



**Yayın Kurulu**

**Editörden**

i

**Araştırma Makalesi**

1. Ketoliz defekti tanısıyla izlenen 16 hastanın klinik ve moleküler özelliklerinin incelenmesi: Tek merkez deneyimi. Fatma Derya Bulut, Deniz Kor, Sebile Kılavuz, Berna Şeker Yılmaz, Neslihan Özcan, Faruk İncecik, Atıl Bişgin, Dinçer Yıldızdaş, H. Neslihan Önenli Mungan 158-166
2. Huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerin yaşam doyumu ve umutsuzluk düzeyi. Nilay Ercan Şahin, Yeter Sinem Üzar Özçetin 167-176
3. Google arama hacmi verileri ile Türkiye’de hastalık farkındalık günlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi. Gamze Bayın Donar 177-188
4. Kronik hepatit B hastalarında potent antiviral tedavinin değerlendirilmesi. Zehra Beştepe Dursun, İlhami Çelik 189-199
5. Nefrotik sendromlu hastalarda trombosit indekslerinin değerlendirilmesi. Serra Sürmeli Döven, Harika Kayacan, Semra Erdoğan, Ali Delibaş 200-207
6. Tıp ve diş hekimliği fakülteleri arasındaki radyolojik konsültasyon profilinin değerlendirilmesi. Ceyda Gürhan, Selen Bayraktaroğlu, Elif Soğur 208-217
7. Sisplatin kardiyotoksitesinde oksidatif ve nitrozatif stresin rolü. Ertuğrul Emre Güntürk, Bilal Yücel, İnayet Güntürk, Cevat Yazıcı, Kader Köse 218-226
8. Baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastaların yutma güçlüğü, ağız kuruluğu ve beslenme durumunda oluşan değişiklikler açısından değerlendirilmesi. Ferah Onay Karakaş, Cansu Alpaslan 227-234
9. Postmenopozal dönemde endometrial poliplerin obezite ile ilişkisi. Susan Mmmadova, Hüseyin Durukan, Gürkan Yazıcı 235-240

**Derleme**

10. Ateroskleroz patofizyolojisinde Kruppel Benzeri Faktör 14’ün rolü. Ulaş Değirmenci, Metin Yıldırım, Serap Yalın 241-248
11. Aralıklı açlık uygulamalarının vücut bileşimi ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi: Bir literatür derlemesi. Özge Mengi Çelik, Eda Köksal 249-271

**Olgu Sunumu**

12. Ortodontik tedavi sırasında üst çene premolar diş bölgesinde geç dönem diş formasyonu: Olgu sunumu. Taner Öztürk 272-276

# Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi yayın Kurulu

## Yönetici

**Prof.Dr. Caferi Tayyar Şaşmaz**, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD, **Mersin**

## Başeditör

**Prof.Dr. Caferi Tayyar Şaşmaz**, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD, **Mersin**

## Editör Yardımcıları

**Prof.Dr. Uğur Dal**, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, **Mersin**

**Prof.Dr.Dr. İsmail Ün**, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD, **Mersin**

## Bölüm Editörleri

**Prof.Dr. Coşkun Bakar**, Çanakkale Onsekiz Mart Ü. Tıp Fak. Halk Sağlığı AD, **Çanakkale**

**Prof.Dr. Naile Bilgili**, Gazi Üniversitesi SB Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği, **Ankara**

**Prof.Dr. Uğur Dal**, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, **Mersin**

**Prof.Dr. Mehmet Sami Serin**, Mersin Ü. Eczacılık Fak., Temel Eczacılık Bil. Bölümü, **Mersin**

**Prof.Dr. İsmail Ün**, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD, **Mersin**

**Doç.Dr. Lokman Ayaz**, Trakya Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya AD, **Edirne**

**Doç.Dr. Reyhan İrkin**, İzmir Demokrasi Ü. SB Fakültesi Beslenme Diyetetik Bölümü, **İzmir**

**Doç.Dr. Selver Özekici**, Sağlık Bilimleri Ü. Ok Meydanı EAH Patoloji Bölümü, **İstanbul**

**Doç.Dr. Sabahattin Tekingündüz**, Mersin Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu, **Mersin**

**Doç.Dr. Gülhan Örekici Temel**, Mersin Ü. Tıp Fak., Biyo. ve Tıbbi Bilişim AD, **Mersin**

**Doç.Dr. Seda Tezcan Ülger**, Mersin Ü. Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, **Mersin**

**Dr.Öğr.Gör. Ayşe Seda Ataol**, Ankara Medipol Ü. SHMYO Dış Protez Tek. Prog., **Ankara**

**Dr.Öğr.Gör. Nail Can Öztürk**, Mersin Üniversitesi Üniversitesi, Anatomi AD, **Mersin**

**Dr.Öğr.Gör. Mahmut Ülger**, Mersin Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, **Mersin**

## Sayfa Düzeni editörleri

**Dr.Öğr.Gör. Sümbole Köksoy Vayisoğlu**, Mersin Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu, **Mersin**

## İletişim

**Adres** :Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çiftlikköy Kampüsü Mersin

**Telefon** :0 324 341 24 00 / 29048

**Eposta** :sagbilderg@mersin.edu.tr

## **Değerli Bilim İnsanları,**

Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisinin 2020 Ağustos sayısından merhaba.

Ülkemiz ve dünyada Covid-19 pandemisi ve pandemiyle ilgili mücadele yoğun olarak sürmektedir. Bu süreçte günlük tutum ve davranışlarımızda enfeksiyonun bulaşmasını düşürmeye yönelik önemli davranış değişiklikleri olduğu gözlenmektedir. Geriye dönük değerlendirildiği zaman İkinci Dünya Savaşından bu güne kadar dünyada sosyal ve ekonomik etkinlikleri bu kadar etkileyen başka bir sorunun olmadığı görülmektedir. Bu sorunla mücadelede ön saflarda yer alan Sağlık çalışanları canla başla görevlerini yapmaya çalışmaktadırlar. Bu mücadelede hayatlarını kaybeden sağlık çalışanlarının önünde saygıyla eğiliyor, yakınlarına sabırlar diliyorum.

Covid-19 pandemisiyle mücadelede bu hastalığa karşı geliştirilecek aşı bir umut ışığı olarak görülmektedir. Aşı geliştirme sürecinde kamuoyunda yer alan olumlu haberler ilgiyle izlenmekte ve biran önce aşının uygulamaya girmesi beklenmektedir. Covid-19 pandemi sürecinde kamuoyunda takip edebildiğim kadarıyla aşı karşıtlığı ya da kararsızlığı ile ilgili bir haber ya da program izlemedim. Pandemi öncesinde hem ülkemiz hem de dünyada ana gündem konularından biri aşı kararsızlığı idi. Hatta Dünya Sağlık Örgütü Aşı kararsızlığı ve Karşıtlığını dünyadaki en önemli 10 toplum sağlığı sorunundan biri olarak ilan etmişti. Şimdi ne oldu da bir anda aşı kararsızlığı ve karşıtlığı ile ilgili haber ve programlar bir anda kesiliverdi? Sorunun cevabı basit aslında; insanlar bulaşıcı hastalıkların birey, toplum ve ekonomi üzerinde ne kadar büyük zarar verebileceğini yeniden görmüş ve bu durumdan kurtulmada aşının en önemli koruyucu araç ve sağlık hizmeti olduğunu anladı. Ne yazık ki, yoğun aşılama çalışmaları sonrasında aşı ile önlenebilir hastalıkların büyük oranda kontrol altına alınması insanlarda rehabet ve aşya ne gerek var düşüncesinin yaygınlaşmasına neden olmuştu. Covid-19 bize aşı ve bağışıklamanın ne kadar önemli olduğunu yeniden hatırlattı. Anadolu'da güzel bir atasözü vardır; *Bir musibet bin nasihatten iyidir*. Covid-19 musibeti aşya tekrar itibarını kazandırdı. Umarım bundan sonra aşı karşısında olanlar aşya hakkını teslim eder ve aşı hakkında konuşurken iki kere düşünürler...

Değerli Bilim İnsanları,

Her geçen gün dergimize gelen yazı sayısı artmaktadır. Gelen yazıların ön değerlendirme sonrasında %60-70'i ret edilmekte, geriye kalan başvuruların hakem değerlendirmeleri sonrasında %80'e yakını yayınlanmak üzere kabul edilmektedir. Yayınlanan her makale konuyla ilgilenen uzman ve bilim insanlarının önüne çıkmaktadır. Bu aşamada yayımlanan makalelerimizin okunması ve sağlık literatürüne katkı sağlaması en büyük dileğimizdir. Sizlerden gelecek geri bildirimler, dergimizin bu görevini yapmada önemli bir katkı sağlayacaktır. Geri bildirimlerinizi beklemekteyiz.

