yayınlanan bir yazının önemini, gözden kaçan bir ayrıntısını ya da eksik kısımlarını tartışabilir. Ayrıca derginin kapsamına giren alanlarda okurların ilgisini çekebilecek konular ve özellikle eğitici olgular hakkında da Editöre Mektup formatında yazılar yayınlanabilir. Okuyucular da yayınlanan yazılar hakkında yorum formatında Editöre Mektup yazılarını sunabilirler. Bu metinde, özet, anahtar sözcük, tablo, şekil, resim ve diğer görseller kullanılmaz. Ana metin alt başlıksız olmalıdır. Hakkında mektup yazılan yayına ilişkin cilt, yıl, sayı, sayfa numaraları, yazı başlığı ve yazar(lar)ın adları açık bir şekilde belirtilmeli, kaynak listesinde yazılmalı ve metin içinde atıfta bulunulmalıdır.

Tablolar

Tablolar ana dosyaya eklenmeli, kaynak listesi

Tablo 1: Makale türleri için kısıtlamalar					
Makale türü	Sözcük limiti	Özet sözcük limiti	Kaynak limiti	Tablo limiti	Resim limiti
Özgün Araştırma	3500	250 (Alt başlıklı)	50	6	7 ya da toplamda 15 resim
Davetli Derleme	5000	250	50	6	10 ya da toplamda 20 resim
Olgu Sunumu	1000	200	15	Tablo yok	10 ya da toplamda 20 resim
Editöre Mektup	500	Uygulanamaz	5	Tablo yok	Resim yok

sonrasında sunulmalı, ana metin içerisindeki geçiş sıralarına uygun olarak numaralandırılmalıdır. Tabloların üzerinde tanımlayıcı bir başlık yer almalı ve tablo içerisinde geçen kısaltmaların açıklamaları tablo altına yazılmalıdır. Tablolar Microsoft Office Word dosyası içinde “Tablo Ekle” komutu kullanılarak hazırlanmalı ve kolay okunabilir şekilde düzenlenmelidir. Tablolarda sunulan veriler ana metinde sunulan verilerin tekrarı olmamalı; verileri destekleyici nitelikte olmalıdır.

Resim ve Resim Altyazıları

Resimler, grafikler ve fotoğraflar (TIFF ya da JPEG formatında) ayrı dosyalar halinde sisteme yüklenmelidir. Görseller bir Word dosyası dokümanı ya da ana metin içerisinde sunulmamalıdır. Alt birimlere ayrılan görseller olduğunda, alt birimler tek bir görsel içerisinde verilmemelidir. Her bir alt birim sisteme, ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. Resimler alt birimleri belli etmek amacıyla etiketlenmemelidir (a, b, c vb.). Resimlerde altyazıları desteklemek için kalın ve ince oklar, ok başı, yıldızlar, asteriksler ve benzer işaretler kullanılabilir. Makalenin geri kalanında olduğu gibi resimlerde kör olmalıdır. Bu sebeple, resimlerde yer alan kişi ve kurum bilgilerine kesinlikle yer verilmemelidir.. Görsellerin minimum çözünürlüğü 300 DPI olmalıdır. Değerlendirme sürecindeki aksaklıkları önlemek için gönderilen tüm görsellerin çözünürlüğü net ve büyük boyutlu (minimum boyutlar 100x100 mm) olmalıdır. Resim altyazıları ana metnin sonunda yer almalıdır.

Makale içerisinde geçen tüm kısaltmalar, ana metin ve özetinde ayrı ayrı olmak üzere ilk kez kullanıldıkları yerde açıklanarak kısaltma açıklamanın ardından parantez içerisinde verilmelidir.

Ana metin içerisinde cihaz, yazılım, ilaç vb. ürünlerden bahsedildiğinde ürünün ismi, üreticisi, üretildiği şehir ve ülke bilgisini içeren tüm bilgiler parantez içinde verilmelidir; “Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)”.

Tüm kaynaklar, tablolar ve resimlere ana metin içerisinde uygun olan yerlere sırayla numara verilerek atıf yapılmalıdır.

Özgün araştırmaların kısıtlılıkları, engelleri ve yetersizlikleri Sonuç paragrafı öncesi “Tartışma” bölümünde yer almalıdır.

