

Şubat / February 2020
Cilt / Volume 3
Sayı / Issue 1

SABIAD

SAĞLIK BİLİMLERİNDE İLERİ ARAŞTIRMALAR DERGİSİ

JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH IN HEALTH SCIENCES

e-ISSN:2651-4060



Taraxacum çiçek ve meyvye durumları. Orjinal fotoğraflar,
Prof.Dr.Aynur Sari'nın izni ile yayımlanmıştır.

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

Two years experience of a multidisciplinary approach for pediatric thrombosis in a tertiary referral center
Pediatric tromboza multidisipliner yaklaşım, üçüncü basamak referans merkezin 2 yıllık deneyimi

Periferik kan mononükleer hücrelerin primer paratiroid dokusu hücreleri ile ko-kültürünün verimliliği
Efficiency of co-cultured peripheral blood mononuclear cells with primary parathyroid tissue cells

Taraxacum farinosum Hausskn. & Bornm. bitkisinin antioksidan aktivite yönünden incelenmesi
Investigation of antioxidant activity of the plant Taraxacum farinosum Hausskn. & Bornm

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

Radyolojik bulgularla submandibular bezde dev siyalolit: Olgu sunumu
Giant sialolith in submandibular gland with radiological findings: A case report



SABIAD

SAĞLIK BİLİMLERİNDE İLERİ ARAŞTIRMALAR DERGİSİ

e-ISSN:2651-4060

JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH IN HEALTH SCIENCES

Şubat / February 2020
Cilt / Volume 3
Sayı / Issue 1



SABIAD

SAĞLIK BİLİMLERİNDE İLERİ ARAŞTIRMALAR DERGİSİ
JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH IN HEALTH SCIENCES

Şubat/February 2020, Cilt/Volume 3, Sayı/Issue 1

e-ISSN:2651-4060

Sahibi / Sorumlu Müdür

Ownership / Director

Zeynep Karakaş
İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü
Director of Istanbul University Institute of Health Sciences

Baş Editör / Editor in Chief

Zeynep Karakaş

Editör Yardımcıları / Associate Editors

Ümmühan İšoğlu Alkaç
Volkan Arısan
Ayşe Evrim Bayrak
Meryem Sedef Erdal
İlhan İlkılıç
Kıvanç Bektaş Kayhan
Müge Sayitoğlu

Bilimsel Sekreteryası / Scientific Secretariat

Yasin Yılmaz
Aslı Gürbüz

İstatistik Danışmanı / Statistics Editor

Eray Yurtseven

Dil Editörleri / Language Editors

Alan James Newson, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
Elizabeth Mary Earl, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Editöryal Ofis / Editorial Office

Birgül Taştemir
Safiye Özkan Sarılı

Yazışma Adresi / Correspondence Address

İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Bozdoğan Kemerli Cad. No:8 Vezneciler Hamamı Sk.
Vezneciler, Fatih 34126 İSTANBUL
Telefon / Phone: +90 (212) 440 00 00 (11280)
Faks / Fax: +90 (212) 414 30 16
E-mail: sabiad@istanbul.edu.tr
https://dergipark.org.tr/sabiad

Yayıncı Kuruluş / Publishing Company

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

Editör Kurulu/Editorial Board

Rengin Acaroğlu (İstanbul/Türkiye)
Ahmet Araman (İstanbul/Türkiye)
Gamze Aren (İstanbul/Türkiye)
Ahmet Ataş (İstanbul/Türkiye)
Arzu Funda Bağcıgil (İstanbul/Türkiye)
Alper Baran (İstanbul/Türkiye)
Sevim Buzlu (İstanbul/Türkiye)
Erdal Cevher (İstanbul/Türkiye)
Tülin Çağatay (İstanbul/Türkiye)
Mustafa Demir (İstanbul/Türkiye)
Tamer Demiralp (İstanbul/Türkiye)
Mübeccel Demirkol (İstanbul/Türkiye)
Günnur Deniz (İstanbul/Türkiye)
Birsal Sönmez Uydeş Doğan (İstanbul/Türkiye)
Sait Mesut Doğan (İstanbul/Türkiye)
Bilge Donuk (İstanbul/Türkiye)
Burak Erman (İstanbul/Türkiye)
Melek Nihal Esin (İstanbul/Türkiye)
Hakan Ertin (İstanbul/Türkiye)
Sönmez Fıratlı (İstanbul/Türkiye)
Godoberto Guevara-Rojas (Viyana/ Avusturya)
Ahmet Gül (İstanbul/Türkiye)
Amid Ismail Dean (Philadelphia/Abd)
Christine Hauskeller (Exeter/ İngiltere)
Alev Akdoğan Kaymaz (İstanbul/Türkiye)
Nevin Kanan (İstanbul/Türkiye)
Ahmet Kizir (İstanbul/Türkiye)
Dildar Konukoğlu (İstanbul/Türkiye)
Afife Mat (İstanbul/Türkiye)
Eitan Mijiritsky (İstanbul/Türkiye)
Hans-Martin Sass (Bochum/ Almanya)
Fuat Oduncu (Münih/ Almanya)
Vedat Onar (İstanbul/Türkiye)
İlhan Onaran (İstanbul/Türkiye)
Özen Doğan Onur (İstanbul/Türkiye)
Semra Özdemir (İstanbul/Türkiye)
İlgin Özden (İstanbul/Türkiye)
Emine Akalin Uruşak (İstanbul/Türkiye)
Yağız Üresin (İstanbul/Türkiye)
Erdem Tüzün (İstanbul/Türkiye)
Funda Yalçın (İstanbul/Türkiye)
T. Mesud Yelbuz (Riyad/S. Arabistan)
Onur Geçkili (İstanbul/Türkiye)
Eray Yurtseven (İstanbul/Türkiye)
Eda Yılmaz Alarçin (İstanbul/Türkiye)
Fatemah Bahadori (İstanbul/Türkiye)

Dergide yer alan yazılardan ve aktarılan görüşlerden yazarlar sorumludur.
Papers and the opinions in the Journal are the responsibility of the authors.

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

Yayın Türü / Publication Type: Yerel Süreli yayın, yılda üç kez yayınlanır. / *Periodical publication, published three times a year.*

Editörden

İstanbul Üniversitesi süreli yayınlarından biri olan Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi Şubat sayısı ile hizmetinize sunulmuştur. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, uluslararası programları, birçoğu ülkemiz için öncelikli bilim alanlarında gençlerimize lisansüstü eğitim veren, üniversitemizin misyon ve vizyonuna uygun çalışmalarıyla gençlerimizin önünü açan bir kurum olmanın sorumluluğuyla, Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisini tam zamanında çıkararak yoluna devam ediyor.

Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi, lisansüstü öğrenim gören öğrencilerin yanı sıra akademik bir gelecek hedefleyen ülke çapındaki bilim insanlarımıza yayın yapabilecekleri iyi bir alternatif oluşturmayı hedefliyor, yayınlarınızı bekliyoruz.

Sevgi ve saygılarımızla.

Prof.Dr. Zeynep Karakaş

Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi Editörü











İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Two years experience of a multidisciplinary approach for pediatric thrombosis in a tertiary referral center.....	1
<i>Pediyatrik tromboza multidisipliner yaklaşım, üçüncü basamak referans merkezin 2 yıllık deneyimi</i>	
Rumeysa Tuna, Mustafa Bilici, Osman Kipoğlu, Orhan Coşkun, Zuhâl Bayramoğlu, Süheyla Ocak, Deniz Tuğcu, Serap Karaman, Ayşegül Ünüvar, Serra Sencer, Nur Aydınli, Zerrin Önal, Zeynep Yürük Yıldırım, Kemal Nişli, Rukiye Eker Ömeroğlu, Aygün Dindar, Zeynep İnce, Demet Demirkol, Mine Çalışkan, Zeynep Karakaş	
Periferik kan mononükleer hücrelerin primer paratiroid dokusu hücreleri ile ko-kültürünün verimliliği.....	5
<i>Efficiency of co-cultured peripheral blood mononuclear cells with primary parathyroid tissue cells</i>	
Sevde Hasanoğlu, Beyza Göncü, Emrah Yücesan	
Taraxacum farinosum Hausskn. & Bornm. bitkisinin antioksidan aktivite yönünden incelenmesi	13
<i>Investigation of antioxidant activity of the plant Taraxacum farinosum Hausskn. & Bornm</i>	
Aynur Sarı, Nurten Özsoy, Seçil Karahüseyin	
Radyolojik bulgularla submandibular bezde dev siyalolit: Olgu sunumu	20
<i>Giant sialolith in submandibular gland with radiological findings: A case report</i>	
Sedef Ayşe Taşyapan, Ahmet Faruk Ertürk, İlknur Özcan	



Two years experience of a multidisciplinary approach for pediatric thrombosis in a tertiary referral center*

Pediyatrik tromboza multidisipliner yaklaşım, üçüncü basamak referans merkezin 2 yıllık deneyimi

Rumeysa Tuna¹ , Mustafa Bilici¹ , Osman Kipoğlu² , Orhan Coşkun² ,
Zuhal Bayramoğlu³ , Süheyla Ocak¹ , Deniz Tuğcu¹ , Serap Karaman¹ ,
Ayşegül Ünüvar¹ , Serra Sencer⁴ , Nur Aydın² , Zerrin Önal⁵ ,
Zeynep Yürük Yıldırım⁶ , Kemal Nişli⁷ , Rukiye Eker Ömeroğlu^{7,8} , Aygün Dindar⁷ ,
Zeynep İnce⁹ , Demet Demirkol¹⁰ , Mine Çalışkan² , Zeynep Karakaş¹  on behalf of IPeT study group**

* This paper was presented as an oral presentation at the Xth Eurasian Hematology-Oncology Congress, Istanbul, Turkey, 2019.

¹ Istanbul University Faculty of Medicine, Departments of Pediatric Hematology Oncology, Istanbul, Turkey

² Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Neurology, Istanbul, Turkey

³ Istanbul University Faculty of Medicine, Departments of Pediatric Radiology, Istanbul, Turkey

⁴ Istanbul University Faculty of Medicine, Departments of Neuroradiology, Istanbul, Turkey

⁵ Istanbul University Faculty of Medicine, Departments of Pediatric Gastroenterology, Istanbul, Turkey

⁶ Istanbul University Faculty of Medicine, Departments of Pediatric Nephrology, Istanbul, Turkey

⁷ Istanbul University Faculty of Medicine, Departments of Pediatric Cardiology, Istanbul, Turkey

⁸ Istanbul University Faculty of Medicine, Departments of Pediatric Rheumatology, Istanbul, Turkey

⁹ Istanbul University Faculty of Medicine, Departments of Neonatology, Istanbul, Turkey

¹⁰ Istanbul University Faculty of Medicine, Departments of Pediatric Intensive Care, Istanbul, Turkey

ORCID: R.T. 0000-0003-1821-3947;

M.B. 0000-0002-2393-1532;

O.K. 0000-0001-9208-6697;

O.C. 0000-0001-9229-404X;

Z.B. 0000-0002-1695-3290;

S.O. 0000-0001-7479-7444;

D.T. 0000-0002-4374-7134;

S.K. 0000-0002-7428-3897;

A.Ü. 0000-0002-4730-7697;

S.S. 0000-0002-3942-093X;

N.A. 0000-0003-0492-3411;

Z.Ö. 0000-0002-7627-7423;

Z.Y.Y. 0000-0003-2891-2231;

K.N. 0000-0001-9085-9852;

R.E.Ö. 0000-0002-3740-6552;

A.D. 0000-0003-2801-6672;

Z.L. 0000-0002-7304-099X;

D.D. 0000-0001-9578-9267;

M.Ç. 0000-0002-6869-3937;

Z.K. 0000-0002-8835-3235

**IPeT: Istanbul Pediatric Thrombosis

Corresponding author/Sorumlu yazar:

Rumeysa Tuna,

Istanbul University Faculty of Medicine, Department of

Pediatric Hematology-Oncology, Istanbul, Turkey

E-mail: rumeysatuna@gmail.com

Submitted/Başvuru: 25.11.2019

Accepted/Kabul: 02.12.2019

Citation/Atf: Tuna R, Bilici M, Kipoğlu O, Coşkun O, Bayramoğlu Z, Ocak S, et al. Two years experience of a multidisciplinary approach for pediatric thrombosis in a tertiary referral center. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020; 3(1): 1-4.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2020-650905>

ABSTRACT

Pediatric thrombosis has unique characteristics due to its epidemiology, pathophysiology and treatment considerations. Children diagnosed with thrombosis should be evaluated by a multidisciplinary team at the level of diagnosis, treatment, and follow-up. Here we present our 2 years experience of pediatric thrombosis patients with a multidisciplinary thrombosis council management. We retrospectively reviewed case presentations and recommendations of monthly thrombosis council for 61 children (95 admissions) between November 2017 and August 2019. The male/female ratio was 1.54 and children and adolescents were the majority of evaluated 61 patients. Based on patients' clinical and radiological status, treatment and prophylaxis periods were determined. Cerebral arterial and sinovenous thrombosis were more common in our pediatric thrombosis council cases. Acquired risk factors for thrombosis were more common than congenital thrombophilia. Infection and elevated Factor VIII were commonest, respectively. Thirty-nine patients (64%) received primary or secondary prophylaxis with vitamin K antagonists, aspirin or LMVH for different periods. Further studies on treatment and prophylaxis management are needed for the improvement of evidence-based guidelines in pediatric thrombosis. Multidisciplinary councils may improve patient care for pediatric patients with complicated thrombosis.

Keywords: Pediatric thrombosis, treatment, prophylaxis, multidisciplinary management

ÖZ

Pediyatrik tromboz epidemiyolojisi, patofizyolojisi ve tedavi öncelikleri nedeniyle erişkin tromboz yönetiminden çok farklı özelliklere sahiptir. Tromboz teşhisi konan çocuklar, multidisipliner bir ekip tarafından tanı, tedavi ve takip süresince değerlendirilmelidir. Burada pediyatrik tromboz hastalarımızın yönetildiği 2 yıllık multidisipliner tromboz konseyi deneyimimizi sunuyoruz. Kasım 2017-Ağustos 2019 tarihleri arasında 61 çocuk (95 başvuru) için tromboz konseyi olgu sunumlarını ve konsey sonuçlarını geriye dönük olarak inceledik. Değerlendirilen hastalarda erkek/kadın oranı 1,54 saptandı, çocuklar ve adolesanlar çoğunlukta idi. Hastaların klinik ve radyolojik durumlarına göre tedavi ve profilaksi süreleri belirlendi. Olgularımız içinde serebral arteriyel ve sinovenöz tromboz olguları daha fazla idi. Kazanılmış risk faktörleri, kalıtsal olanlardan daha fazla olup, enfeksiyon ve Faktör VIII yüksekliği sık idi. Otuz dokuz hastaya (%64) farklı süreler boyunca K vitamini antagonistleri, aspirin veya LMVH ile primer veya sekonder profilaksi uygulandı. Pediyatrik trombozda kanıta dayalı kılavuzların iyileştirilmesi için tedavi ve profilaksi yönetimi üzerine daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Multidisipliner tromboz konseyi komplike pediyatrik trombozlu çocuk hastalarda hasta bakımını iyileştirebilir.