Güzel günlerde görüşmek dileğiyle, bilimsel ve dostça kalın...

**Prof.Dr. C. Tayyar Şaşmaz**

**Editör**

## Araştırma Makalesi

Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2020;13(2):158-166

doi: 10.26559/mersinsbd.687295

### Ketoliz defekti tanısıyla izlenen 16 hastanın klinik ve moleküler özelliklerinin incelenmesi: Tek merkez deneyimi

Fatma Derya Bulut<sup>1</sup>, Deniz Kor<sup>2</sup>, Sebile Kılavuz<sup>3</sup>, Berna Şeker Yılmaz<sup>4</sup>, Neslihan Özcan<sup>5</sup>, Faruk İncecik<sup>6</sup>, Atıl Bişgin<sup>7</sup>, Dinçer Yıldızdaş<sup>8</sup>, Neslihan Önenli Mungan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adana

<sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, Adana

<sup>3</sup>Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Van

<sup>4</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, Mersin

<sup>5</sup>Urfa Eyyübiye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa

<sup>6</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Adana

<sup>7</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Adana

<sup>8</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Adana

#### Öz

**Amaç:** Beta-ketotiolaz (T2) ve suksinil-KoA:3-ketoasit KoA transferaz (SCOT) keton cisimlerinin yıkımında görev alan iki enzimdir. Ketolizde görevli bu iki enzimin eksikliğinde erken çocuklukta açlık veya diğer katabolik süreçlerle tetiklenen ve tekrarlayan ketoasidoz atakları görülür. Bu çalışmada, ketoliz defekti tanısıyla izlenen hastaların klinik ve moleküler özelliklerinin incelenmesi amaçlandı. **Yöntem:** Çukurova Üniversitesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'nda takipli 15 T2 eksikliği ve bir SCOT eksikliği tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. Geriye dönük hastaların tıbbi kayıtları incelendi. **Bulgular:** Hastaların sekizi kız, sekizi erkekti. 13 hastada anne-baba akrabalığı, 11 hastada aile öyküsü vardı. SCOT eksikliği olan hastanın ilk ketoasidoz atağı iki günlükken olmuştu. T2 eksikliği olan hastalarda ise ilk atak yaşı ortalama  $8,0\pm 6,7$  aydı (4 gün-29 ay). SCOT eksikliği olan hastanın atakları arasında hem negatif hem pozitif aseton değerleri olması ilginç özelliğiydi. T2 eksikliği tanılı hastaların tümünde atak dışında keton hep negatifti. Atak sırasında 10 hastada hipoglisemi, altısında ise hiperglisemi görüldü. Hastaların izlem süresince ortalama atak sayısı  $3,8\pm 3,1$  idi. Hastalardan tanı ve ayırıcı tanı için açilkarnitin profili ve organik asit analizi çalışıldı. Mutasyon analizi yapılabilen 11 hastadan 10'unda bulunan mutasyonlar literatürde ilk kez bu çalışmayla tanımlandı. **Sonuç:** Ketoasidoz tablosunda gelen hastalarda organik asidemi ayırıcı tanısında daha nadir görülseler de ketoliz defektlerinin akılda tutulması gereklidir. Organik asidemilerden farklı olarak hastaların çoğunda kan şekeri ve beslenme durumundan bağımsız süregelen ketozisin olması, tipik organik asit ve açilkarnitin profili en önemli tanısız ipuçlarıdır. Bu gruptaki iki hastalığın tedavileri organik asidemiler kadar ciddi ve süregelen protein kısıtlaması ve kofaktör desteği gerektirmediğinden hem hastaların büyümelerini hem de yaşam kalitelerini daha az etkilemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Ketoliz defektleri, beta-ketotiolaz eksikliği, ACAT1, suksinil-KoA:3-ketoasit KoA transferaz eksikliği, OXCT1

**Başvuru tarihi:** 10.02.2020 **Kabul tarihi:**19.03.2020

**Sorumlu yazar:** Fatma Derya Bulut, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sarıçam, Adana, Türkiye, Tlf (iş): 0322 338 60 60, Tlf (cep): 0532 743 2718, E-posta: deryaozduran@yahoo.com