Revizyonlar

Yazar(lar) makalelerin revizyon dosyalarını gönderirken, ana metin üzerinde yaptıkları değişiklikleri işaretlemeli, ek olarak, hakemler tarafından öne sürülen önerilerle ilgili notlarını “Hakemlere Cevap” dosyasında göndermelidir. Hakemlere Cevap dosyasında her bir hakemin yorumunun ardından yazarın cevabı gelmeli ve değişikliklerin yapıldığı satır numaraları da ayrıca belirtilmelidir. Revize edilen makaleler karar mektubunu takip eden 30 gün içerisinde dergiye gönderilmelidir. Makalenin revize versiyonu belirtilen süre içerisinde yüklenemezse, revizyon seçeneği iptal olabilir. Yazar(lar) ın revizyon için ek süreye ihtiyaç duyması durumunda uzatma taleplerini ilk 30 gün sona ermeden dergiye iletmeleri gerekmektedir.

Yayına kabul edilen makaleler dil bilgisi, noktalama ve biçim açısından kontrol edilir. Yayın süreci tamamlanan makaleler, yayın planına dâhil edildikleri sayıyla birlikte yayınlanmadan önce erken çevrimiçi formatında dergi web sitesinde yayına alınır. Kabul edilen makalelerin baskıya hazır PDF dosyaları sorumlu yazarlara iletilir ve yayın onaylarının 2 gün içerisinde dergiye iletilmesi istenir.

Kaynaklar

Atıf yapılırken en son ve en güncel yayınlar tercih edilmelidir. Atıf yapılan erken çevrimiçi makalelerin DOI numaraları mutlaka sağlanmalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Dergi isimleri Index Medicus/Medline/PubMed’de yer alan dergi kısaltmaları ile uyumlu olarak kısaltılmalıdır. Altı ya da daha az yazar olduğunda tüm yazar isimleri listelenmelidir. Eğer 7 ya da daha fazla yazar varsa ilk 6 yazar yazıldıktan sonra “et al.” yazılmalıdır. Ana metinde kaynaklara atıf yapılırken parantez içinde Arap rakamları kullanılmalıdır. Farklı yayın türleri için kaynak stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur:

Dergi makalesi: Blasco V, Colavolpe JC, Antonini F, Zieleskiewicz L, Nafati C, Albanese J, et al. Long-term outcome in kidney recipients from donors treated with hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6. *Br J Anaesth* 2015;115(5):797-8.

Kitap bölümü: Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. *Cardiovascular Medicine*. St Louis: Mosby; 1974.p.273-85.

Tek yazarlı kitap: Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.

Yazar olarak editör(ler): Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Toplantıda sunulan yazı: Bengtsson S, Sotheman BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992.p.1561-5.

Bilimsel veya teknik rapor: Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX)

Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections: 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.

Tez: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (dissertation). St. Louis (MO): Washington Univ. 1995.

Yayına kabul edilmiş ancak henüz basılmamış yazılar: Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med In press 1997.

Erken Çevrimiçi Yayın: Aksu HU, Ertürk M, Gül M, Uslu N. Successful treatment of a patient with pulmonary embolism and biatrial thrombus. Anadolu Kardiyol Derg 2012 Dec 26. doi: 10.5152/akd.2013.062. [Epub ahead of print]

Elektronik formatta yayınlanan yazı: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

Son Kontrol Listesi

• Editöre mektup

- Makalenin türü
- Başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu bilgisi
- Sponsor veya ticari bir firma ile ilişkisi (varsa belirtiniz)
- İstatistik kontrolünün yapıldığı (araştırma makaleleri için)
- Kaynakların NLM referans sistemine göre belirtildiği

• Yazar Formu

• Telif Hakkı Anlaşması Formu

• Makale kapak sayfası

- Makalenin kategorisi
- Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı
- Makalenin Türkçe ve İngilizce kısa başlığı
- Yazarların ismi soyadı, unvanları ve bağlı oldukları kurumlar (üniversite ve fakülte bilgisinden sonra şehir ve ülke bilgisi de yer almalıdır), e-posta adresleri
- Sorumlu yazarın e-posta adresi, açık yazışma adresi, iş telefonu, GSM, faks no'su
- Tüm yazarların ORCID'leri