Anahtar Kelimeler: Pediyatrik tromboz, tedavi, profilaksi, multidisipliner yönetim

INTRODUCTION

Pediatric thrombosis has unique characteristics due to its epidemiology, pathophysiology and treatment considerations. Venous thromboembolism (VTE) incidence in children is 0.07 to 0.14 per 10000 children (1). Although it is rare in the general population, 100-1000 times higher rates in hospitalized children are seen. Especially 2 risky age groups are determined; newborns due to their immature coagulation systems and interventions such as umbilical vein catheterization and adolescents for hormonal changes, obesity and trauma (2). The most common causative factors are central venous catheters in newborns and older children. Evidence-based guidelines are mostly extrapolated from adult studies (1). Recommendations on optimal drug choice, treatment duration and risk assessment in children have evidence gaps. Pediatric thrombosis management requires expertise and a multidisciplinary approach. The risk and benefits of anticoagulation for the treatment or prophylaxis of thrombosis in children should be evaluated on a patient-specific basis. We present our 2 years' experience of a multidisciplinary pediatric thrombosis council in a tertiary referral center.

METHOD

Complicated pediatric thrombosis cases were evaluated in a monthly multidisciplinary council in Istanbul University Faculty of Medicine. Members were from pediatric hematology-oncology, pediatric radiology, and neuroradiology in addition to other pediatric subspecialties (pediatric rheumatology, pediatric nephrology, neonatology, pediatric neurology, pediatric cardiology, pediatric endocrinology, pediatric intensive care, and pediatric gastroenterology).

We retrospectively reviewed case presentations and recommendations of the council for 61 children (95 admissions) between November 2017 and August 2019. Evaluated cases in thrombosis council included; cerebral thrombosis, unprovoked thrombosis of different sites, provoked thrombosis of any site in case of comorbidities or persistent risk factors, patients in risky situations with family history without a personal history of

thromboembolism. All patients were re-evaluated by the radiologist at the multidisciplinary council for primary diagnosis and/or ongoing management. All patients were examined for hereditary and acquired thrombophilia factors (3,4). Multidisciplinary council determined treatment, prophylaxis and monitoring periods based on patients' clinical and radiological status.

RESULTS

The male/female ratio was 1.54 of evaluated 61 patients. Twenty-two patients were re-evaluated at follow-up for treatment management or reporting outcome. Five of the patients (8%) were newborns (0-1 month), 10 (16%) were infants (1 month to 2 years), 23 (37%) were children (2 to 12 years), 22 (36%) were adolescents (12 to 18 years) and 2 (3%) were young adults (22 and 26 years, respectively) at diagnosis. All patients were re-evaluated by the radiologist at the multidisciplinary council for primary diagnosis or ongoing management. Eight of the 61 patients had thrombosis of more than one site. Cerebral arterial infarction and cerebral sinovenous thrombosis were the most common diagnoses (Table 1). Six patients were evaluated for anticoagulation prophylaxis without a personal history of the previous thrombosis; 5 for pre-hormone replacement therapy (HRT) evaluation and 1 for strong family history, respectively. Fifty patients had concomitant diseases which increased the risk of thrombosis. Infection, rheumatologic disease, and catheterization were common concomitant diseases (Table 2). High factor VIII and homocysteine levels were commonest underlying thrombophilia factors, respectively (Table 3). Based on patients' clinical and radiological status, treatment and prophylaxis periods were determined. Thirty-nine patients (64%) received primary or secondary prophylaxis with vitamin K antagonists (VKA), Aspirin or low molecular weight heparin (LMWH) for different periods.

None of the patients had bleeding or thrombosis related mortality except the patient with hepatic cirrhosis. She developed hepatic vein and IVC (inferior vena cava) thrombosis. Lupus anticoagulant and homozygous Factor V Leiden mutation were detected. She died due to cirrhosis related systemic complications.

Table 1. Patients' Diagnosis

Patient's Diagnosis	Patient Number (Percentage)
Cerebral arterial infarction	22 (36%)
Cerebral sinovenous thrombosis	20 (32%)
Portal vein thrombosis	5 (8%)
Renal vein thrombosis	4 (6.5%)
Extremity deep vein thrombosis	4 (6.5%)
Cardiac thrombosis	3 (5%)
Hepatic vein thrombosis	2 (3%)
Recurrent catheter thrombosis	2 (3%)
Peripheral arterial thrombosis	2 (3%)
Pulmonary Embolism	1 (1.5%)

Table 2. Patients with concomitant diseases

Concomitant Diseases	Patient Number (Percentage)
Infection	17 (27%)
Trauma	5 (8%)
Rheumatologic disease	6 (10%)
Congenital heart disease	5 (8%)
Catheterization	6 (10%)
Kidney disease	4 (6.5%)
Malignancy	3 (5%)
Hemoglobinopathy	2 (3%)
Dehydration	2 (3%)

Table 3. Underlying congenital and acquired thrombophilia factors*

Thrombophilia Factors	Patient Number (Percentage)
High Factor VIII level	17 (27%)
High Homocysteine level	14 (23%)
High Fibrinogen level	9 (14%)
Factor V leiden mutation	10 (16%) (1/9: homozygous/heterozygous)
Prothrombin 20210A mutation	4 (6.5%) (all heterozygous)
Protein C deficiency (Mild)	6 (10%)
Protein S deficiency (Mild)	8 (13%)
Antithrombin III deficiency (Mild)	4 (6.5%)
Hyperlipidemia	6 (10%)
Lupus anticoagulant	2 (3.25%)

*Lipoprotein (a) levels can not be measured in our center

DISCUSSION

Cerebral arterial and sinovenous thrombosis were more common in our pediatric thrombosis council cases. It was associated with difficulties that

pediatricians should face in the treatment of cerebral thrombosis and our center's crucial position as a tertiary referral center where complicated cases were referred. The most common age groups were children and adolescents in our council cases which was different from the general population. Even though thrombosis incidence is higher in newborns and adolescents (2), neonates did not form the majority in our council cases as most of the neonatal thrombosis could be solved without anticoagulation therapy with the displacement of umbilical vein catheters. In our council cases, acquired risk factors for thrombosis were more common than congenital ones, which was consistent with the literature (5,6).

Besides its rarity, some call VTE "an epidemic of tertiary pediatrics" (7). Treatment strategies should be individualized as the course of VTE varies according to the underlying diseases and risk factors in children of different age groups (8). Patients with unprovoked VTE or provoked VTE and persistent risk factors, have more than 10% recurrent VTE per year (8,9). The presence of single strong or combined inherited thrombophilia in pediatric patients has an association with VTE onset and recurrences (4,10). Contributing thrombophilia factors like hyperhomocysteinemia, increased lipoprotein (a) and elevated plasma factor VIII at diagnosis should be reassessed during prophylaxis. The decision for prolonged anticoagulation to prevent recurrent VTE in children is an extremely challenging question considering bleeding or other complications. Preferred agents for prophylaxis in children are LMWH for short term, Aspirin or VKA for long term (3,8).

CONCLUSION

Assessment of risk factors and multidisciplinary evaluation from a wider aspect can improve physicians' understanding and practice for better care of pediatric patients with complicated thrombosis. Clinical studies are needed to clarify the clinical importance of laboratory and imaging studies and the risk&benefits of long term anticoagulation of pediatric patients with thrombosis.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- R.T., Z.K., D.T., S.K., A.Ü.; Veri Toplama- R.T., M.B., O.K., O.C.; Veri Analizi/Yorumlama- R.T., Z.K.; Yazı Taslağı- R.T.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- Z.K.; Son Onay ve Sorumluluk- R.T., M.B., O.K., O.C., Z.B., S.O., D.T., S.K., A.Ü., S.S., N.A., Z.Ö., Z.Y.Y., K.N., R.E.Ö., A.D., F.D., Z.İ., D.D., M.Ç., Z.K.; Malzeme ve Teknik Destek- Z.B., S.S.; Süpervizyon- Z.K.

Author Contributions: Conception/Design of Study- R.T., Z.K., D.T., S.K., A.Ü.; Data Acquisition- R.T., M.B., O.K., O.C.; Data Analysis/Interpretation- R.T., Z.K.; Drafting Manuscript- R.T.; Critical Revision of Manuscript- Z.K.; Final Approval and Accountability- R.T., M.B., O.K., O.C., Z.B., S.O., D.T., S.K., A.Ü., S.S., N.A., Z.Ö., Z.Y.Y., K.N., R.E.Ö., A.D., F.D., Z.İ., D.D., M.Ç., Z.K.; Technical or Material Support- Z.B., S.S.; Supervision- Z.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

REFERENCES

1. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandao LR, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood advances*. 2018;2(22):3292-316.
2. Newall F, Branchford B, Male C. Anticoagulant prophylaxis and therapy in children: current challenges and emerging issues. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 2018.
3. Chalmers E, Ganesen V, Liesner R, Maroo S, Nokes T, et al. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *British journal of haematology*. 2011;154(2):196-207.
4. Young G, Albisetti M, Bonduel M, Brandao L, Chan A, et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2008;118(13):1373-82.
5. Mahajerin A, Branchford BR, Amankwah EK, Raffini L, Chalmers E, et al. Hospital-associated venous thromboembolism in pediatrics: a systematic review and meta-analysis of risk factors and risk-assessment models. *Haematologica*. 2015;100(8):1045-50.
6. Jaffray J, Mahajerin A, Young G, Goldenberg N, Ji L, et al. A multi-institutional registry of pediatric hospital-acquired thrombosis cases: The Children's Hospital-Acquired Thrombosis (CHAT) project. *Thrombosis research*. 2018;161:67-72.
7. Monagle P. Slow progress. How do we shift the paradigm of thinking in pediatric thrombosis and anticoagulation? *Thrombosis research*. 2019;173:186-90.
8. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S.
9. Rodger MA, Le Gal G. Who should get long-term anticoagulant therapy for venous thromboembolism and with what? *Blood advances*. 2018;2(21):3081-7.
10. Nowak-Gottl U, van Ommen H, Kenet G. Thrombophilia testing in children: What and when should be tested? *Thrombosis research*. 2018;164:75-8.

Periferik kan mononükleer hücrelerin primer paratiroid dokusu hücreleri ile ko-kültürünün verimliliği

Efficiency of co-cultured peripheral blood mononuclear cells with primary parathyroid tissue cells

Sevde Hasanoglu¹ , Beyza Göncü¹ , Emrah Yücesan² 

ÖZ

Organ yetmezliğinde, nakil öncesi uygulanan immün testler ekonomik anlamda maliyetli ve uzman ekip gözetiminde uygulanan hassas testlerdir. Uygulaması görece daha kolay olan in vitro ko-kültür modelleri ile daha ekonomik ve uygulama kolaylığı olan bir yöntem geliştirilmesi hedeflenmiştir. Kalıcı hipoparatiroidi hastalarına ait periferik kan mononükleer hücreleri (n=4) ile iki farklı donöre ait paratiroid hücrelerinin ayrı bir bariyer olmadan ve bariyer kullanılarak ko-kültüre edilmesiyle bir model oluşturulmuştur. Parathormon ve hücre sayım takibi 24 ve 72. saatlerde gerçekleştirilmiştir. İki ayrı paratiroid hücre grubunda parathormon seviyesi anlamlı şekilde artarken, hücre sayısı anlamlı şekilde her iki grupta da azalmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise ayrı bir bariyer kullanıldığı ve kullanılmadığı her iki durumda da periferik kan mononükleer hücreleri yabancı paratiroid hücrelerine karşı anlamlı bir değişim göstermemiştir. Bu çalışmada uygulanan ko-kültür modeli, manipülasyonu diğer hassas testlere göre daha kolaydır. Temelde, nakil sağ kalımının öngörülmesi sürecinin daha az maliyetle belirlenebilmesi için gerçekleştirilmiştir. Fakat uygulanan iki ayrı ko-kültür modeli hem ayrı bir bariyer eşliğinde hem de ayrı bir bariyer olmadan paratiroid hücreleri ve PKMH için anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır. İlerleyen çalışmalarda daha hassas testlerin uygulanarak sağ kalım öngörülmesi için farklı yöntemlerin denenmesi hedeflenmektedir.

Anahtar Kelimeler: PKMH, primer doku hücreleri, paratiroid, ko-kültür

ABSTRACT

In organ failure, pre-transplant immunoassays are cost-effective and sensitive tests performed under the supervision of a specialist team. The aim of this study is to develop a more economical and easy to handle method that is relatively easy to perform in vitro with co-culture models. Peripheral blood mononuclear cells from permanent hypoparathyroidism patients (n=4) were co-cultured with parathyroid cells of two different donors both with and without a barrier. Parathormone and cell counting were determined at 24 and 72 hours of cultivation. Parathormone levels were significantly increased in two separate parathyroid cell groups, whereas the cell number was significantly decreased in both groups. Peripheral blood mononuclear cells did not show a significant change against foreign parathyroid cells in both co-culture groups with barriers and without barriers when compared with the control group. In this study, the co-culture model, which is easier to manipulate than other sensitive tests, was performed. Basically, in order to determine the process of predicting the survival of the transplant which was carried out at a lower cost. However, the two separate co-culture models did not create a significant difference for parathyroid cells and peripheral blood mononuclear cells both in the presence of a barrier and without a barrier. In future studies, different methods should be used to experience prediction of survival by performing more sensitive tests.