## Clinical and molecular characteristics of 16 patients with defects of ketolysis: Experience from a single center

### Abstract

**Aim:** Beta-Ketothiolase(T2) and Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase(SCOT) enzymes are crucial in ketone body utilization. Deficiencies of these enzymes present in early childhood with recurrent ketoacidosis, triggered by fasting and catabolic states. In this study, we aim to investigate clinical and molecular findings of patients who have defects of ketolysis. **Methods:** 15 patients with T2 and one patient with SCOT deficiency who are followed up in Çukurova University Department of Pediatric Metabolism and Nutrition were included in the study. Medical records were reviewed retrospectively. **Results:** Eight patients were female. 13 patients had parental consanguinity; 11 had positive family history. Patient with SCOT deficiency had his first ketoacidosis episode at second day of life. Mean age at first episode for T2-deficient patients was  $8,0\pm 6,7$  months (4 days-105 months). Interestingly, between episodes, SCOT-deficient patient's ketone levels were both positive and negative. Ketone levels were zero for T2-deficient patients between episodes. During episodes, 10 patients had hypoglycemia and six patients had hyperglycemia. Mean number of attacks were  $3,8\pm 3,1$ . For differential diagnosis, acylcarnitine profiles and urine organic acid analysis were studied. Molecular analyses were done for 11 patients, 10 had novel mutations. **Conclusion:** Defects of ketolysis are rare but must be included in the differential diagnosis of organic acidemias. The differences from organic acidemias are persistent ketosis independent from nutritional status and absence of typical acylcarnitine and organic acid profiles. But, SCOT and T2 deficiencies do not require severe protein restriction and cofactor supplementation compared to organic acidemias. As a consequence, they do not interfere with life quality and growth like organic acidemias.

**Keywords:** Defects of ketolysis, beta-ketothiolase deficiency, ACAT1, Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase deficiency, OXCT1

### Giriş

Keton cisimleri, kan şekerinin düzenlenmesinde önemli rol oynayan alternatif enerji kaynaklarıdır. Özellikle beyin, kalp ve iskelet kası için kritik öneme sahip keton cisimleri, asetoasetat ve 3-hidroksibütirat, oluşumlarından sonra periferik dokulara taşınırlar. Önemli bir enerji kaynağı olmalarına rağmen, asidik yapıda oldukları için fazla miktarda biriktikleri takdirde hayatı tehdit edebilen ketoasidoz tablosuna neden olabilirler.<sup>1,2</sup> Keton cismi katabolizmasında görevli enzimlerden biri olan asetoasetatın asetoasetil-KoA'ya dönüşümünü sağlayan suksinil-KoA:3-ketoasit KoA transferaz (SCOT) ve asetoasetil-KoA'nın Asetil-KoA'ya çevrilmesinde görev alan beta-ketotiaz (mitokondrial asetoasetil-KoA tiolaz) enzimlerinin eksiklikleri ketoliz defektleri olarak adlandırılan önemli ve nadir bir kalıtsal metabolik hastalık grubunu oluşturmaktadırlar.<sup>1-3</sup> SCOT eksikliği (MIM#245050), ilk kez 1972'de tanımlanan

ve *OXCT1* geninin otozomal resesif mutasyonlarına bağlı gelişen, Beta-ketotiaz (T2) eksikliği (MIM#203750), diğer bir adıyla alfa-metil asetoasetik asidüri de ilk kez 1971'de tanımlanan ve *ACAT1* geninin otozomal resesif mutasyonlarına bağlı görülen kalıtsal keton yıkım defektleridir.<sup>1,2,4,5</sup> T2 enzimi keton cismi yıkımı dışında izolösin degradasyon yolağında da görev alır.<sup>1,2</sup> Literatürde SCOT eksikliği 30'dan fazla hastada, T2 eksikliği 100'den fazla hastada bildirilmiştir.<sup>3</sup>

Her iki enzim eksikliğinde de patogenezi aynı olduğundan klinik bulgulara veya temel laboratuvar bulgularına göre ayrımlarının yapılabilmesi zordur. Ancak literatürde SCOT eksikliği olan hastaların yarısının yenidoğan döneminde, diğer yarısının ise altı ay ile iki yaş arasında ilk ataklarını geçirdikleri; aksine T2 eksikliğinde yenidoğan döneminde ketoasidoz atağı çok nadir iken hastaların büyük çoğunluğunda ilk atağın beş ay ve iki yaş arası olduğu bildirilmektedir.<sup>1-3</sup>