• Makale ana metin dosyasında olması gerekenler

- Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı
- Özetler 250 kelime Türkçe ve 250 kelime İngilizce, (olgu sunumlarında özet 200 kelime Türkçe ve 200 kelime İngilizce)
- Anahtar Kelimeler: 3 -6 Türkçe ve 3 -6 İngilizce
- Makale ana metin bölümleri
- Kaynaklar
- Teşekkür (varsa belirtiniz)
- Tablolar-Resimler, Şekiller (başlık, tanım ve alt yazılarıyla)

Aims and Scope

Journal of Advanced Research in Health Sciences (JARHS) is an international, scientific, open access periodical published in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles. The journal is the official publication of Institute of Health Sciences of İstanbul University and it is published every 4 months on February, June, and October. The publication languages of the journal are Turkish and English.

Journal of Advanced Research in Health Sciences (JARHS) aims to contribute to the literature by publishing manuscripts at the highest scientific level on all fields of medicine. The journal publishes original experimental and clinical research articles, reports of rare cases, reviews that contain sufficient amount of source data conveying the experiences of experts in a particular field, and letters to the editors as well as brief reports on a recently established method or technique or preliminary results of original studies related to all disciplines of medicine from all countries.

Editorial Policies and Peer Review Process

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), the World Association of Medical Editors (WAME), the Council of Science Editors (CSE), the Committee on Publication Ethics (COPE), the European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal conforms to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

Originality, high scientific quality, and citation potential are the most important criteria for a manuscript to be accepted for publication. Manuscripts submitted for evaluation should not have been previously presented or already published in an electronic or printed medium. The journal should be informed of manuscripts that have been submitted to another journal for evaluation and rejected for publication. The submission of previous reviewer reports will expedite the evaluation process. Manuscripts that have been presented in a meeting should be submitted with detailed information on the organization, including the name, date, and location of the organization.

Manuscripts submitted to Journal of Advanced

Research in Health Sciences will go through a double-blind peer-review process. Each submission will be reviewed by at least two external, independent peer reviewers who are experts in their fields in order to ensure an unbiased evaluation process. The editorial board will invite an external and independent editor to manage the evaluation processes of manuscripts submitted by editors or by the editorial board members of the journal. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all submissions.

An approval of research protocols by the Ethics Committee in accordance with international agreements (World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," amended in October 2013, www.wma.net) is required for experimental, clinical, and drug studies and for some case reports. If required, ethics committee reports or an equivalent official document will be requested from the author(s). For manuscripts concerning experimental research on humans, a statement should be included that shows that written informed consent of patients and volunteers was obtained following a detailed explanation of the procedures that they may undergo. For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly. Information on patient consent, the name of the ethics committee, and the ethics committee approval number should also be stated in the Materials and Methods section of the manuscript. It is the author(s)' responsibility to carefully protect the patients' anonymity. For photographs that may reveal the identity of the patients, signed releases of the patient or of their legal representative should be enclosed.

All submissions are screened by a similarity detection software (iThenticate by CrossCheck).

In the event of alleged or suspected research misconduct, e.g., plagiarism, citation manipulation, and data falsification/fabrication, the Editorial Board will follow and act in accordance with COPE guidelines.

Each individual listed as an author should fulfill the authorship criteria recommended by the International Committee of Medical Journal Editors

(ICMJE - www.icmje.org). The ICMJE recommends that authorship be based on the following 4 criteria:

1. Substantial contributions to the conception or

- design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
2. Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND
 3. Final approval of the version to be published; AND
 4. Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

In addition to being accountable for the parts of the work he/she has done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for specific other parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors.

All those designated as authors should meet all four criteria for authorship, and all who meet the four criteria should be identified as authors. Those who do not meet all four criteria should be acknowledged in the title page of the manuscript.

The Editorial Board of the journal handles all appeal and complaint cases within the scope of COPE guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office regarding their appeals and complaints. When needed, an ombudsperson may be assigned to resolve cases that cannot be resolved internally. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all appeals and complaints.

Journal of Advanced Research in Health Sciences requires each submission to be accompanied by a Copyright Agreement Form (available for download at <https://dergipark.org.tr/en/pub/sabiad>). When using previously published content, including figures, tables, or any other material in both print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s).

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in Journal of Advanced Research in Health Sciences reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors.