Keywords: PBMC, primary tissue cells, parathyroid, co-culture

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, ¹Deneyel Uygulama ve Araştırma Merkezi, ²Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID: S.H. 0000-0003-2378-1535;
B.G. 0000-0001-6026-8218;
E.Y. 0000-0003-4512-8764

Sorumlu yazar/Corresponding author:
Emrah Yücesan, Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi,
¹Deneyel Uygulama ve Araştırma Merkezi,
İstanbul, Türkiye
E-posta: emrahyucesan@yahoo.com

Başvuru/Submitted: 31.12.2019
Kabul/Accepted: 10.02.2020

Atıf/Citation: Hasanoglu S, Goncu B, Yucesan E. Efficiency of co-cultured peripheral blood mononuclear cells with primary parathyroid tissue cells. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020; 3(1): 5-12.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2020-668235>

GİRİŞ

Organ nakli, 20. yüzyılın ikinci yarısında tıp alanında görülen en önemli gelişmelere sahne olan disiplinler arası bir araştırma alanıdır. Nakil, çoğu durumda son dönem organ yetmezliği için tek ve etkili tedavi olmaya devam etmektedir. Yüksek kaliteli ve etkili organların temini, nakil için her zaman en önemli adım olmuştur (1). Organları veya dokuları bir insandan diğerine nakletme girişimleri 1967 yılında insan majör histo-kompetabilite kompleksinin (MHC) keşfedilmesine kadar uzun yıllar boyunca başarısız olmuştur. MHC antijenleri için verici ve alıcı eşleşmesinin greft kabulü üzerinde anlamlı pozitif etkisi olduğu gösterilmiştir. Greftlerin toleransı veya rejeksiyonunda immün sistemin; antikorlar, antijen sunan hücreler, yardımcı ve sitotoksik T hücreleri, immün hücre yüzey molekülleri ve sitokinler gibi farklı bileşenlerinin rolleri açıklığa kavuşturulmuştur (2). Rejeksiyon, allotransplantasyonun temel problemlerinden biridir. Nakledilen doku ve organların uzun süre hayatta kalması ve işlevi, transplantın insan lökosit antijeni (HLA) ekspresyon eden antijen sunan hücrelerden yoksun olmasına bağlıdır (3). Günümüzde gelişen teknoloji sayesinde alıcı ile verici arasında HLA doku tiplendirme testleri, panel reaktif antikor (PRA) taraması, sanal çaprazlama (lenfosit *crossmatch* CXM) testleri, komplemana bağlı sitotoksikite (mikrolenfositotoksikite *crossmatch*-CDC-CXM), tek HLA molekülleri ile kaplanmış solid faz testi (*single antigen bead*-SAB), donör spesifik antikor (DSA) tarama testi gibi birçok immünolojik test kullanılabilmektedir (4). Bu testlerin uygulanması için periferik kandan elde edilen DNA, serum örnekleri ve izole edilen periferik kan mononükleer hücreler (PKMH) kullanılmaktadır. Özellikle PKMH lenfosit, monosit veya makrofaj gibi çekirdeğe sahip bir kan hücresi olması nedeniyle, bu tarz çalışmalarda en uygun hücre tipidir. Bu kan hücreleri immün sistemde enfeksiyonla savaşmak için kritik bir bileşendir. PKMH'ler bağışıklık sistemine seçici yanıtlar verir ve insan vücudundaki ana immün sistem hücreleridir (5).

Kalıcı Hipoparatiroidizm (KH), düşük kalsiyum ve düşük parathormon (PTH) seviyeleri ile karakterize bir hastalıktır. KH'nin en yaygın sebebi tiroit cerrahisi sırasında paratiroid bezlerinin alınması ya da kanlanmasıdır (6). KH'de en sık görülen komplikasyonlar ise: zayıflık, kas fonksiyon kaybı, miyozit, fasiit, katarakt dışı malformasyonları ve nefropatidir. KH tedavisinde D vitamini ve oral kalsiyum takviyesi standart semptomatik tedavi yöntemleridir. Fakat bu takviyelerin uzun süre kullanılması, hastanın üzerinde birçok yan etkisi vardır (7). Paratiroid allotransplantasyonu (PA) ise alternatif ve hastalığı tedavi edici tek yöntem olarak görülmektedir (8). PA; hücre tipi PA ve doku tipi PA olarak ikiye sınıflandırılmaktadır. Fakat her iki yöntemde olumlu ve olumsuz yönleri vardır. Doku tipi PA daha az ekipman gerektirir ve uygulanması kolaydır ancak uzun süreli immünsüpresif tedavi gerektirir. Hücre tipi PA ise yararlı olmasıyla birlikte hücrelerin dondurulma ve çözülme işlemi nedeniyle hücre canlılığının sürdürülmesi zordur (7). Transplantasyonda reddeden dokunun taşıdığı immünolojik belirteçlerin kültür ortamında manipülasyonu ve HLA ekspresyonu az hücrelerin seçimi kullanılan farklı tekniklerdir. KH nadiren hayatı tehlikeye sebep olan bir durum olduğundan, tedavi aşamasında immünsüpresif uygulanması tercih edilmez (8). Tüm bu alternatif süreçlere rağmen, günümüzde hipoparatiroidizm tedavisine yönelik standart bir yaklaşım bulunmamaktadır (6).

PA'da, immün testlerle paralel olacak şekilde daha ekonomik, pratik ve kolay uygulanabilir bir yöntem ülkemizin ekonomik gerçekliğinde gereklilik arz etmektedir. Bu gereklilikten yola çıkarak çalışmamızda dört KH hastasına ait PKMH'leri ile iki farklı donöre ait paratiroid hücresinin ko-kültüre edilmesiyle bir model oluşturulmuştur. Önerdiğimiz model ile, henüz nakil işlemi gerçekleştirmediğimiz hastalardan elde edilecek PKMH'ler kullanarak, naklin olası sağkalımını ön görmeyi hedeflemekteyiz. Bu sayede ilerleyen dönemde nakil başarısının doğrudan artırılmasını hedeflemekteyiz.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Yerel Girişimsel Olmayan Etik Kurul'dan (Onay numarası: 71306642-050.01.04) onay

alındıktan sonra, gerekli onam formlarının temini sonrasında yapılmıştır ve protokollerin tümü Helsinki Deklarasyonunun etik kurallarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Örneklem: Çalışmada donör grubu olarak nakil sürecinde hali hazırda tarafımızda bulunan sekonder hiperparatiroidi tanılı iki hastaya ait paratiroid dokusu kullanılmıştır. Alıcı grubu için ise kalıcı hipoparatiroidi tanılı (en az >3 yıldır kalıcı hipoparatiroidi tanılı) dört adet hastaya ait kan örnekleri kullanılmıştır. Periferik kan örnekleri heparinli tüplere 10 ml olmak üzere toplanmıştır.

PKMH izolasyonu: 10 ml heparinli tüpe alınmış kanlar 1:1 oranında fosfat tamponlu salin ile dilüe edilmiştir. Ardından 1:3 (fikol+ tam kan) oranında fikol üzerine yavaşça eklenerek oda sıcaklığında 2500 rpm'de 25 dakika santrifüjlenmiştir. Santrifüjden sonra hücreler gradient farkına göre ayrılmış, fikol ile plazma arasındaki ara fazda yer alan ince bir tabaka halindeki PKMH'ler mikropipetle temiz bir tüpe aktarılmıştır. İki kez PBS ile oda sıcaklığında 1800 rpm'de beş dakika santrifüjlenerek yıkanmıştır. Son yıkamanın ardından üst faz dökülerek altta kalan pellet kısmı RPMI kültür medyumuna ile homojen hale getirilmiştir.

Paratiroid Hücre İzolasyonu: 0,3 gram ağırlığındaki paratiroid dokularından hücre izolasyonu Göncü ve arkadaşlarının (9) tarif ettiği şekilde enzimatik olarak gerçekleştirilmiştir.

Ko-Kültür: Paratiroid dokusundan izole edilen donör grubuna ait hücrelerden kuyu başı $1,5 \times 10^6$

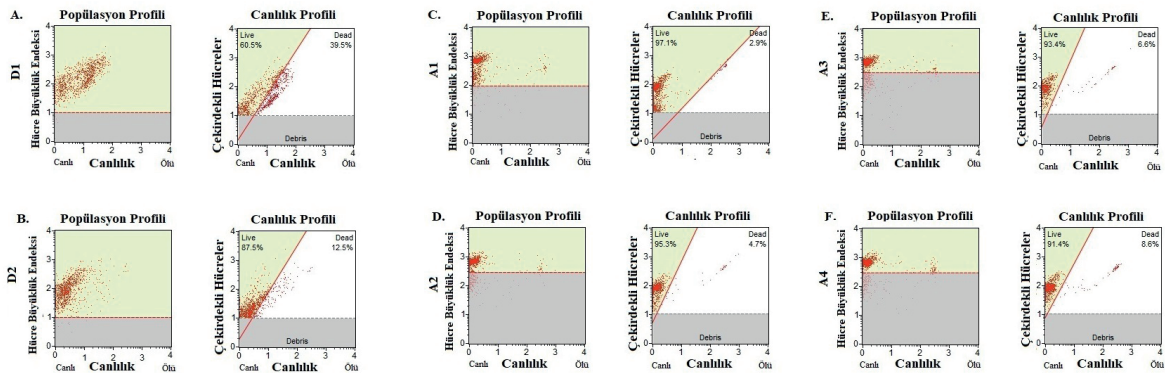
hücre olmak üzere RPMI (%10 FBS, %1 P/S, %1 NEAA) medyum kullanılarak 48 kuyulu plaka içine ekilmiştir. Plakanın kuyu içerisindeki ayırıcı bölmesine ise alıcı grubuna ait izole edilen PKMH'ler ekilmiştir. Ayırıcı bariyerde, hücreler aynı medyum ortamını paylaşmakta fakat fiziksel olarak ayrı bölmelerde bulunmaktadır. Aynı düzenek diğer deney grubu için ayırıcı bölme/bariyer olmadan gerçekleştirilmiştir. Kültür her iki deney grubu için de 37°C 'de %5 CO_2 içeren inkübatörde 30 rpm'de orbital çalkalayıcı üzerinde dört gün boyunca devam ettirilmiştir.

Ko-kültür ve bir arada kültüre edilen tüm gruplar için kontrol grubu olarak; paratiroid hücreleri ayrı bir kuyuda aynı zaman aralıkları için tek başına kültüre edilmiştir.

Hücre sayımı ve Parathormon ölçümü: Kültür süresince 24. ve 72. saatlerde paratiroid hücresi ve PKMH sayımı 20 kat dilüsyon ile Muse hücre analiz cihazında (Merck Millipore, Germany) yapılmıştır. Aynı zamanda 24. ve 72. saatlerde PTH ölçümleri PTH EIA kit (RayBiotechInc., GA, USA) protokolüne uygun olarak gerçekleştirilmiştir. 450 nm dalga boyunda absorbans ölçümü Mark Microplate Absorbance Reader (Bio-Rad, USA) kullanılarak yapılmıştır.

SONUÇLAR

Donör grubundan; Donör 1 (D1)'e ait olan dokudan % 60,5 canlılık oranıyla 24×10^6 hücre, Donör 2 (D2)'ye ait olan dokudan ise %87,5 canlılık oranıyla 23×10^6



Şekil 1. Dönör ve alıcı grubundan izole edilen hücrelerin popülasyon profilleri ve canlılık yüzdeleri. A. D1'e ait paratiroid hücreleri, B. D2'ye ait paratiroid hücreleri, C. A1'e ait PKMH'ler, D. A2'ye ait PKMH'ler, E. A3'e ait PKMH'ler, F. A4'e ait PKMH'ler. (D1: Donör 1, D2: Donör 2, A1: Alıcı 1, A2: Alıcı 2, A3: Alıcı 3, A4: Alıcı 4, PKMH: Periferik kan mononükleer hücreler).

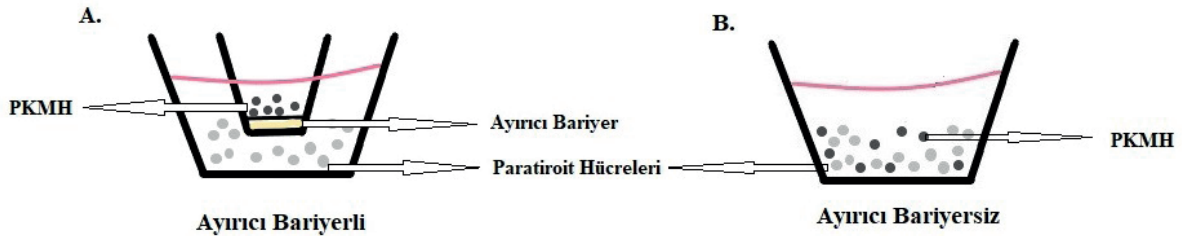
hücre izole edilmiştir. İzole edilen PKMH'lerine ait Alıcı 1 (A1) için %93,4 canlılıkta 14×10^6 hücre, Alıcı 2 (A2) için %96 canlılıkta 12×10^6 hücre, Alıcı 3 (A3) için %89,9 canlılıkta 7×10^6 ve Alıcı 4 (A4) için %91,2 canlılıkta $9,7 \times 10^6$ sayıda hücre elde edilmiştir (Şekil 1).

Paratiroid dokusundan izole edilen donör grubuna ait hücrelerden 3×10^6 hücre/kuyu başı olmak üzere 48 kuyulu plaka içine ekilmiştir. Ayrılcı bölme olmadan, aynı kuyu içerisine alıcı grubuna ait izole edilen $1,5 \times 10^6$ sayıda PKMH ekilmiştir. Ko-kültür gruplarına ait şematik gösterimi Şekil 2'de verilmiştir. Paratiroid hücreleri ve bu hücreler ile ko-kültüre edilen PKMH'ne ait PTH ölçümleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Kontrol grubu olarak kullanılan paratiroid hücre kültür grubu; D1'e ait paratiroid hücre sayısı 24. saat için $0,81 \times 10^6$ (%59,7 canlılık) ve 72. saat için $0,49 \times 10^6$ (%72,1 canlılık) belirlenmiştir. Aynı şekilde, D2'ye ait paratiroid hücre sayısı 24. saat için $2,82 \times 10^6$ (%99,3 canlılık) ve 72. saat için $0,89 \times 10^6$ (%97,4 canlılık) olarak belirlenmiştir.

Ayrılcı bölme olmadan; paratiroid hücreleri ile beraber kültüre alınan PKMH hücrelerinin ko-kültürü

24 ve 72. saat takip edilerek, bu sonuçlara ait canlılık profili değişimi Şekil 3'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Aynı gruplardan, aynı zaman aralıkları süresince PTH ölçümü tamamlanmış ve Tablo-1'de verilmiştir. Ko-kültür aşamasının ilk kısmı olan herhangi bir ayrılcı bariyer olmadan, bir arada kültüre edilen PKMH ve paratiroid hücrelerinin; PTH seviyelerinin kültür süresinde anlamlı şekilde arttığı gözlenmiştir (D1 ile ko-kültüre edilen dört alıcı için $p=0,0036$ ve D2 ile ko-kültüre edilen dört alıcı için $p=0,0141$), aynı şekilde; hücre sayılarının da anlamlı şekilde azaldığı belirlenmiştir ($p=0,0004$ ve $p=0,0382$ sırasıyla).