Hastaların başvuru yakınmaları çoğunlukla emmeme, kusma, ani başlayan gevşeklik ve genel durum bozukluğudur. Başvuru öncesinde ateşli enfeksiyon öyküsü olabilir. Fizik muayenede bilinç bozukluğu, asidoza bağlı takipne ve hipotoni saptanabilir.<sup>1-3</sup> Temel biyokimyasal değerlendirmede artmış anyon açıklı metabolik asidoz ve normoglisemik ağır ketozis veya klinik bulguların düzelmesine rağmen ketozisin sebat etmesi saptanır. Hastalarda hem hipoglisemi hem normoglisemi hem de hafif hiperglisemi görülmesi çarpıcı bir özelliktir.<sup>3</sup> SCOT eksikliğinde toklukta dahil kalıcı ketozis patognomonik olarak bildirilse de hafif varyantlarda bu bulgu görülmeyebilir.<sup>6</sup> T2 eksikliğinde ise keton cisimleri az da olsa kullanılabilirdi için ağır varyantlarda dahi kalıcı ketozis saptanmayabilir.<sup>1-3</sup> SCOT enzimi sadece keton yıkım yolağında rol oynadığından özgün bir serum açilkarnitin veya idrar organik asit analizi profiline neden olmaz. Fakat T2 enzimi aynı zamanda izölösün yıkım yolağında da görev aldığından idrar organik asit analizinde artmış tiglilglisin, 2-metil-3-hidroksibütirat ve 2-metilasetoasetat atılımı gibi özgün atımlara yol açar. Ayrıca, açilkarnitin profilinde artmış tiglilkarnitin (C5:1 karnitin) ve 2-metil-3-hidroksibütirikarnitin (C5-OH karnitin) görülür. Ancak T2 eksikliğinin hafif varyantlarında bu metabolitlerin görülmeyebileceği akılda tutulmalıdır. İdrar organik asit analizi ve açilkarnitin profili ayırıcı tanıda yer alan organik asidemileri dışlamak için de gereklidir. Kesin tanı enzim analizi ve/veya moleküler analiz ile konulur.<sup>1-3</sup>

Erken tanı hem hastaların ketoasidoz ataklarını önleyecek önlemlerin alınmasını sağlayacak hem de atak sırasında uygun tedavilerin verilmesi ile mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltacaktır.<sup>3</sup> Uygun tedavi edilemeyen hastalarda nöromotor gerilik, ekstrapiramidal bozukluk, epilepsi ve hatta ölüm bildirilmiştir.<sup>2,3,8-10</sup> Fakat hem T2 eksikliği hem de SCOT eksikliğinde büyüme geriliği bildirilmemiştir.<sup>1,8</sup> Hastalara ateşli enfeksiyon, cerrahi, yanık gibi katabolik süreçlerde veya oral yoldan beslenemediklerinde intravenöz glukoz infüzyonu başlanmalıdır.<sup>3</sup> Hipoglisemi

varlığında 2 ml/kg %10 dextroz intravenöz puşelendikten sonra %10 dextroz infüzyonuna devam edilmelidir. Hipoglisemi olmasa da ketoasidoz atağı sırasında yeterli glukoz desteği sağlanamazsa hasta ataktan çıkamaz. Hafif metabolik asidozda intravenöz glukoz infüzyonu, ağır metabolik asidoz durumunda intravenöz sodyum bikarbonat desteği; bilinç bulanıklığı, dolaşım veya solunum yetmezliği bulguları varsa diyaliz tedavisi önerilmektedir. Atak dışındaki dönemlerde açlığın önlenmesi çok önemlidir.<sup>3</sup> Bunun için karbonhidrattan zengin ve yağdan fakir (diyetteki enerjinin %20-30'u olacak şekilde) bir diyet önerilmektedir. Diyetle kısmi protein kısıtlaması ketojenik aminoasit yükünü azaltmak amacıyla önerilse de uzun dönem etkileri kanıtlanmamıştır. T2 eksikliğinde günlük 1,5-2,0 gr/kg protein verilebilir. Sekonder karnitin eksikliğinde karnitin replasmanı verilmelidir.<sup>2,3</sup>

Bu çalışmada, ketoasidozun ayırıcı tanısında önemli yere sahip ketoliz defekti olan hastaların klinik, laboratuvar ve moleküler özellikleri verilerek farkındalığın artması hedeflenmiştir.