Publication Policy

The journal is committed to upholding the highest standards of publication ethics and pays regard to Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing published by the Committee on Publication Ethics (COPE), the Directory of Open Access Journals (DOAJ), the Open Access Scholarly Publishers Association (OASPA), and the World Association of Medical Editors (WAME) on <https://publicationethics.org/resources/guidelines-new/principles-transparency-and-best-practice-scholarly-publishing>

The subjects covered in the manuscripts submitted to the Journal for publication must be in accordance with the aim and scope of the Journal. Only those manuscripts approved by every individual author and that were not published before in or sent to another journal, are accepted for evaluation.

Changing the name of an author (omission, addition or order) in papers submitted to the Journal requires written permission of all declared authors.

Plagiarism, duplication, fraud authorship/denied authorship, research/data fabrication, salami slicing/salami publication, breaching of copyrights, prevailing conflict of interest are unethical behaviors. All manuscripts not in accordance with the accepted ethical standards will be removed from the publication. This also contains any possible malpractice discovered after the publication.

Plagiarism

Submitted manuscripts that pass preliminary control are scanned for plagiarism using iThenticate software. If plagiarism/self-plagiarism will be found authors will be informed. Editors may resubmit manuscript for similarity check at any peer-review or production stage if required. High similarity scores may lead to rejection of a manuscript before and even after acceptance. Depending on the type of article and the percentage of similarity score taken from each article, the overall similarity score is generally expected to be less than 15 or 20%.

Double Blind Peer-Review

After plagiarism check, the eligible ones are evaluated by the editors-in-chief for their originality, methodology, the importance of the subject covered and compliance with the journal scope. The editor provides a fair double-blind peer review of the submitted articles and hands over the papers matching

the formal rules to at least two national/international referees for evaluation and gives green light for publication upon modification by the authors in accordance with the referees' claims.

Open Access Statement

The journal is an open access journal and all content is freely available without charge to the user or his/her institution. Except for commercial purposes, users are allowed to read, download, copy, print, search, or link to the full texts of the articles in this journal without asking prior permission from the publisher or the author. This is in accordance with the BOAI definition of open access.

The open access articles in the journal are licensed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) license. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.en>)

Copyright Notice

Authors publishing with the journal retain the copyright to their work licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Manuscript Preparation

The manuscripts should be prepared in accordance with ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2015 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>). Author(s) are required to prepare manuscripts in accordance with the CONSORT guidelines for randomized research studies, STROBE guidelines for observational original research studies, STARD guidelines for studies on diagnostic accuracy, PRISMA guidelines for systematic reviews and meta-analysis, ARRIVE guidelines for experimental animal studies, and TREND guidelines for non-randomized public behavior.

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sabiad> Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated.

Manuscripts submitted to the journal will first go through a technical evaluation process where the

editorial office staff will ensure that the manuscript has been prepared and submitted in accordance with the journal's guidelines. Submissions that do not conform to the journal's guidelines will be returned to the submitting author with technical correction requests.

Author(s) are required to submit the following:

• Copyright Agreement Form,

Title page: A separate title page should be submitted with all submissions and this page should include:

- The full title of the manuscript as well as a short title (running head) of no more than 50 characters,
- Name(s), affiliations, highest academic degree(s) and ORCID ID(s) of the author(s),
- Grant information and detailed information on the other sources of support,
- Name, address, telephone (including the mobile phone number) and fax numbers, and email address of the corresponding author,
- Acknowledgment of the individuals who contributed to the preparation of the manuscript but who do not fulfil the authorship criteria.

Abstract: A Turkish and an English abstract should be submitted with all submissions except for Letters to the Editor. Submitting a Turkish abstract is not compulsory for international authors. The abstract of Original Articles should be structured with subheadings (Objective, Materials and Methods, Results, and Conclusion). Abstracts of Case Reports and Reviews should be unstructured. Please check Table 1 below for word count specifications.

Keywords: Each submission must be accompanied by a minimum of three to a maximum of six keywords for subject indexing at the end of the abstract. The keywords should be listed in full without abbreviations. The keywords should be selected from the National Library of Medicine, Medical Subject Headings database (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>).