Ayrılcı bölme kullanılarak gerçekleştirilen ko-kültür aşamasında 24 ve 72. saat popülasyon profilleri ve canlılık yüzdeleri değişimi Şekil 4'te ayrıntılı olarak gösterilmiştir. PTH salınımının her grup için kültür sürecinde anlamlı şekilde arttığı belirlenmiştir (D1 ile ko-kültüre edilen dört alıcı için $p=0,0124$ ve D2 ile ko-kültüre edilen dört alıcı için $p=0,0011$). Filtre üzerinde kalan PKMH'ler filtre üzerinden alınmadığı için ayrı olarak sayılamamıştır. Bununla birlikte, hücre sayım sonuçları değerlendirildiğinde,

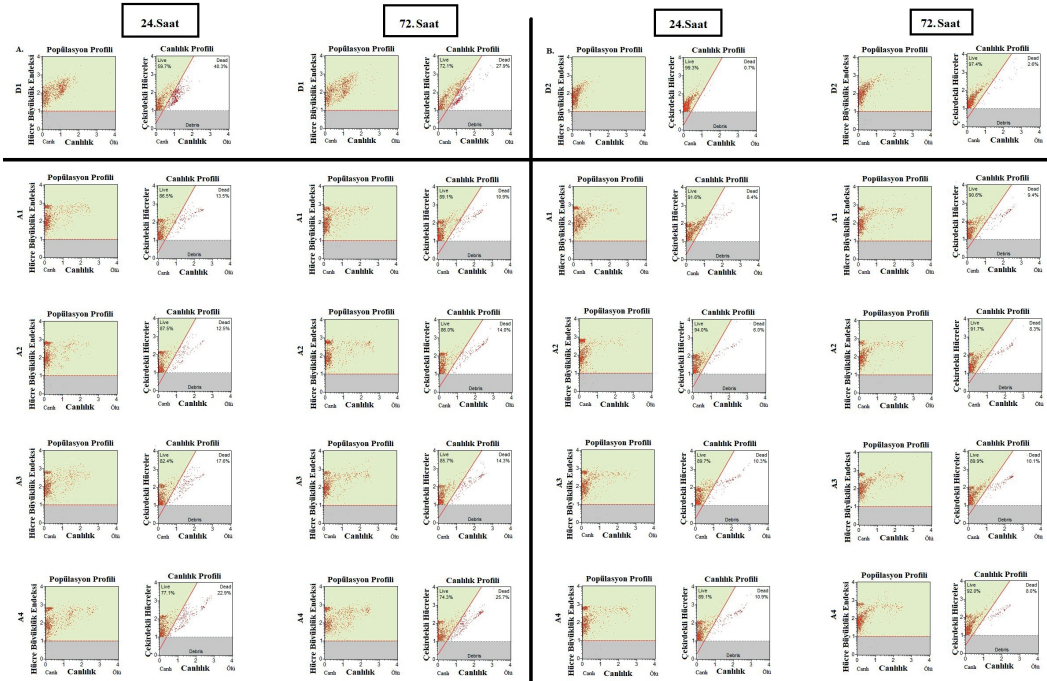


Şekil 2. Uygulanan ko-kültür modelinin şematik gösterimi. A. Ayrılcı bariyer ile birlikte ko-kültür modeli. B. Ayrılcı bariyer olmadan ko-kültür modeli.

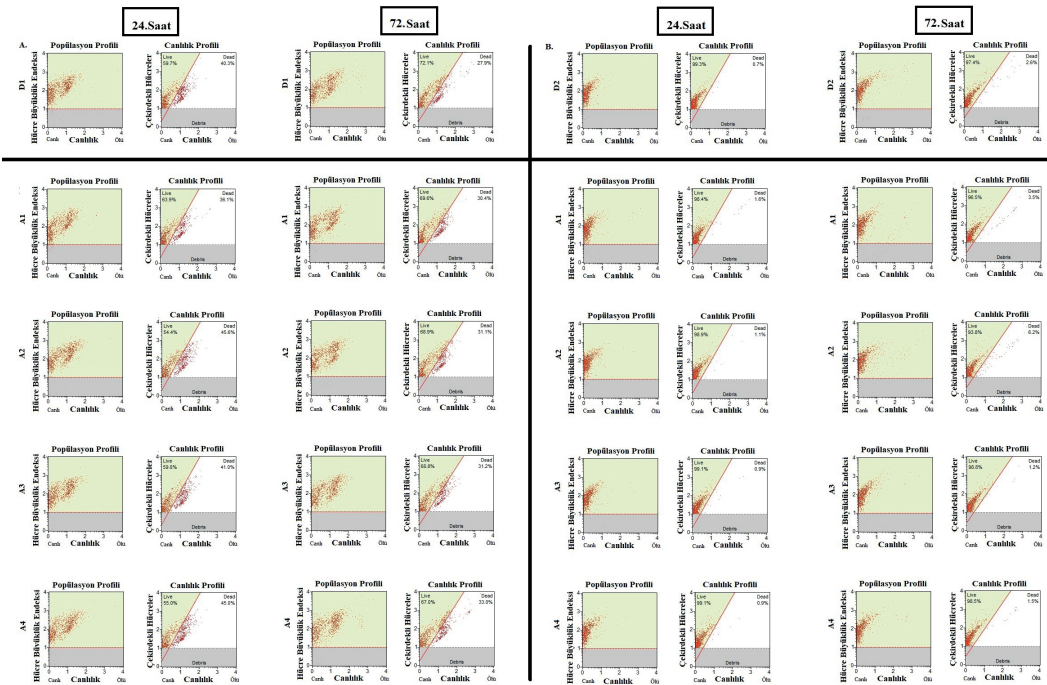
Tablo 1. Dokudan izole edilen paratiroid hücreleri tek başına ve bu hücreler ile beraber ko-kültüre edilen (ayrılcı bariyerli ve ayrılcı bir bariyer olmadan) PKMH'lere ait PTH ölçümleri (ng/ml)

Sadece D1	24. saat	2,26		16,2		24. saat	Sadece D2
	72. saat	4,01		20,6		72. saat	
		Ayrılcı Bariyerli	Ayrılcı Bariyersiz	Ayrılcı Bariyerli	Ayrılcı Bariyersiz		
A1/D1	24. saat	2,63	2,75	17,9	18,2	24. saat	A1/D2
	72. saat	4,25	5,11	22,0	26,1	72. saat	
A2/D1	24. saat	2,69	2,68	15,8	18,2	24. saat	A2/D2
	72. saat	3,67	4,10	18,3	23,8	72. saat	
A3/D1	24. saat	2,58	2,73	15,6	14,4	24. saat	A3/D2
	72. saat	3,68	3,85	21,9	17,3	72. saat	
A4/D1	24. saat	2,61	3,66	14,9	14,4	24. saat	A4/D2
	72. saat	2,68	3,78	22,7	22,3	72. saat	

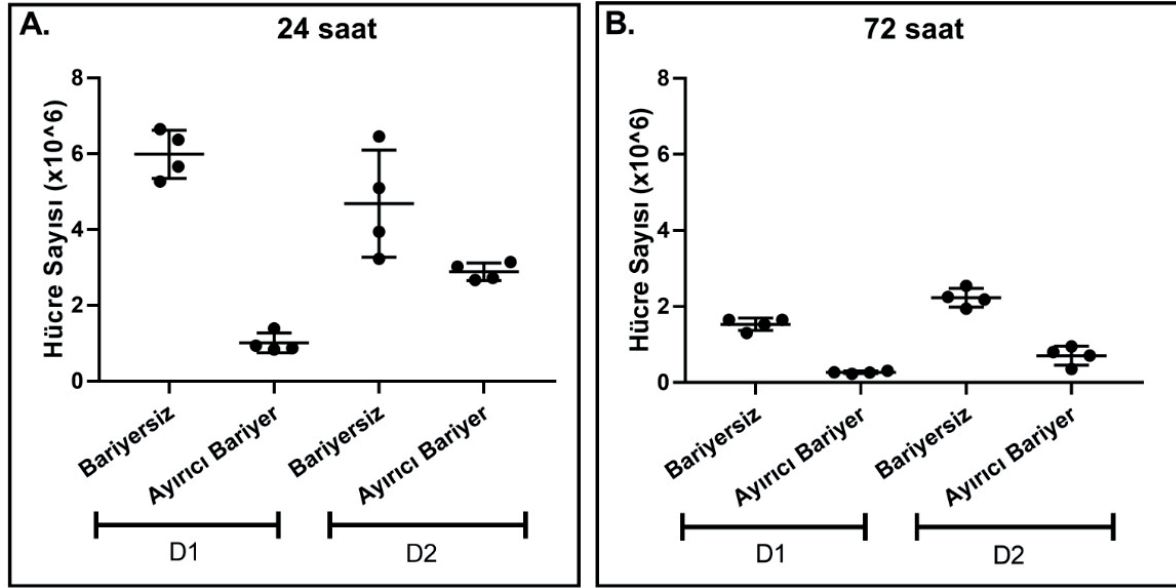
D1: Donör 1, D2: Donör 2, A1: Alıcı 1, A2: Alıcı 2, A3: Alıcı 3, A4: Alıcı 4



Şekil 3. Donör grubuna ait paratiroid hücreleri ile alıcı grubuna PKMH'lerin ayırıcı bariyer olmadan ko-kültürü sırasında 24 ve 72. saatteki popülasyon profilleri ve canlılık yüzdeleri. A. D1'e ait kontrol grubu hücreleri ve D1 ile dört farklı alıcıya ait PKMH'lerin ko-kültürü, B. D2'ye ait kontrol grubu hücreleri ve D2 ile dört farklı alıcıya ait PKMH'lerin ko-kültürü. (D1: Donör 1, D2: Donör 2, A1: Alıcı 1, A2: Alıcı 2, A3: Alıcı 3, A4: Alıcı 4, PKMH: Periferik kan mononükleer hücreler).



Şekil 4. Donör grubuna ait paratiroid hücreleri ile alıcı grubuna ait PKMH'lerin ayırıcı bariyer ile birlikte ko-kültürü sırasında 24 ve 72. saat popülasyon profilleri ve canlılık yüzdeleri. A. D1'e ait kontrol grubu hücreleri ve D1 ile dört farklı alıcıya ait PKMH'lerin ko-kültürü, B. D2'ye ait kontrol grubu hücreleri ve D2 ile dört farklı alıcıya ait PKMH'lerin ko-kültürü. (D1: Donör 1, D2: Donör 2, A1: Alıcı 1, A2: Alıcı 2, A3: Alıcı 3, A4: Alıcı 4, PKMH: Periferik kan mononükleer hücreler).



Şekil 5. Donör grubuna ait paratiroid hücreleri ile alıcı grubuna ait PKMH'lerin ayrıncı bariyer ile birlikte ve ayrıncı bariyer olmadan ko-kültürü sırasındaki hücre sayıları. A. 24.saate ait hücre sayıları, B. 72.saate ait hücre sayıları. (D1: Donör 1, D2: Donör 2, PKMH: Periferik kan mononükleer hücreler).

aynı kültür medyum ortamını paylaşan paratiroid hücrelerinin kültür sürecinde anlamlı şekilde azaldığı belirlenmiştir (D1 ile ko-kültüre edilen dört alıcı için $p=0,0096$ ve D2 ile ko-kültüre edilen dört alıcı için $p<0,0001$) (Şekil 5).

TARTIŞMA

Paratiroid naklinde bugüne kadar birçok klinik seri raporlanmıştır bunların çok bir kısmında immünolojik parametreler değerlendirilerek raporlanmıştır. Bugüne kadar literatürde bildirilen en uzun süreli nakil verisi Alfrey ve ark. 1992'de yaptıkları nakle aittir. Bu nakilde böbrek nakliyle eş zamanlı olarak paratiroid naklide yapılmış ve ağır immünsüpresif ilaçlarla hasta 13 yıl boyunca takip edilmiştir. Bu nakilde gerçekleştirilen immünolojik testler üç alel uyumu (HLA-A, -B ve -DR) ve lenfosit-CXM negatif olarak gerçekleştirilmiştir (10). Paratiroid nakli ile ilgili en geniş immünolojik tarama testi kriterleri 2019 yılında Yücesan ve ark. tarafından gerçekleştirilmiş olup; negatif PRA, negatif lenfosit-CXM ve negatif mikrolenfositotoksiste testi ile gerçekleştirilen nakildir (11). Paratiroid nakli ile ilgili literatürdeki immünolojik kriterler halen standardize edilmemiştir. Fakat her nakil birimi kendi kriterler ve takip parametrelerini belirleme konu-

sunda karar alma yetkisine sahiptir (7). Bununla birlikte, lenfosit CXM ve mikrolenfositotoksiste gibi testler için hem alıcı hem de donörün aynı anda kan vermesi gerekmektedir. Ayrıca bu testlerin yapılabilmesi için uzman personel ve gerekli teknik koşullarının sağlanması için uzman bir merkez gereksinimi vardır (4). Aynı anda kan verme işlemi, organizasyon süreçlerinin gerçekleştirilmesi ve takibi açısından zorluk oluşturmaktadır. Bu testlerin zorlukları sebebiyle farklı test yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Son 20 yılda *in vitro* kültür sistemlerindeki birçok yenilik; farklı testlerin, farklı ko-kültür modellerinin ve farklı indükleyicilerin kullanılmasına olanak sağlamıştır. Günümüzde birçok doku tipi için optimize edilmiş hücre izolasyon ve kültür modelleri bulunmakla birlikte, aynı süreç paratiroid hücre izolasyonu içinde tamamlanmıştır (9,12). Paratiroid hücreleri için literatürde daha önce bildirilen herhangi bir ko-kültür modeli bulunmamaktadır.

Bu çalışmada izlenen yaklaşım; görece kolay ve nakil sağ kalımının öngörülmesi sürecinin daha az maliyetle belirlenebilmesi için gerçekleştirilmiştir. Bu amaç doğrultusunda ko-kültür modeli hem ayrıncı bir bariyer eşliğinde hem de ayrıncı bir bariyer olmadan paratiroid hücreleri ve PKMH için kullanı-

mıştır. Ayırıcı bariyer olmadan direkt temas mantığından hareketle, PKMH hücreleri yabancı paratiroid hücrelerine karşı hem PTH hem de hücre sayısı/canlılık gibi değişkenler açısından anlamlı bir etki göstermemiştir. Ayırıcı bariyer ile denenen ko-kültür modelinde aynı kültür medyum ortamını paylaşan hücrelerin yine PTH, hücre sayısı/canlılığı gibi parametrelerde anlamlı farklılık oluşturmamıştır. Kontrol grubuna kıyasla iki ko-kültür modelinde de paratiroid hücreleri kültür süresince sayıca azalarak ve PTH salınımı ise artarak devam etmiştir.