## **Yöntem**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalında T2 veya SCOT eksikliği tanısıyla izlenen toplam 16 hastanın geriye dönük olarak tıbbi kayıtları incelendi. Güncel yaşları, ilk atak ve tanı yaşları, sosyodemografik özellikleri, büyüme parametreleri, laboratuvar, radyoloji ve moleküler analiz bulguları kaydedildi. Hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı. Çalışmanın etik kurul onayı "Çukurova Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu" tarafından verilmiştir. Çalışmanın verileri istatistik paket programı SPSS 23.0 sürümü ile analiz edildi. Verilerin sunumunda sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri kullanıldı.

## Bulgular

T2 eksikliği tanılı 15 hasta ve SCOT eksikliği tanılı bir hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların sekizi kız, sekizi erkekti. T2 eksikliği tanılı hastaların ilk bulgu yaşları ortalama  $8,0 \pm 6,7$  ay (medyan: 6,0 ay, min-maks: 4 gün-29 ay) iken, tanıları ortalama  $19,4 \pm 24,8$  ayda (medyan: 8,5 ay, min-maks: 4-98 ay) konulmuştu. SCOT eksikliği tanılı erkek hastanın güncel yaşı 112 ay idi. Başvuru semptomları altı hastada kusma, dört hastada hızlı nefes alıp verme, dört hastada emmeme, bir hastada nöbet iken bir hasta kardeş öyküsü nedeniyle yakınmaları başlamadan tarama amacıyla başvurmuştu. 13 hastanın anne ve babası akrabaydı. 11 hastada benzer aile öyküsü vardı; bunlardan biri bir indeks olgudan sonra doğan hasta bir kız kardeş iken, diğer dokuz hastanın kardeşleri indeks olgulardan önce benzer klinik tabloyla kaybedilmişlerdi.

SCOT eksikliği tanılı hastanın anne ve babası akrabaydı ve ailede nedeni bilinmeyen üç kardeş ölüm öyküsü vardı. İlk ketoasidoz atağı iki günlükken emmeme şikayetiyle fark edilen hasta organik asidemi ön tanısıyla izlenmişti. Akut atak sırasında alınan metabolik incelemelerinde özgün bulgu saptanamayan, ancak atak dışı rutin takipleri sırasında normal kan şekere rağmen ketozisi sebat eden hastaya bu bulgularla 28 aylıkken enzim ve mutasyon analiziyle tanı koyulabildi. Hastanın tüm izlemi boyunca yatış ve hemodiyalizasyon gerektiren toplam 5 ketoasidoz atağı oldu. Hastanın 6 yaşından sonra hiç metabolik dekompanzasyonu olmadı.

İlk atakta tüm hastaların ortalama kan pH'ları  $7,07 \pm 0,13$  (min-maks 6,9-7,28) ve ortalama bikarbonat düzeyleri  $5,4 \pm 2,1$  (min-maks 2,3-8,5) mmol/L olarak ölçüldü. Ayrıca, olguların tümünde kan ketonu 3 veya 4 pozitif. Altı hastada atağa eşlik eden hiperglisemi ve 10 hastada hipoglisemi gözlemlendi. Hastaların hiçbirinde hiperamonemi saptanmadı. T2 eksikliği olan hastaların dördünde trombositopeni, bunların da birinde ek olarak lökopeni görüldü. Diğer T2 eksikliği olan hastaların hiçbirinde derin anemi, lökopeni veya trombositopeni yoktu. SCOT eksikliği olan bir hastada ise ataklarının birinde bisitopeni

olması nedeniyle (hemoglobin 6,9 gr/dl, hematokrit %20,5 ve plateletler  $50.000/mm^3$ ) öncelikle organik asidemi olabileceği düşünüldü. Tanısal tetkiklerden açılarnitin profilinde sekiz hastada C5:1 tiglilkarnitin yüksekliği ve dokuz hastada C5-OH karnitin yüksekliği saptandı. Organik asit analizinde 2-metil-3-hidroksibutirat ve tiglilglisin yüksekliği 14 hastada vardı (Tablo 1).