Manuscript Types

Original Articles: This is the most important type of article since it provides new information based on original research. The main text of original articles should be structured with Introduction, Material and Method, Results, Discussion, and Conclusion

Type of manuscript	Word limit	Abstract word limit	Reference limit	Table limit	Figure limit
Original Article	3500	250 (Structured)	50	6	7 or total of 15 images
Invited Review Article	5000	250	50	6	10 or total of 20 images
Case Report	1000	200	15	No tables	10 or total of 20 images
Technical Note	1500	No abstract	15	No tables	10 or total of 20 images
Letter to the Editor	500	No abstract	5	No tables	No media

subheadings. Please check Table 1 for the limitations for Original Articles.

Statistical analysis to support conclusions is usually necessary. Statistical analyses must be conducted in accordance with international statistical reporting standards (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7; 1489-93). Information on statistical analyses should be provided with a separate subheading under the Materials and Methods section and the statistical software that was used during the process must be specified.

Units should be prepared in accordance with the International System of Units (SI).

Editorial Comments: Editorial comments aim to provide a brief critical commentary by reviewers with expertise or with high reputation in the topic of the research article published in the journal. Authors are selected and invited by the journal to provide such comments. Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media are not included.

Invited Review Articles: Reviews prepared by authors who have extensive knowledge on a particular field and whose scientific background has been translated into a high volume of publications with a high citation potential are welcomed. These authors may even be invited by the journal. Reviews should describe, discuss, and evaluate the current level of knowledge of a topic in clinical practice and should guide future studies. The main text should contain Introduction, Clinical and Research Consequences, and Conclusion sections. Please check Table 1 for the limitations for Review Articles.

Case Reports: There is limited space for case reports in the journal and reports on rare cases or conditions that constitute challenges in diagnosis and treatment,

those offering new therapies or revealing knowledge not included in the literature, and interesting and educative case reports are accepted for publication. The text should include Introduction, Case Presentation, Discussion, and Conclusion subheadings. Please check Table 1 for the limitations for Case Reports.

Letters to the Editor: This type of manuscript discusses important parts, overlooked aspects, or lacking parts of a previously published article. Articles on subjects within the scope of the journal that might attract the readers' attention, particularly educative cases, may also be submitted in the form of a "Letter to the Editor." Readers can also present their comments on the published manuscripts in the form of a "Letter to the Editor." Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media should not be included. The text should be unstructured. The manuscript that is being commented on must be properly cited within this manuscript.

Tables should be included in the main document, presented after the reference list, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text. A descriptive title must be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables by footnotes (even if they are defined within the main text). Tables should be created using the "insert table" command of the word processing software and they should be arranged clearly to provide easy reading. Data presented in the tables should not be a repetition of the data presented within the main text but should be supporting the main text.

Figures and Figure Legends

Figures, graphics, and photographs should be submitted as separate files (in TIFF or JPEG format) through the submission system. The files should not

be embedded in a Word document or the main document. When there are figure subunits, the subunits should not be merged to form a single image. Each subunit should be submitted separately through the submission system. Images should not be labeled (a, b, c, etc.) to indicate figure subunits. Thick and thin arrows, arrowheads, stars, asterisks, and similar marks can be used on the images to support figure legends. Like the rest of the submission, the figures too should be blind. Any information within the images that may indicate an individual or institution should be blinded. The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI. To prevent delays in the evaluation process, all submitted figures should be clear in resolution and large in size (minimum dimensions: 100 × 100 mm). Figure legends should be listed at the end of the main document.

All acronyms and abbreviations used in the manuscript should be defined at first use, both in the abstract and in the main text. The abbreviation should be provided in parentheses following the definition.

When a drug, product, hardware, or software program is mentioned within the main text, product information, including the name of the product, the producer of the product, and city and the country of the company (including the state if in USA), should be provided in parentheses in the following format: “Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)”

All references, tables, and figures should be referred to within the main text, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text.

Limitations, drawbacks, and the shortcomings of original articles should be mentioned in the Discussion section before the conclusion paragraph.

Revisions

When submitting a revised version of a paper, the author(s) must submit a detailed “Response to the reviewers” that states point by point how each issue raised by the reviewers has been covered and where it can be found (each reviewer’s comment, followed by the author’s reply and line numbers where the changes have been made) as well as an annotated copy of the main document. Revised manuscripts must be submitted within 30 days from the date of the decision letter. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the revision option may be canceled. If the submitting author(s)

believe that additional time is required, they should request this extension before the initial 30-day period is over.