Paratiroid hücrelerinin direkt temasla dahi yabancı PKMH'lerinde negatif bir etki oluşturmaması ve aktive edici etki göstermemesi, bu ko-kültür modeli ile nakil öngörüsünü değil fakat olası immünolojik ret yanıtının aksini gösterdiği göz önünde bulundurulmadır. PKMH hücrelerinin farklı aktive edici ajanlarla ko-kültür öncesi hazırlanmış olması çalışmanın kısıtlılığı olmasına rağmen temel hedef daha ekonomik bir öngörü belirlenmesidir. İlerleyen çalışmalarda, alıcı-donör kısıtlılıklarının aşılması için daha spesifik ko-kültür modellerinin oluşturulması hedeflenmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

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

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

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Yerel Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'dan alınmıştır. (No: 71306642-050.01.04)

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Local Non-Interventional Ethics Committee. (No: 71306642-050.01.04)

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Guibert EE, Petrenko AY, Balaban CL, Somov AY, Rodriguez JV, Fuller BJ. Organ Preservation: Current Concepts and New Strategies for the Next Decade. *Transfus Med Hemother.* 2011; 38(2):125-42.
2. Chinen J, Buckley RH. Transplantation immunology: solid organ and bone marrow. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):S324-35.
3. Nawrot I, Woźniewicz B, Tołłoczko T et al. Allograft transplantation of cultured parathyroid progenitor cells without immunosuppression: clinical results. *Transplantation.* 2007 27;83(6):734-40.
4. Ayşan ME, Göncü B, Yücesan E. Paratiroid nakli immünolojisi. Gürol AO, editör. *Kök Hücre ve Transplantasyon İmmünolojisi.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri. 2019;31-8.
5. Pourahmad J, Salimi A. Isolated Human Peripheral Blood Mononuclear Cell (PBMC), a Cost Effective Tool for Predicting Immunosuppressive Effects of Drugs and Xenobiotics. *Iran J Pharm Res.* 2015;14(4):979.
6. Pekkolay Z, Kılınc F, Soylu H et al. Alternative treatment of resistant hypoparathyroidism by intermittent infusion of teriparatide using an insulin pump: A case report. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2019;65(2):198-201.
7. Yücesan E, Goncu B, Basoglu H et al. Fresh tissue parathyroid allotransplantation with short-term immunosuppression: 1-year follow-up. *Clin Transplant.* 2017;31(11):1-4.

8. Cabane P, Gac P, Amat J et al. Allotransplant of microencapsulated parathyroid tissue in severe postsurgical hypoparathyroidism: a case report. *Transplant Proc.* 2009;41(9):3879-83.
9. Goncu B, Yucesan E, Ozdemir B, Basoglu H, Kandas NO, Akbas F, Aysan E. A New Transport Solution for Parathyroid Allotransplantation: Effects on Cell Viability and Calcium-Sensing Receptors. *Biopreserv Biobank.* 2018;16(4):278-84.
10. Alfrey EJ, Perloff LJ, Asplund MW, et al. Normocalcemia thirteen years after successful parathyroid allografting in a recipient of a renal transplant. *Surgery.* 1992;111(2):234-6.
11. Yucesan E, Goncu B, Ozdemir B, Idiz O, Ersoy YE, Aysan E. Importance of HLA typing, PRA and DSA tests for successful parathyroid allotransplantation. *Immunobiology.* 2019;224(4):485-9.
12. Bjorklund P, Hellman P. Culture of parathyroid cells. *Methods Mol Biol.* 2012;806:43-53.



Taraxacum farinosum Hausskn. & Bornm. bitkisinin antioksidan aktivite yönünden incelenmesi*

Investigation of antioxidant activity of the plant *Taraxacum farinosum* Hausskn. & Bornm

Aynur Sarı¹ , Nurten Özsoy² , Seçil Karahüseyin^{1,3} 

* 28 Mayıs-1 Haziran 2014 XXI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Ürgüp: Bildiri Kitabı'nda poster özeti olarak basılmıştır.

Istanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
¹Farmakognozi Anabilim Dalı, ²Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmakognozi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

ORCID: A.S. 0000-0001-8116-7053;
N.Ö. 0000-0002-2419-9128;
S.K. 0000-0002-3515-2974

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Aynur Sarı,
Istanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmakognozi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: aynur@istanbul.edu.tr

Başvuru/Submitted: 06.01.2020

Kabul/Accepted: 06.02.2020

Atıf/Citation: Sarı A, Özsoy N, Karahüseyin S.
Investigation of antioxidant activity of the plant
taraxacum farinosum Hausskn. & Bornm.. Sağlık
Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020; 3(1):
13-19.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2020-670992>

ÖZ

Taraxacum Wigg. cinsi Asteraceae familyasının bir üyesidir. Bu cins Türkiye'de yaklaşık 49 tür ile temsil edilmektedir. *Taraxacum* türleri halk arasında diüretik olarak, dispepsi, reflü, dalak ve karaciğer rahatsızlıkları, anoreksiya gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılır. *Taraxacum* türlerinden seskiterpen laktonlar, triterpenler, fitosteroller, flavonoidler, lignanlar, kumarinler, fenolik asitler, beta-karbolin alkaloidleri, indol alkaloidleri, karotenoidler grubundan bileşikler elde edildiği rapor edilmiştir. Bu çalışmada Türkiye için endemik bir tür olan *Taraxacum farinosum* Hausskn. & Bornm. bitkisinin kök ve toprak üstü kısımlarından elde edilen metanol ekstratlarının etil asetat ve kloroform fraksiyonları total fenolik bileşik miktarları ve antioksidan potansiyelleri bakımından incelenmiştir. En yüksek total fenolik bileşik miktarı ve antioksidan aktivitenin etil asetat fraksiyonlarında olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Taraxacum farinosum*, antioksidan, aktivite, kök, toprak üstü

ABSTRACT

The genus *Taraxacum* Wigg. is a member of the family Asteraceae. This genus is represented by about 49 species in Turkey. *Taraxacum* species are commonly used as a diuretic and for the treatment of various diseases such as dyspepsia, reflux, spleen and liver disorders, and anorexia. Compounds from the group of sesquiterpene lactones, triterpenes, phytosterols, flavonoids, lignans, coumarins, phenolic acids, beta-carboline alkaloids, indole alkaloids, and carotenoids have been reported from *Taraxacum* species. In this study, ethyl acetate and chloroform fractions of methanol extract obtained from root and aerial parts of *Taraxacum farinosum* Hausskn. & Bornm., an endemic species to Turkey, were investigated in terms of total phenol compound amounts and antioxidant potentials. The highest total phenolic compounds and antioxidant activity were determined in ethyl acetate fractions.

Keywords: *Taraxacum farinosum*, antioxidant, activity, root, aerial parts

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre "tıbbi bitki"; organlarından birinin veya daha fazlasının, terapötik amaçlar için ya da başka ilaçların sentezinde öncül olarak kullanılabilir maddeleri içeren herhangi bir bitkidir (24). Bu tanım, bileşenleri ve tedavi edici özellikleri bilimsel olarak kurulan ve tıbbi olarak kabul edilmesine rağmen henüz bilimsel olarak çalışılmamış olan bitkileri birbirinden ayırır (13). Bunlar arasında karahindiba (*Taraxacum* türleri) 2500' den fazla türü rapor edilen yaygın bir tıbbi bitkidir (11). Bu türlerin bir kısmı, *Taraxacum officinale* ve *Taraxacum erythrospermum* olarak dünya çapında yaygın olarak dağılmış olarak bulunur, ancak günümüzde sadece küçük bir kısmı bilimsel olarak incelenmiştir (13).

Taraxacum cinsine ait bitkiler uzun zamandan beri tıbbi bitki olarak kullanılmaktadır. *Taraxacum*; Yunanca "taraxis" iltihap ve "akeomai" tedavi kelimelerinden oluşur. İngilizce' de "dandelion" olarak isimlendirilen "karahindiba" bitkisi, bu ismini dişli yapraklarından dolayı Fransızca' daki "dent-de-lion" (aslan dişi) kelimelerinden alır. Fransızca' da bu bitki diüretik etkisinden dolayı "altı ıslatan" (pissenlit) olarak isimlendirilmiştir (19).

Karahindiba bitkisinin geleneksel tedavide ilk kullanımını 10. ve 11. yüzyıllara dayanmaktadır. Arap doktorları tarafından karaciğer ve dalak rahatsızlıklarında kullanılmıştır. Kuzey Amerika yerlileri tarafından ise bitkinin kök ve toprak üstü kısımlarından elde edilen infüzyon ve dekoksasyonlar böbrek hastalığı, dispepsi ve mide ekşimesinde kullanılmıştır. Karahindiba, Çin tıbbında geleneksel olarak genelde başka bitkilerle karıştırılarak üst solunum yolu enfeksiyonları, hepatit, bronşit ve pnömonide kullanılmıştır (13,19). Ülkemizde ise halk arasında hafif müshil, laksatif, safra söktürücü, diüretik ve antidiyabetik olarak kullanılışı vardır (1,15). *Taraxacum* türlerinden hazırlanan infüzyon İç Anadolu'da spazm giderici olarak kullanılmakta ve ağrı kesici olarak tüketilmektedir (16).

Kuzey yarımkürede yaygın olarak bulunan, özellikle bu yarımkürenin sıcak bölgelerinde geniş yayılış gösteren *Taraxacum*, Asteraceae familyasının Cichorioideae alt familyasından Lactuceae tribusuna ait bir

üyesidir (10,22). Karahindiba sapsız çok yıllık bir otsu bitkidir, yeşil yapraklar bitkinin tabanında kümelenmiş ve bütün bitki beyaz lateks içerir. Çiçek sapları sarı renkte çiçekler bulundurur. Karahindiba bitkisi derin köklüdür, yani bitkinin havadan kesilmiş bir şekilde kesildikten sonra bile yeni bir bitki üretme kabiliyeti vardır. Karahindiba, çiçeklenmeye başladığında yani ilkbahar ve sonbahar arasında hasat edilir (10).

Doğal olarak yetişen *Taraxacum* cinsine ait bitkiler ülkemizde 49 tür ve 54 taksonla temsil edilmektedir (22). Bunlardan biri olan *Taraxacum farinosum* Hausskn. & Bornm. Türkiye'de genellikle Orta Anadolu'da yayılış göstermekte olup çok yıllık otsu bir bitkidir ve ülkemiz için endemik bir türdür (23).

Taraxacum türleri ile daha önce yapılan fitokimyasal çalışmalarda triterpenler, seskiterpen laktonlar, indol alkaloidleri, fitosteroller, flavonoidler, lignanlar, fenolik asitler, kumarinler, beta-karbolin alkaloidleri, karotenoidler gibi gruplardan çeşitli bileşikler elde edilmiştir (5,10,12,13,19,20). Acı maddeler, fenoller ve fitosteroller dahil olmak üzere bazı fitokimyasallar, antioksidan ve antienflamatuar aktivitelere sahiptir (7).

Taraxacum türlerinin antioksidan özellikleri, çeşitli in vitro ve in vivo modellerde ortaya konmuştur. Kökten çiçeğe kadar, karahindiba türlerinin farklı kısımları çeşitli antioksidan potansiyele sahipken, yaprak ekstresi kök ekstresinden daha güçlü bir hidrojen bağışlama kapasitesi sergiler (10).

Bu çalışmada ülkemizde endemik tür olarak yetişen *Taraxacum farinosum* Hausskn. & Bornm. bitkisinin toprak üstü ve kök metanol ekstratlarından elde edilen etil asetat ve kloroform fraksiyonlarının antioksidan aktiviteleri incelenmiştir.

MATERYAL VE METOT

Bitki Materyali

Taraxacum farinosum Hausskn. & Bornm. bitkisi 21.08.2004 tarihinde Kayseri'den toplanmıştır. İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbariumu'nda (ISTE) 81946 numarası ile kayıtlıdır.

Ekstraksiyon

Bitkinin toprak üstü (TÜ) (50 gram) ve kök (K) (50 gram) kısımları laboratuvar ortamında gölgede

Tablo 1. *T. farinosum* türünün toprak üstü ve kök kısımlarından hazırlanan etil asetat ve kloroform fraksiyonlarının içerdikleri total fenolik maddelerin (PC, bitki ağırlığının her gramı için gallik asit ekivalanı olarak) ve flavonoit (bitki ağırlığının her gramı için kateşin ekivalanı olarak) miktarları.

Fraksiyon	PC (mg/g ekstre)	Flavonoit (mg/g ekstre)
Toprak üstü etil asetat	99,78 ± 0,84 ^a	101,61 ± 0,65 ^a
Toprak üstü kloroform	40,50 ± 0,58 ^b	33,58 ± 1,82 ^b
Kök etil asetat	105,43 ± 3,3 ^a	104,98 ± 4,36 ^a
Kök kloroform	35,58 ± 0,94 ^b	34,90 ± 2,30 ^b

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. Aynı sütun içindeki farklı harfler verilerin anlamlı olarak farklı olduklarını göstermektedir.

kurutulmuş ve toz edilmiştir. Ardından oda ısısında metanol (MeOH) ile masere edilerek solvent alçak basınç altında rotavaporda uçurulmuştur. Bakiye metanol/su (1:2) karışımında çözülüp sırasıyla petrol eteri, kloroform ve etil asetat ile tüketilerek fraksiyonlandırılmıştır. İşlem sonucunda toprak üstü kloroform fraksiyonu 0,285 gram, etil asetat fraksiyonu 0,417 gram; kök kloroform fraksiyonu 0,32 gram ve etil asetat fraksiyonu ise 0,294 gram olarak elde edilmiştir.

Antioksidan Aktivite Tayini

T. farinosum bitkisine ait toprak üstü ve kök kısımlarından hazırlanan kloroform ve etil asetat fraksiyonlarının total fenolik bileşiklerin miktarı Folin-Ciocalteu ayırıcı kullanılarak yapılmıştır (21). Ekstrenin lipid peroksidasyonunu inhibe edici aktivitesi fosfatidilkolin (lesitin) den hazırlanan lipid lipozomları kullanılarak test edilmiştir (6). Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA), tiyobarbitürik asit (TBA) metodu ile tayin edilmiştir (4). Total radikal antioksidan potansiyeli, DPPH radikal giderici aktivitesi, süperoksit anyonu giderici aktivitesi, redükleyici güç (FRAP deneyi) tayinleri yapılmıştır (2,3,14,18).

İstatiksel Değerlendirme

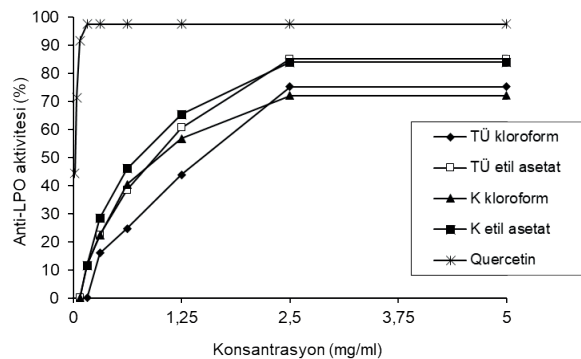
Çalışma sonucunda elde edilen veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. Test edilen maddelerin arasındaki farkın değerlendirilmesinde Student's t testten yararlanılmıştır. Anlamlık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişki ise korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

T. farinosum türünün toprak üstü ve köklerinden elde edilen metanol ekstralarının etil asetat ve kloroform fraksiyonlarının içerdikleri total fenolik madde (PC) ve flavonoit miktarları Tablo 1' de, antioksidan aktivite sonuçları ise Tablo 2' de gösterilmiştir.