Hastaların hepsine protein kısıtlı (1,5-2,0 gr/kg/gün), yağ içeriği düşük (%20-30) ve hipoglisemiyi önlemek için sık aralıklı beslenme başlandı. 10 hastaya sekonder karnitin eksikliği nedeniyle karnitin desteği verildi. Bir hasta dirençli epilepsi nedeniyle üçlü antiepileptik tedavi aldı. Bir hastaya da hipotiroidi nedeniyle levotiroksin tedavisi başlandı.

İzlemleri süresince hastalarda ortalama  $3,8 \pm 3,1$  (min-maks 1-13) atak izlendi. En geç atak görülme yaşı T2 eksikliği olan bir hastada 8 yaş 9 aydı. SCOT eksikliği olan bir hasta ve T2 eksikliği olan beş hastaya en az bir ketoasidoz atağında medikal tedaviye yeterli yanıt alınmadığı için hemodiyaliz yapıldı.

Moleküler incelemeyle; SCOT eksikliği olan hastada *OXCT1* geninde tanımlanmamış homozigot p.G422V mutasyonu, 10 T2 eksikliği tanılı hastanın yedisinde *ACAT1* geninde homozigot tanımlanmamış mutasyon, ikisinde bir alleli tanımlı bir alleli tanımlanmamış birleşik heterozigot mutasyon ve birinde homozigot tanımlı mutasyon saptandı (Tablo 1). Tüm hastaların anne ve babaları aynı mutasyonlar için heterozigottu.

Sekiz hastaya nörogörüntüleme yapıldı. İki hastada ventriküloperitoneal şant gerektiren hidrosefali, bir hastada ekstraaksiyel BOS mesafesinde artış, bir hastada araknoid kist ve hafif derecede temporal lob hipoplazisi ve bir hastada da bilateral kaudat nükleus ve putaminal düzeyde ve her iki eksternal kapsülde simetrik sinyal patolojileri olduğu görüldü. Nörogörüntülemesi normal olan ve olmayan hastaların ortalama atak sayıları arasında fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

Hastaların ortalama güncel yaşları 110,1±75,5 (min-maks 48-316) ay olup sekizi düzenli takibe devam etmekteydi. Kaybedilen hasta yoktu. Son kontrolde hastaların hiçbirinde ciddi kısa boy

(ortalama boy SDS: -0,77±0,86) veya kilo düşüklüğü (ortalama vücut ağırlığı SDS: -0,47±1,01) saptanmadı. Ancak daha geç tanı alan ve sık atak geçiren dört hastanın nöromotor gelişimleri akranlarından geriydi.

**Tablo 1. Hastaların klinik, biyokimyasal ve genetik özellikleri**

Hasta	Tanı	Mutasyon Analizi*§	Klinik Bulgular			Bazal Metabolik İncelemeler				Nöromotor gelişim
			İlk Atak Yaşı	Atak Sayısı	Son Atak Yaşı	C5-OH karnitin	C5:1 karnitin	İdrar tiglilglisin	İdrar 2-metil 3-OH butirat	
1	SCOT eks.	<b>Homozigot p.G422V (c.1265G&gt;T)</b>	2 gün	5	70 ay	∅	∅	∅	∅	Normal
2	T2eks .	<b>p.G53E/p.N375S (c.158G&gt;A/c.1124A&gt;G)</b>	11 ay	2	19 ay	↑	↑	↑	↑	Normal
3	T2eks .	<b>p.G53E/p.N375S (c.158G&gt;A/c.1124A&gt;G)</b>	7 ay	3	17 ay	↑	↑	↑	↑	Normal
4	T2eks .	<b>Homozigot p.G289* (c.865G&gt;T)</b>	5 ay	3	53 ay	↑	↑	↑	↑	Hafif MMR
5	T2eks .	Homozigot p.C126S (c.370T>A)	5 ay	4	20 ay	↑	∅	↑	↑	Normal
6	T2eks .	<b>Homozigot p.G53E (c.158G&gt;A)</b>	5 ay	2	11 ay	↑	↑	↑	↑	Normal
7	T2eks .	<b>Homozigot p.G289* (c.865G&gt;T)</b>	10 ay	1	10 ay	↑	↑	↑	↑	Normal
8	T2eks .	<b>Homozigot p.I52T (c.155T&gt;C)</b>	6 ay	5	11 ay	↑	↑	↑	↑	Hafif MMR
9	T2eks .	<b>Homozigot p.C119Y (c.356G&gt;A)</b>	6 ay	4	12 ay	↑	↑	↑	↑	Normal
10	T2eks .	<b>Homozigot IVS11+2T&gt;C (c.1163+2T&gt;C)</b>	7 ay	2	8 ay	↑	↑	↑	↑	Normal
11	T2eks .	<b>Homozigot p.S137Ffs*37 (c.410-418delinsT)</b>	4 ay	4	48 ay	↑	↑	↑	↑	Ağır MMR
12	T2eks .		15 ay	9	105 ay	∅	∅	↑	↑	Hafif MMR