Accepted manuscripts are copy-edited for grammar, punctuation, and format. Once the publication process of a manuscript is completed, it is published online on the journal’s webpage as an ahead-of-print publication before it is included in its scheduled issue. A PDF proof of the accepted manuscript is sent to the corresponding author(s) and their publication approval is requested within 2 days of their receipt of the proof.

References

While citing publications, preference should be given to the latest, most up-to-date publications. If an ahead-of-print publication is cited, the DOI number should be provided. Authors are responsible for the accuracy of references. Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus/ MEDLINE/PubMed. When there are six or fewer authors, all authors should be listed. If there are seven or more authors, the first six authors should be listed followed by “et al.” In the main text of the manuscript, references should be cited using Arabic numbers in parentheses. The reference styles for different types of publications are presented in the following examples.

Journal Article: Blasco V, Colavolpe JC, Antonini F, Zieleskiewicz L, Nafati C, Albanèse J, et al. Long-term outcome in kidney recipients from donor not treated with hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6. *Br J Anaesth* 2015;115(5):797-8.

Book Section: Suh KN, Keystone JS. Malaria and babesiosis. Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR, editors. *Infectious Diseases*. Philadelphia: Lippincott Williams; 2004.p.2290-308.

Books with a Single Author: Sweetman SC. *Martindale the Complete Drug Reference*. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

Editor(s) as Author: Huizing EH, de Groot JAM, editors. *Functional reconstructive nasal surgery*. Stuttgart-New York: Thieme; 2003.

Conference Proceedings: Bengissson S, Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical*

Informatics; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. pp.1561-5.

Scientific or Technical Report: Cusick M, Chew EY, Hoogwerf B, Agrón E, Wu L, Lindley A, et al. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study KidneyInt: 2004. Report No: 26.

Thesis: Yılmaz B. Ankara Üniversitesindeki Öğrencilerin Beslenme Durumları, Fiziksel Aktivitelerive Beden Kitle İndeksleri Kan Lipidleri Arasındaki İlişkiler. H.Ü. SağlıkBilimleriEnstitüsü, DoktoraTezi. 2007.

Manuscripts Accepted for Publication, Not Published Yet: Slots J. The microflora of black stain on human primary teeth. Scand J Dent Res. 1974.

Epub Ahead of Print Articles: Cai L, Yeh BM, Westphalen AC, Roberts JP, Wang ZJ. Adult living donor liver imaging. DiagnIntervRadiol. 2016 Feb 24. doi: 10.5152/dir.2016.15323. [Epub ahead of print].

Manuscripts Published in Electronic Format: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: [http:// www.cdc.gov/ncidodlEID/cid.htm](http://www.cdc.gov/ncidodlEID/cid.htm).

Submission Checklist

- **Cover letter to the editor**
 - The category of the manuscript
 - Confirming that “the paper is not under consideration for publication in another journal”.
 - Including disclosure of any commercial or financial involvement.
 - Confirming that the statistical design of the research article is reviewed.
 - Confirming that the references cited in the text and listed in the references section are in line with NLM.
- **Copyright Agreement Form**
- **Author Form**
- **Permission of previous published material if used in the present manuscript**
 - Acknowledgement of the study “in accordance with the ethical standards of the responsible

committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration.

- Statement that informed consent was obtained after the procedure(s) had been fully explained. Indicating whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed as in “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals”.
- **Title page**
 - The category of the manuscript
 - The title of the manuscript both in Turkish and in English
 - Short title (running head) both in Turkish and in English
 - All authors’ names and affiliations (institution, faculty/department, city, country), e-mail addresses
 - Corresponding author’s email address, full postal address, telephone and fax number
 - ORCIDs of all authors.
- **Main Manuscript Document**
 - The title of the manuscript both in Turkish and in English
 - Abstracts both in Turkish and in English (250 words). (Case report’s abstract limit is 200 words)
 - Key words: 3 - 6 words both in Turkish and in English
 - Main article sections
 - References
 - Acknowledgement (if exists)
 - All tables, illustrations (figures) (including title, description, footnotes)



Istanbul University
İstanbul Üniversitesi

Dergi Adı: Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi
Journal Name: Journal of Advanced Research in Health Sciences

Telif Hakkı Anlaşması Formu
Copyright Agreement Form

Sorumlu Yazar <i>Responsible/Corresponding Author</i>	
Makalenin Başlığı <i>Title of Manuscript</i>	
Kabul Tarihi <i>Acceptance Date</i>	
Yazarların Listesi <i>List of Authors</i>	