2,5 mg/ml konsantrasyonda *T. farinosum* toprak üstü kısmı (% 84,96 ± 0,18) ve kök (% 83,93 ± 2,27) etil asetat fraksiyonları ile toprak üstü kısmı (% 75,20 ± 2,44) ve kök (% 72,07 ± 0,20) kloroform fraksiyonlarının gösterdiği lipid peroksidasyonu inhibe edici aktiviteleri, kersetinin 0,08 mg/ml'de (% 91,48 ± 0,07) gösterdiği aktiviteye yakın ($p > 0,05$) olduğu saptanmıştır.

2,5 mg/ml konsantrasyonda *T. farinosum* toprak üstü kısmı etil asetat (% 92,7 ± 0,69) ve 5 mg/ml'de toprak üstü kısmı kloroform (86,24 ± 0,68), kök etil



Şekil 1. *T. farinosum* toprak üstü kısmı ve köklerinden hazırlanan metanol ekstresinin fraksiyonlandırılması ile elde edilen kloroform ve etil asetat fraksiyonlarının lipid peroksidasyonu inhibe edici aktiviteleri. Kersetin standart olarak kullanılmıştır. Deneyler 3 kez tekrarlanarak değerlerin ortalamaları alınmıştır ± SD (n = 3)

Tablo 2. *T. farinosum* türünün toprak üstü ve kök kısımlarından hazırlanan etil asetat ve kloroform fraksiyonlarının ve standart olarak kullanılan kersetinin antioksidan aktiviteleri

Fraksiyon	EC50 (mg/ml)				Total Antioksidan potansiyeli e* (mM TEAC/L)	FRAP değeri f* (mM Fe2+ /L)
	Anti-LPOa	SODb	DPPHc	ABTSd		
Toprak üstü etil asetat	1,15 ± 0,03 ^a	1,31 ± 0,04 ^a	0,93 ± 0,07 ^a	1,81 ± 0,10 ^a	2,13 ± 0,02 ^a	2,73 ± 0,01 ^a
Toprak üstü kloroform	1,41 ± 0,18 ^a	2,60 ± 0,04 ^b	4,82 ± 0,16 ^b	5,10 ± 0,40 ^b	1,50 ± 0,04 ^b	1,74 ± 0,01 ^b
Kök etil asetat	1,06 ± 0,05 ^a	2,59 ± 0,16 ^b	0,87 ± 0,07 ^a	1,87 ± 0,20 ^a	2,15 ± 0,02 ^a	2,82 ± 0,05 ^a
Kök kloroform	1,36 ± 0,06 ^a	2,71 ± 0,05 ^b	4,30 ± 0,26 ^b	5,57 ± 0,33 ^b	1,38 ± 0,07 ^b	1,66 ± 0,04 ^b
Kersetin (Quercetin)	0,035 ± 0,002 ^b	0,461 ± 0,014 ^c	0,092 ± 0,008 ^c	0,154 ± 0,003 ^c	2,09 ± 0,27 ^{** a}	2,74 ± 0,06 ^{** a}

^aEC₅₀ değeri (% 50 TBARS oluşumunun inhibisyonunu sağlayan ekstre konsantrasyonu)

^bEC₅₀ değeri (% 50 SOD radikalı giderici aktivitesi göstermesi için gerekli olan antioksidan miktarı)

^cEC₅₀ değeri (% 50 DPPH radikalı giderici aktivitesi göstermesi için gerekli olan antioksidan miktarı)

^dEC₅₀ değeri (% 50 ABTS radikal katyonu giderici aktivitesi göstermesi için gerekli olan antioksidan miktarı)

^emmol Trolox ekivalanı olarak ifade edilmiştir.

^fmmol Fe (II) iyonları ekivalanı olarak ifade edilmiştir.

* 5 mg/ml'de tayin edilmiştir.

**0,31 mg/ml'de tayin edilmiştir.

Deneyler üç kez tekrarlanmış ve elde edilen veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir (n = 3).

Aynı sütun içindeki farklı harfler verilerin anlamlı olarak farklı olduklarını göstermektedir.

^bEC₅₀ değeri (% 50 SOD radikalı giderici aktivitesi göstermesi için gerekli olan antioksidan miktarı)

^cEC₅₀ değeri (% 50 DPPH radikalı giderici aktivitesi göstermesi için gerekli olan antioksidan miktarı)

^dEC₅₀ değeri (% 50 ABTS radikal katyonu giderici aktivitesi göstermesi için gerekli olan antioksidan miktarı)

^emmol Trolox ekivalanı olarak ifade edilmiştir.

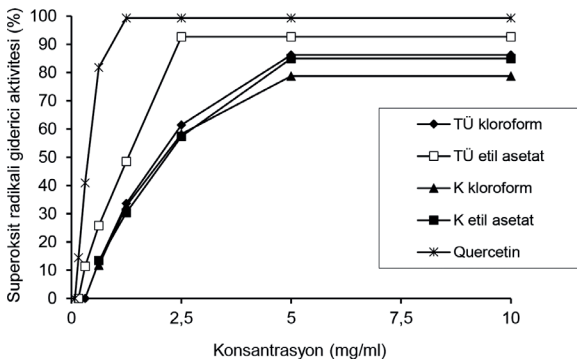
^fmmol Fe (II) iyonları ekivalanı olarak ifade edilmiştir.

* 5 mg/ml'de tayin edilmiştir.

**0,31 mg/ml'de tayin edilmiştir.

Deneyler üç kez tekrarlanmış ve elde edilen veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir (n = 3).

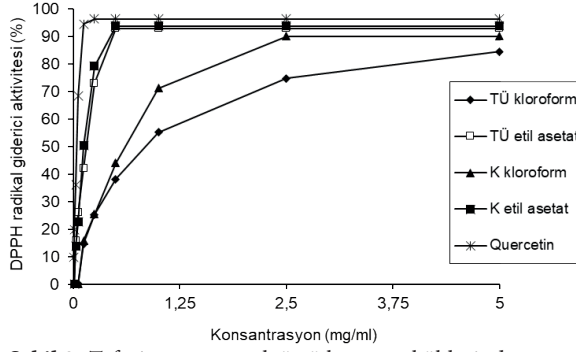
Aynı sütun içindeki farklı harfler verilerin anlamlı olarak farklı olduklarını göstermektedir.



Şekil 2. *T. farinosum* toprak üstü kısmı ve köklerinden hazırlanan metanol ekstresinin fraksiyonlandırılması ile elde edilen kloroform ve etil asetat fraksiyonlarının süperoksit radikalı giderici aktiviteleri. Kersetin standart olarak kullanılmıştır. Deneyler 3 kez tekrarlanarak değerlerin ortalamaları alınmıştır ± SD (n = 3)

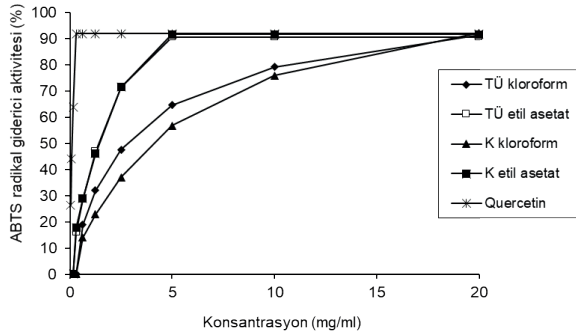
asetat (% 84,97 ± 0,51) ve kök kloroform (% 78,77 ± 3,65) fraksiyonlarının gösterdiği süperoksit radikalı giderici aktivitelerinin, kersetinin 0,625 mg/ml'de (% 81,81 ± 1,24) gösterdiği aktiviteye yakın (p>0,05) olduğu saptanmıştır.

2,5 mg/ml konsantrasyonda *T. farinosum* toprak üstü kısmı (% 92,94 ± 2,37) ve kök (% 93,79 ± 1,24) etil asetat fraksiyonlarının, 10 mg/ml'de ise toprak üstü kısmı (% 74,75 ± 3,27) ve kök (% 90,01 ± 2,66) kloroform fraksiyonlarının gösterdiği DPPH radikalı giderici aktivitelerinin, kersetinin 0,16 mg/ml'de (% 94,48 ± 2,31) gösterdiği aktiviteye yakın (p>0,05) olduğu saptanmıştır.



Şekil 3. *T. farinosum* toprak üstü kısmı ve köklerinden hazırlanan metanol ekstresinin fraksiyonlandırılması ile elde edilen kloroform ve etil asetat fraksiyonlarının DPPH radikal giderici aktiviteleri. Kersetin standart olarak kullanılmıştır. Deneyler 3 kez tekrarlanarak değerlerin ortalamaları alınmıştır \pm SD (n = 3)

5 mg/ml konsantrasyonda *T. farinosum* toprak üstü etil asetat (% $90,65 \pm 0,96$) ve kök etil asetat (% $91,53 \pm 1,0$) fraksiyonlarının, 20 mg/ml'de ise toprak üstü kısmı kloroform (% $91,49 \pm 1,76$) ve kök kloroform (% $92,10 \pm 0,23$) fraksiyonlarının gösterdiği ABTS radikali giderici aktivitelerinin, kersetinin 0,31 mg/ml'de (% $91,84 \pm 0,31$) gösterdiği aktiviteye yakın ($p > 0,05$) olduğu saptanmıştır.



Şekil 4. *farinosum* toprak üstü kısmı ve köklerinden hazırlanan metanol ekstresinin fraksiyonlandırılması ile elde edilen kloroform ve etil asetat fraksiyonlarının ABTS radikali giderici aktiviteleri. Kersetin standart olarak kullanılmıştır. Deneyler 3 kez tekrarlanarak değerlerin ortalamaları alınmıştır \pm SD (n = 3)

FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power) Deneyi

T. farinosum toprak üstü kısmı ve köklerinden hazırlanan metanol ekstresinin fraksiyonlandırılması ile elde edilen toprak üstü etil asetat (FRAP değeri = $2,82 \pm 0,053$ mM/L Fe^{2+}) ve kök etil asetat (FRAP değeri = $2,73 \pm 0,008$ mM/L Fe^{2+}) fraksiyonlarının 5

mg/ml' de gösterdikleri indirgeyici güçleri, kersetinin 0,31 mg/ml konsantrasyonunda gösterdiği yüksek indirgeyici güce (FRAP değeri = $2,74 \pm 0,06$ mM/L Fe^{2+}) yakın olduğu belirlenmiştir ($p > 0,05$).

Yüksek FRAP değeri etil asetat fraksiyonlarının yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduklarını göstermiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada *Taraxacum farinosum* Hausskn. & Bornm. türünün toprak üstü ve kök metanol ekstraktlarından elde edilen kloroform ve etil asetat fraksiyonlarının içerdikleri total fenolik madde ve flavonoid miktarları, indüklenmiş lipid peroksidasyonu inhibe edici, hidrojen atomu verici ve serbest radikal giderici etkileri ile indirgeyici güçleri tayin edilerek antioksidan etkileri incelenmiştir. Bu türden elde edilen toprak üstü ve kök etil asetat fraksiyonları arasında, ayrıca toprak üstü ve kök kloroform fraksiyonları arasında lipid peroksidasyon inhibisyonu şeklinde yansıyan antioksidan aktivitelerinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$). Bu sonuçlar; incelenen fraksiyonların etkili lipid peroksidasyon inhibitörleri olduklarını, peroksit radikallere hidrojen vererek onları zararsız hale getirebileceklerini ve radikal reaksiyonlarını sonlandırabileceklerini göstermektedir.

EC_{50} değerleri kıyaslandığında; toprak üstü ve kök etil asetat fraksiyonlarının DPPH, ABTS radikal katyonu giderici aktiviteleri ile redükleyici güçlerinin birbirine çok yakın olup toprak üstü ve kök kloroform fraksiyonlarının aktivitelerinden daha yüksek oldukları belirlenmiştir. Bu sonuçlar; etil asetat fraksiyonlarının daha etkili antioksidan olduklarını göstermektedir.

Bu çalışma sonucunda *T. farinosum* türünün fenolik bileşikler içerdiği, günümüze kadar geleneksel tedavide kullanılan *Taraxacum* cinsine ait ülkemizde endemik olarak bulunan bu türün antioksidan aktivite gösterdiği ilk kez ortaya konulmuştur.

Bu zamana kadar yapılan çalışmalar, *Taraxacum* bitkisinin farklı kısımları çeşitli antioksidan potansiyele sahipken, yaprak ekstresi kök ekstresinden daha güçlü bir hidrojen bağışlama kapasitesi sergilediğini göstermiştir (10). Polifenolik içeriği (%9,9) ve flavo-

noit içeriği (%0,086), kök ekstralarınınkinden yaklaşık üç kat daha büyük olan yaprak ekstraları, hidrojen bağışçılarını, indirgeyici ajanlar ve hidrojen peroksit temizleyicileri olarak etkilidir (7,8,9). Bu özellikler, yenidoğanlarda farklı tiplerde hiperbilirubinemi veya enzimopatilerin (örneğin, Crigler-Najjar sendromu ve Gilbert sendromu) tedavisi için ve ayrıca karaciğer anormallikleri, safra kesesi taşları ya da safra kesesi hastalıkları veya değişikliklerinin neden olduğu kolestaz tedavisi için kullanılmıştır (7,17).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

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

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Baytop T. Türkiye'de Bitkilerle Tedavi, 1999. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
2. Benzie IFF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": The FRAP assay, *Analytical Biochemistry*. 1996; 239:70-76.
3. Brand-Williams W, Cuvelier ME, Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity, *Food Science and Technology*. 1995; 28:25-30.
4. Buege JA, Aust SD. (): Microsomal lipid peroxidation, *Methods in Enzymology*. 1978; 52:302-310.
5. Dai G. Dandelion. In: Wang, Y., Deng, W., Xue, C. (Ed.). *Pharmacology and application of Chinese Material Medica*. Beijing: People's Medical Publishing House. 1998: 1181-1186.
6. Duh PD, Tu YY, Yen GC. Antioxidant activity of water extract of Harnng Jyur (*Chrysanthemum morifolium* Ramat), *Food Science & Technology*. 1999; 32:269-277.
7. Gonzalez-Castejon M, Visioli F, Rodriguez-Casado A. Diverse biological activities of dandelion, *Nutrition Reviews*. 2012; 70(9): 534-547.
8. Hagymasi K, Blazovics A, Feher J, Lugasi A, Kristo Sz. T, Kery A. The in vitro effect of dandelion's antioxidants on the microsomal lipid peroxidation, *Phytother Res*. 2000; 14: 43-4.
9. Hagymasi K, Blazovics A, Lugasi A, Kristo Sz. T, Feher J, Kery A. In vitro antioxidant evaluation of dandelion (*Taraxacum officinale* WEB.) water extracts, *Acta Aliment*. 2000; 29:1-7.
10. Hu C. *Taraxacum*: Phytochemistry and health benefits, *Chinese Herbal Medicines*. 2018; 10:353-61.
11. Kirschner J, Stepanek J. Clonality as part of the evaluation process in *Taraxacum*, *Folia Geobotanica*. 1994; 29(2):265-275.
12. Li C, Dong ZB, Jiang JL, Zhao WY. Determination of cichoric acid, caffeic acid, and chlorogenic acid in *Taraxaci Herba* by HPLC, *Chinese Traditional Herbal Drugs*. 2015; 46(23):3577-3580.
13. Martinez M, Poirrier P, Chamy R, Prüfer D, Schulze-Gronover C, Jorquera L, Ruiz G. *Taraxacum officinale* and related species: An ethnopharmacological review and its potential as a commercial medicinal plant, *J Ethnopharmacol*. 2015; 169:244-62.
14. Nishikimi N, Rao NA, Yagi K. The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced phenazine methosulfate and molecular oxygen, *Biochemi and Biophys Res Commun* 1972; 46:849-54.
15. Önal S, Timur S, Okutucu B, Zihnioğlu F. Inhibition of alpha glucosidase by aqueous extract of some potent antidiabetic medicinal herbs, *Preparative Biochemistry & Biotechnology*. 2005; 35:29-36.