Sıra No	Adı-Soyadı Name - Surname	E-Posta E-Mail	İmza Signature	Tarih Date
1				
2				
3				
4				
5				

Makalenin türü (Araştırma makalesi, Derleme, v.b.) <i>Manuscript Type (Research Article, Review, etc.)</i>	
--	--

Sorumlu Yazar: <i>Responsible/Corresponding Author:</i>	
---	--

Çalıştığı kurum	<i>University/company/institution</i>	
Posta adresi	<i>Address</i>	
E-posta	<i>E-mail</i>	
Telefon no; GSM no	<i>Phone; mobile phone</i>	

Yazar(lar) aşağıdaki hususları kabul eder::
Sunulan makalenin yazar(lar)ın orijinal çalışması olduğunu ve intihal yapmadıklarını,
Tüm yazarların bu çalışmaya aslı olarak katılmış olduklarını ve bu çalışma için her türlü sorumluluğu aldıklarını,
Tüm yazarların sunulan makalenin son halini gördüklerini ve onayladıklarını,
Makalenin başka bir yerde basılmadığını veya basılmak için sunulmadığını,
Makalede bulunan metin, şekillerin ve dokümanların diğer şahıslara ait olan Telif Haklarını ihlal etmediğini kabul ve taahhüt ederler.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ'nin bu fikri eseri, Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) lisansı ile yayınlamasına izin verirler. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) lisansı, eserin ticari kullanım dışında her boyut ve formatta paylaşılmasına, kopyalanmasına, çoğaltılmasına ve orijinal esere uygun şekilde atıf bulunmak kaydıyla yeniden düzenleme, dönüştürme ve eserin üzerine inşa etme dâhil adapte edilmesine izin verir.
Yazar(lar)ın veya varsa yazar(lar)ın işvereninin telif dâhil patent hakları, fikri mülkiyet hakları saklıdır.
Ben/Biz, telif hakkı ihlali nedeniyle üçüncü şahıslarca vuku bulacak hak talebi veya açılacak davalarda İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ ve Dergi Editörlerinin hiçbir sorumluluğunun olmadığını, tüm sorumluluğun yazarlara ait olduğunu taahhüt ederim/ederiz.
Ayrıca Ben/Biz makalede hiçbir suç unsuru veya kanuna aykırı ifade bulunmadığını, araştırma yapılırken kanuna aykırı herhangi bir malzeme ve yöntem kullanılmadığını taahhüt ederim/ederiz.
Bu Telif Hakkı Anlaşması Formu tüm yazarlar tarafından imzalanmalıdır/onaylanmalıdır. Form farklı kurumlarda bulunan yazarlar tarafından ayrı kopyalar halinde doldurularak sunulabilir. Ancak, tüm imzaların orijinal veya kopyalanabilir şekilde onaylı olması gerekir.

The author(s) agrees that:
The manuscript submitted is his/her/their own original work and has not been plagiarized from any prior work,
all authors participated in the work in a substantive way and are prepared to take public responsibility for the work,
all authors have seen and approved the manuscript as submitted,
the manuscript has not been published and is not being submitted or considered for publication elsewhere,
the text, illustrations, and any other materials included in the manuscript do not infringe upon any existing copyright or other rights of anyone.
ISTANBUL UNIVERSITY will publish the content under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) license that gives permission to copy and redistribute the material in any medium or format other than commercial purposes as well as remix, transform and build upon the material by providing appropriate credit to the original work.
The Contributor(s) or, if applicable the Contributor's Employer, retain(s) all proprietary rights in addition to copyright, patent rights.
I/We indemnify İSTANBUL UNIVERSITY and the Editors of the Journals, and hold them harmless from any loss, expense or damage occasioned by a claim or suit by a third party for copyright infringement, or any suit arising out of any breach of the foregoing warranties as a result of publication of my/our article. I/We also warrant that the article contains no libelous or unlawful statements and does not contain material or instructions that might cause harm or injury.
This Copyright Agreement Form must be signed/ratified by all authors. Separate copies of the form (completed in full) may be submitted by authors located at different institutions; however, all signatures must be original and authenticated.

Sorumlu Yazar: <i>Responsible/Corresponding Author:</i>	İmza / Signature	Tarih / Date
	/...../.....