16. Özdemir E, Alpınar K. (): An ethnobotanical survey of medicinal plants in western part of central Taurus Mountains: Aladaglar (Nigde-Turkey), J Ethnopharmacol. 2015; 166:53-65.
17. Par A, Javor T. Alternatives in hepatoprotection-cytoprotection-influence on monooxygenase system free radical scavengers, Acta Physiologica Hungarica. 1984; 64:409-423.
18. Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G. Antioxidant properties of phenolic compounds, Trends in Plant Science. 1997; 2:152-59.
19. Schütz K, Carle R, Schieber A. *Taraxacum*-A review on its phytochemical and pharmacological profile, J Ethnopharmacol, 2006; 107:313-23.
20. Shi SY, Zhou CX, Xu Y, Tao QF, Bai H, Lu FS, Lin WY, Chen HY, Zheng W, Wang LW, Wu YH, Zeng S, Huang KX, Zhao Y, Li X.K, Qu J. Studies on chemical constituents from herbs of *Taraxacum mongolicum*, Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2008; 33(10):1147-57.
21. Slinkard K, Singleton VL. Total phenol analyses: automation and comparison with manual methods, Am J Enol Vitic. 1977; 28: 49-55.
22. Uysal A, Zengin G, Güneş E, Ekşinar Uysal N. Çerçeve kayması ve baz çifti değişimi mutasyonlarına karşı etkili doğal iki *Taraxacum* türü: Mutajenik, antimutajenik, antioksidan değerlendirme, Marmara Pharmaceutical Journal. 2016; 20:311-319.
23. Van Soest J.L. *Taraxacum* Wiggers. In: Davis, P.H. (Ed.). Flora of Turkey and the East Aegean Islands Vol.5, Edinburgh: University Press. 1975; 788-812.
24. WHO. Resolution-Promotion and Development of Training and Research in Traditional Medicine. 1978 Report No: 622. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_622.pdf

Radyolojik bulgularla submandibular bezde dev siyalolit: Olgu sunumu*

Giant sialolith in submandibular gland with radiological findings: A case report

Sedef Ayşe Taşyapan¹ , Ahmet Faruk Ertürk¹ , İlknur Özcan¹ 

* Bu olgu sunumu 2019 yılı 25. Uluslararası TDB Diş Hekimliği Kongresinde Poster Bildiri Olarak Sunulmuştur.

¹ İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID: S.A.T. 0000-0002-1880-9276;
A.F.E. 0000-0002-4404-1547;
İ.Ö. 0000-0001-9006-5630

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Ahmet Faruk Ertürk,
İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye
E-posta: afebyt@gmail.com

Başvuru/Submitted: 08.12.2019

Kabul/Accepted: 16.01.2020

Atıf/Citation: Taşyapan SA, Ertürk AF, Özcan I. Giant sialolith in submandibular gland with radiological findings: a case report. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020; 3(1): 20-25.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2020-656780>

ÖZ

Siyalolit, bir tükürük bezi parankimi veya kanalı içerisinde, bir veya daha fazla sayıda, oval ya da yuvarlak formdaki kalsifik odak olarak tanımlanmaktadır. En sık submandibular tükürük bezinde ve 30-60 yaş aralığında görülmektedir. 46 yaşında erkek hasta dental tedavileri için İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Kliniği'ne başvurmuştur. Panoramik radyografisinde rastlantısal olarak sağ mandibula angulus bölgesinde radyopak bir oluşum görülmüştür. Klinik olarak ilgili bölgede herhangi bir semptom saptanamamıştır. Konik ışınli bilgisayarlı tomografi incelemesinde sağ angulus bölgesinde, lingual alanda, iç yapısı mikst, hiperdens odak izlenmiş olup siyalolit olduğu tespit edilmiştir. Ultrasonografide ise submandibular tükürük bezi kanalı içerisinde olduğu belirlenmiştir. Herhangi bir semptom bulunmaması nedeniyle hastanın düzenli takibi sağlanmıştır. Klinik ve radyografik bulgular ile siyalolitin lokalizasyon ve ebatlarının belirlenmesi tedavi planlamasında önemlidir. Bu vaka sunumunda asemptomatik büyük boyutlu bir siyalolit olgusunun radyolojik bulgularını sunmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Siyalolit, konik ışınli bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi

ABSTRACT

A sialolith is defined as one or more calcific foci in oval or round form within a parenchyma or duct of a salivary gland. It is most commonly seen in the submandibular salivary gland and in the 30-60 age range. A 46-year-old male patient was admitted to the Department of Oral and Maxillofacial Radiology of Istanbul University Faculty of Dentistry for dental treatment. A panoramic radiography incidentally showed a radiopaque formation in the right mandible angulus. No symptoms were detected in the clinically relevant region. A cone beam computed tomography showed a mixed, hyperdense focus in the lingual area in the right angulus region and a sialolith was detected. On ultrasonography, a sialolith was found in submandibular salivary gland duct. Due to the absence of any symptoms, regular follow-up was provided. The determination of localization and size of the sialolith with clinical and radiographic findings are important in treatment planning. In this case report, we aimed to present the radiological findings of an asymptomatic case of a large sialolith.

Keywords: Sialolith, cone-beam computed tomography, ultrasonography

GİRİŞ

Siyalolit, az miktarda inorganik ve organik bileşenlerle birlikte apatit yapısını gösteren kalsiyum fosfat ve kalsiyum karbonat gibi kalsiyum tuzlarının yoğunlaşması ile oluşmaktadır. Tükürük bezi parankimi veya kanalı içerisinde yerleşim göstermektedir. Bir veya daha fazla sayıda oluşabilir. Genellikle oval ya da yuvarlak formdaki kalsifik odaklardır.^{1,2} Siyalolit, tükürük bezlerinin en sık görülen ikinci hastalığı olup her 1000 erişkin hastanın 12'sinde siyalolit olduğu tahmin edilmektedir (3,4).

Siyalolit sıklıkla 30-60 yaş aralığında ve erkeklerde izlenmektedir.⁵ %80-95 submandibular bezde, %5-20 parotis bezinde ve %1-2 dil altı ve minör tükürük bezlerinde görülmekte olup submandibular bezde sık görülme nedeni olarak yer çekimine karşı tükürük akışını gerektiren anatomik pozisyonu, daha uzun ve daha fazla kıvrımlı kanalı ve müsün bakımından zengin alkalın tükürük üretimi olduğu düşünülmektedir (5,6). Siyalolitler sıklıkla intraduktal yerleşim göstermektedir (6).

Klinik bulguları genellikle yemek sırasında veya sonrasında tekrarlayan ağrı ve şişliktir. Boyutlarının büyümesi ile birlikte tıkanıklığa neden olmaktadır, buna bağlı olarak şişlik ve ağrıya ek olarak enfeksiyon da gelişebilmektedir (7). Boyutları büyük boyutlara ulaştığında palpe edilebilmekte olup küçük boyutlu

siyalolitler radyografik muayenede rastlantısal olarak izlenmektedir.

Radyografik tanı koyulmasında panoramik radyografi, bilgisayarlı tomografi, konik ışınli bilgisayarlı tomografi, sialografi, ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi birçok teknik kullanılmaktadır (7). Bu olgu sunumunda, asemptomatik büyük boyutlu bir siyalolit olgusunun radyolojik bulgularını sunulacaktır.

OLGU SUNUMU

46 yaşında erkek hasta dental tedavileri için İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Kliniği'ne başvurmuştur. Hastadan gönüllü bilgilendirilmiş onam formu ve izin yazısı alınmıştır. Hastanın anamnezinde herhangi bir sistemik hastalığının olmadığı öğrenilmiştir. Yapılan intraoral muayenede hastada periodontal problemler, diş çürükleri ve 46 nolu diş bölgesinde rezidüel kök görülmüştür.

Panoramik radyografisinde intraoral muayeneye ek olarak kronik periodontitise bağlı ileri derecede kemik kayıpları izlenmiş olup sağ mandibular angulus bölgesinde radyoopak bir odak görülmüştür (Şekil 1).

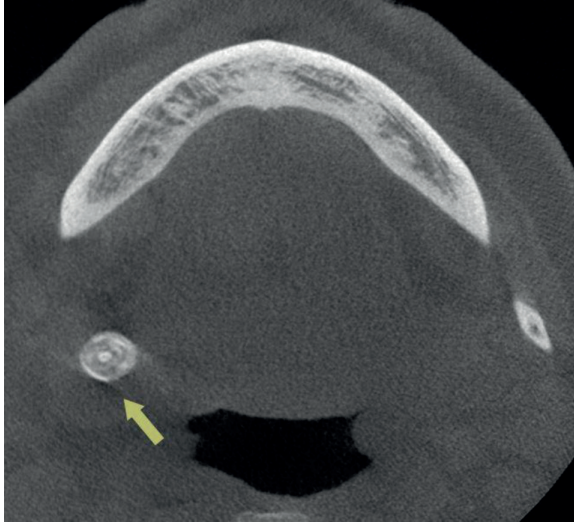
İmplant planlaması için hastadan alınan konik ışınli bilgisayarlı tomografi görüntülerinde sağ mandibular kanalda ramus bölgesinde bifid kanal formasyonu ve sağ angulus bölgesinde, lingual alanda, yu-



Şekil 1. Hastanın panoramik radyografisinde sağ angulus bölgesinde radyoopak odak izlenmektedir

muşak doku içerisinde, submandibular tükürük bezi bölgesinde, iç yapısı mikst, 9.7x11.3x12.5 mm boyutlarında hiperdens odak izlenmiştir (Şekil 2a,2b,2c). Bu bulgular siyalolit yönünde yorumlanmış olup konik ışınli bilgisayarlı tomografinin yumuşak doku incelemede ayrıntı göstermemesi nedeniyle ultrasonografi ile değerlendirilmesi uygun görülmüştür.

Ultrasonografi değerlendirmesinde siyalolit



Şekil 2a. Hastanın aksiyal kesit konik ışınli bilgisayarlı tomografi görüntüsünde submandibular tükürük bezi bölgesinde, iç yapısı mikst, düzgün sınırlı hiperdens odak görülmektedir

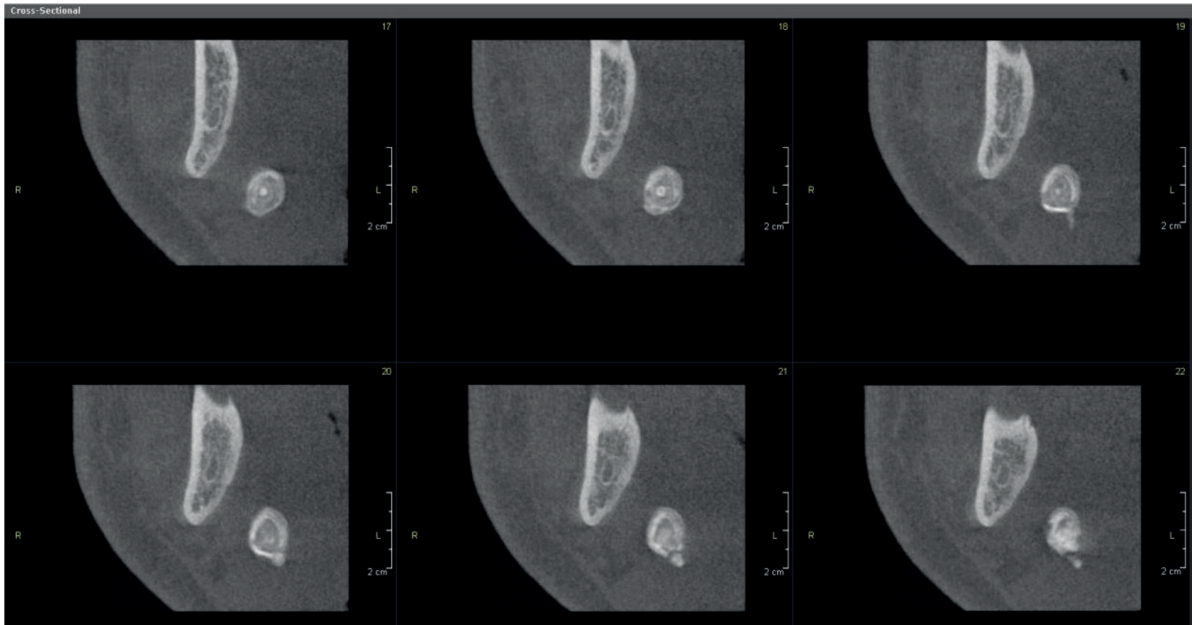
submandibular tükürük bezinin kanalı içerisinde olduğu ve yaklaşık 9x11x12 mm boyutlarında olduğu tespit edilmiştir (Şekil 3a,3b). Bu boyutlar arasındaki ufak seviyedeki değişimler, ultrasonografinin dinamik bir görüntüleme yöntemi olması ve uygulayıcıya bağlı olarak değişkenlik gösterebilmesine bağlı olarak olduğu düşünülmektedir.

TARTIŞMA

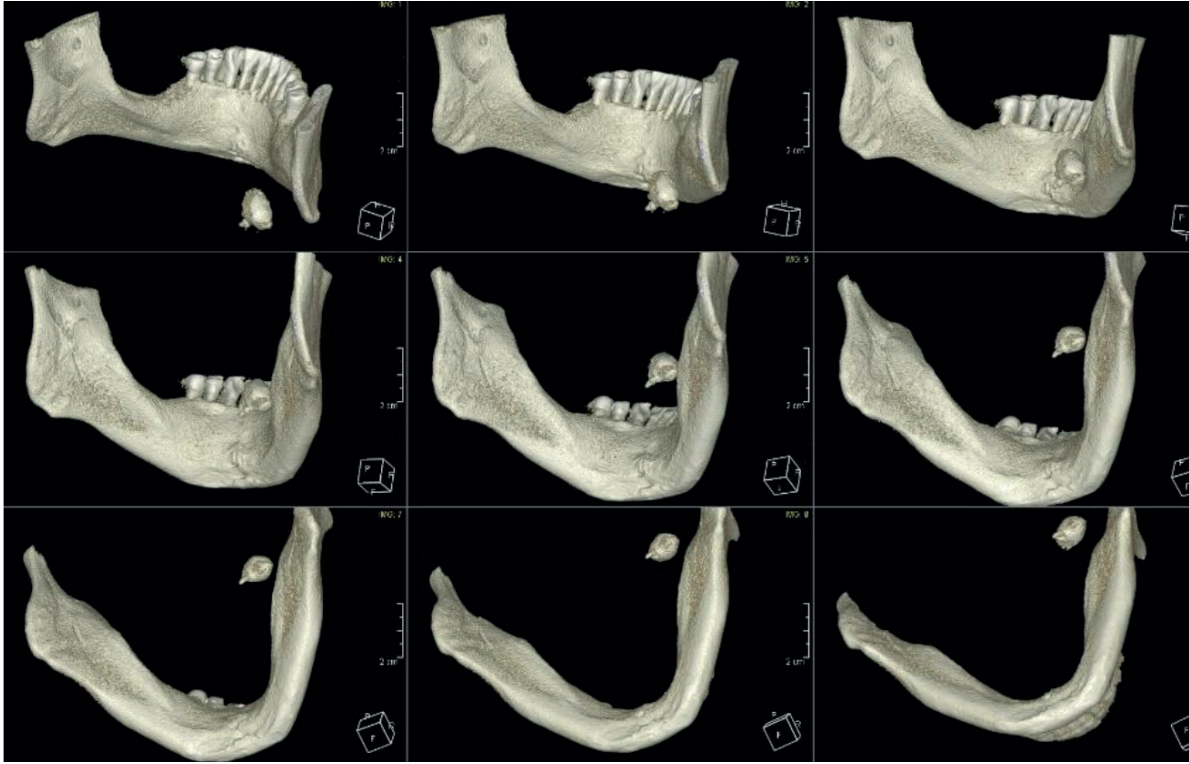
Siyalolit, tükürük bezinin en sık görülen hastalıklarından biridir (8). Siyalolitlerin büyüklüğü birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişebilmekte olup tipik olarak çapları 10 mm'den az olarak görülmektedir (8).

Siyalolitlerin gelişimini ve büyümesini; boşaltım kanalının çapı ve boylamı, tükürük akışının hızı, tükürüğün alkalinitesi, tükürük sekresyonu içindeki mün proteinleri ve miktarları, salgılanan tükürüğün Ca ve P içeriği etkilemektedir (8). En sık submandibular tükürük bezlerinde izlenmekte olup dil altı veya küçük tükürük bezlerinde görülme sıklığı ise % 1-2'dir (9). Bu olguda da submandibular bezde ve literatür ile uyumlu yaş ve cinsiyette izlenmektedir.

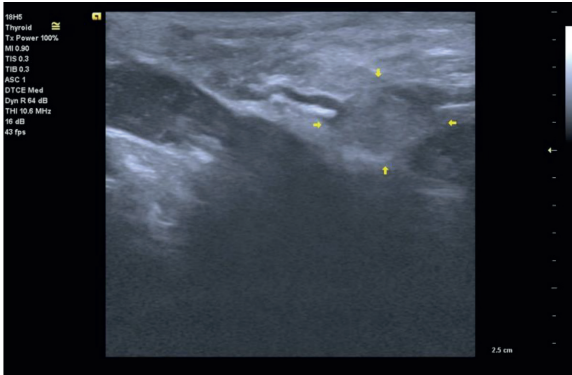
Submandibular tükürük bezindeki siyalolitlerin çoğu panoramik radyografilerde radyopak oluşumlar olarak tespit edilir (6). Özellikle submandibular



Şekil 2b. Hastanın cross-sectional kesitte konik ışınli bilgisayarlı tomografi görüntüsünde submandibular tükürük bezi bölgesinde, iç yapısı mikst, düzgün sınırlı hiperdens odak görülmektedir



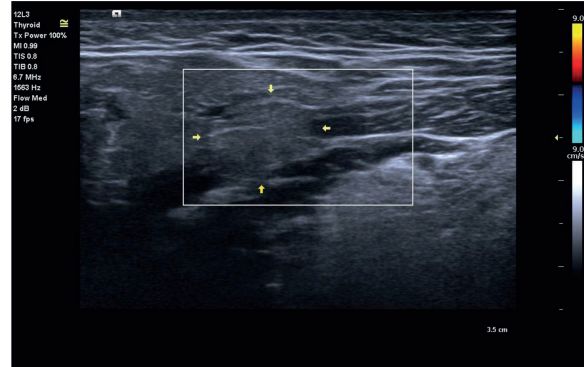
Şekil 2c. Hastanın 3D rekonstrüksiyon görüntüsünde çeşitli açlandırmalar ile siyalolit izlenebilmektedir



Şekil 3a. Hastanın ultrasonografi görüntüsünde submandibular bezin duktusunda yerleşim gösteren, oval formda hiperekoik alan izlenmektedir

tükürük bezinde yerleşim gösteren siyalolitler lokalizasyonları nedeniyle lenf nodu kalsifikasyonu, tonsilolit ve flebolit gibi durumlar ile karıştırılabilirler. Submandibular tükürük bezindeki siyalolitlerin tespitinde oklüzal radyografi de yarar sağlamaktadır. Fakat lokalizasyon ve ebatlarının tam belirlenebilmesi için günümüzde ileri görüntüleme yöntemleri tercih edilmektedir.

Konik ışınli bilgisayarlı tomografi, daha düşük radyasyon dozu, kolay ulaşılabilirlik ve yüksek çözü-



Şekil 3b. Hastanın renkli doppler ultrasonografi görüntüsünde ilgili bölgede herhangi bir vaskülarizasyon görülmemektedir

nürlük gibi özellikleri nedeniyle diş hekimliğinde kullanımı yaygınlaşmış olup siyalolitlerin tanısında, lokalizasyon ve boyut belirlenmesinde sıklıkla tercih edilmektedir. Fakat yumuşak doku görüntüleme yetersiz olması nedeniyle kontrast madde veya ek görüntüleme tekniği kullanımı gerektirmektedir. Bilgisayarlı tomografi ise küçük boyutlu ve semikalsifiye siyalolitlerin tespitinde bile başarılı olmasına rağmen yüksek radyasyon dozu ve yüksek maliyet nedeniyle tercih edilmemektedir (10).

Ultrasonografi, noninvaziv bir teknik olması, daha ucuz maliyet, kolay ulaşılabilirlik ve iyonize radyasyon kullanılmaması gibi avantajları nedeniyle tercih edilmektedir. Buna ek olarak çok küçük boyutlu siyalolitlerde, uygun olmayan prob ve cihaz kullanımında, uygulayıcının yeterli bilgi ve deneyime sahip olmadığı durumlarda ultrasonografi ile görüntüleme uygun olmayabilir (11). Manyetik rezonans görüntüleme ise pahalı ve kolay bulunmaması nedeniyle rutinde kullanılmamaktadır. Sialografi ise invaziv bir teknik olması, kontrast madde alerjisi bulunabilmesi, akut enfeksiyon döneminde kullanılmaması gibi nedenlerden ötürü tercih edilmemektedir.

Klinik ve radyografik bulgular, doğru planlama ve tedavi için lokalizasyon ile büyüklüğün belirlenmesinde önemlidir (12). Kanal ağzının yakınında bulunan küçük bir siyalolit, bir lakrimal balon kateeter veya lokal masaj yapılarak veya sırasıyla sakız veya sitrik asit gibi mekanik veya kimyasal siyalogoglar kullanılarak tükürük akışının uyarılması yoluyla kendiliğinden dışarı atılabilir (13,14). Buna ek olarak ultrasonografi kullanımının yaygınlaşması ile birlikte ultrasonografi eşliğinde laparoskopik olarak siyalolitlerin çıkartılması tercih edilmektedir. Diğer taraftan çoklu veya büyük siyalolitler genellikle cerrahi yaklaşımları gerektirir (13).

Bu olguda, siyalolit büyük boyutlu olması ve tükürük bezi kanalı içerisinde yerleşim gösteriyor olmasına rağmen herhangi bir semptom vermemesi nadir bir durum olup tükürük bezi kanalının perforasyonu riski nedeniyle hasta sık takiplere çağırılmıştır. Bu boyutlardaki siyalolitlerin laparoskopik olarak çıkartılması mümkün olmadığı için herhangi semptom varlığında hastaya cerrahi yaklaşım planlanmaktadır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

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

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Haas OL. Jr. et al. Sialolith removal in the submandibular region using surgical diode laser: report of two cases and literature review. *Oral Maxillofac Surg*, 2018;22(1): 105-111.
2. Takeda Y. et al. Sialolith of the submandibular gland with bone formation. *Pathol Int*, 2003;53(5): 309-312.
3. Biddle RJ., Arora S. Giant Sialolith of the Submandibular Salivary Gland. *Radiol Case Rep*, 2008;3(2): 101.
4. Rodrigues GHC. et al. Giant submandibular sialolith conservatively treated. *Autops Case Rep*, 2017;7(1): 9-11.
5. Arunkumar KV, Garg N, Kumar V. Oversized submandibular gland sialolith: a report of two cases. *J Maxillofac Oral Surg*, 2015;14(1): 116-119.
6. Arslan S. et al. Giant sialolith of submandibular gland: report of a casedagger. *J Surg Case Rep*, 2015;2015(4).
7. Purcell YM. et al. The Diagnostic Accuracy of Contrast-Enhanced CT of the Neck for the Investigation of Sialolithiasis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017;38: 2161-2166.
8. Iwai T. et al. Giant Sialolith of the Submandibular Gland. *J Clin Diagn Res*, 2017;11(8): ZJ03-ZJ04.

9. Ledesma-Montes C. et al. Scanning electron micrographic features of a giant submandibular sialolith. *Ultrastruct Pathol*, 2007;31(6): 385-391.
10. Van Der Meij EH, Karagozoglu KH, De Visscher JGAM. The value of cone beam computed tomography in the detection of salivary stones prior to sialendoscopy. *International Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery*, 2018;47.2: 223-227.
11. Thomas W. Walsh Douglas, Jennifer E. Rassekh, Christopher H. Accuracy of ultrasonography and computed tomography in the evaluation of patients undergoing sialendoscopy for sialolithiasis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2017;156.5: 834-839.
12. Jung JH. et al. A large sialolith on the parenchyma of the submandibular gland: A case report. *Exp Ther Med*, 2014;8(2): 525-526.
13. de Santana Santos T. et al. Intraoral approach for removal of large sialolith in submandibular gland. *J Craniofac Surg*, 2012;23(6):1845-1847.
14. Franco Aç, et al. Massive Submandibular Sialolith: Complete Radiographic Registration and Biochemical Analysis through X-Ray Diffraction. *Case Rep Surg*, 2014;2014: 659270.

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 atif 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, atif 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 fikirselleştirme için içeriğin eleştirel 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.

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, tanısal 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). İstatiksel 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.

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 sonrasında sunulmalı, ana metin içerisindeki geçiş sıralarına uygun olarak numaralandırılmalıdır. Tabloların üzerinde tanımlayıcı bir başlık yerelmalı ve tablo içerisinde geçen kısaltmaların açıklımları 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.

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)	30	6	7 ya da toplamda 15 resim
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

Makale içerisinde geçen tüm kısaltmalar, ana metin ve özetle 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, Albanèse 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: 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.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 Transfer 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.

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 Transfer 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 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.

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

Table 1: Limitations for each manuscript type					
Type of manuscript	Word limit	Abstract word limit	Reference limit	Table limit	Figure limit
Original Article	3500	250 (Structured)	30	6	7 or total of 15 images
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

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 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. Sothem 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 Aktivitelerine Beden Kitle İndeksleri Kan Lipidleri Arasındaki İlişkiler. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. 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. Diagn Interv Radiol. 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/ncidod/EID/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)

COPYRIGHT AGREEMENT FORM / TELİF HAKKI ANLAŞMASI FORMU



Istanbul University
İstanbul Üniversitesi

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

Copyright Agreement Form
Telif Hakkı Anlaşması Formu

Responsible/Corresponding Author Sorumlu Yazar	
Title of Manuscript Makalenin Başlığı	
Acceptance date Kabul Tarihi	
List of authors Yazarların Listesi	

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

Manuscript Type (Research Article, Review, Short communication, etc.) Makalenin türü (Araştırma makalesi, Derleme, Kısa bildiri, v.b.)	
--	--

Responsible/Corresponding Author: Sorumlu Yazar:	
--	--

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

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. İSTANBUL 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; to use, free of charge, all parts of this article for the author's future works in books, lectures, classroom teaching or oral presentations, the right to reproduce the article for their own purposes provided the copies are not offered for sale.
All materials related to manuscripts, accepted or rejected, including photographs, original figures etc., will be kept by İSTANBUL UNIVERSITY for one year following the editor's decision. These materials will then be destroyed.
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.

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 metnin, 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 atıfta bulunmak kaydıyla yeniden düzenleme, dönüştürme ve eserin üzerine inşa etme dâhil adapte edilmesine izin verir.
Yazar(lar)ın veya varsa yazar(lar)ın işverenin telif dâhil patent hakları, yazar(lar)ın gelecekte kitaplarında veya diğer çalışmalarında makalenin tümünü ücret ödemesiz kullanma hakkı makaleyi satmamak koşuluyla kendi amaçları için çoğaltma hakkı gibi fikri mülkiyet hakları saklıdır.
Yayımlanan veya yayıma kabul edilmeden önce makalelerle ilgili dokümanlar (fotoğraf, orijinal şekil vb.) karar tarihinden başlamak üzere bir yıl süreyle İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ'nce saklanır ve bu sürenin sonunda imha edilir.
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 kanıtlanabilir şekilde onaylı olması gerekir.

Responsible/Corresponding Author; Sorumlu Yazar;	Signature / İmza	Date / Tarih
	/...../.....