13	T2eks	4 gün	13	96 ay	↑	↑	↑	↑	Normal
14	T2eks	29 ay	1	29 ay	↑	↑	↑	↑	Normal
15	T2eks	7,5 ay	2	11 ay	↑	↑	↑	↑	Normal
16	T2eks	2 ay	2	3 ay	↑	↑	↑	↑	Normal

eks.: eksikliği, MMR: motor ve mental gerilik

\* SCOT eksikliği için *OXCT1* geni ve T2 eksikliği için *ACAT1* geni çalışılmıştır.

§Yeni tanımlanmış mutasyonlar koyu renkle belirtilmiştir.

## Tartışma

Beta-ketotiaz ve suksinil-KoA:3-ketoasit KoA transferaz ketoliz yolağında rol alan enzimleridir. Her iki enzimin eksikliğinde de süt çocukluğu döneminde başlayan ketoasidoz atakları görülür. Fiziopatolojiden; artan yaş, beslenmede anne sütü desteğinin azalması, yüksek proteinli beslenmeye geçiş ve beslenme aralıklarının açılmasıyla keton cisimlerinin kan şekeri regülasyonundaki rolünün daha belirgin hale gelmesi sorumlu tutulmaktadır.<sup>1,2</sup> SCOT eksikliğinde ilk atağın hastaların yarısında yenidoğan döneminde diğer yarısında ise altı ay-iki yaş arasında olarak bildirilmektedir. Tek SCOT tanılı hastamızda ilk atak yaşamın ikinci gününde ortaya çıkmıştı. Literatürde T2 eksikliğinde ketoasidoz ataklarının hayatın ilk 6 ve 18. ayları arasında olduğu rapor edilmiştir, yenidoğan döneminde ilk atak nadir görülür.<sup>1,7-9</sup> Olgu serimizde 13 hastada benzer yaşlarda ilk atak görülürken ilginç olarak bir hastada ilk atak 4 gün gibi erken bir yaşta ve bir hastada da 29 ay gibi daha geç bir yaşta meydana gelmiştir.

SCOT eksikliğinde tipik olarak atak döneminde hipoglisemi veya hipergliseminin derecesiyle orantısız bir ketozis ve atak dışı dönemde kalıcı ketozis olmaktadır.<sup>1,10</sup> Organik asit analizi ve açilkarnitin profilinde tanısız metabolit bulunmaz, bu nedenle ataklar arasında izlemi olmayan ve kalıcı ketozisi saptanamayan hastalara tanı konulması güç olmaktadır.<sup>6</sup> Benzer şekilde biz de tüm metabolik tetkikleri normal olan hastamıza

tekrarlayan ataklarda abartılı ketoasidoz ve ataklar arasında kalıcı ketozis olmasıyla tanı koyabildik. Aksine, T2 eksikliği olan hastalarda atak sırasındaki abartılı ketoasidoza atak dışı dönemlerde kalıcı ketozisin eşlik etmemesi ayırıcı tanıda önemli bir ipucu sağlamaktadır.<sup>7,11</sup> T2 eksikliği tanılı hastalarımızın tümünde benzer şekilde ataklar arasında keton negatifti.

T2 eksikliğinde SCOT eksikliğinden farklı olarak hastaların organik asit analizinde 2-metil-3-hidroksibutirat ve tiglilglisin atılımı ile açilkarnitin profilinde de C5- OH karnitin ve C5:1 tiglilkarnitin yüksekliğinin görülmesi tanıda yol göstericidir.<sup>1,8</sup> T2 eksikliği tanılı hastalarımızın bir kısmında tipik metabolik profil saptanırken diğer bir kısmında hem açilkarnitin profili hem de organik asit analizinde tüm metabolitlerin bir arada artmaması tanıları zorlaştırmıştır. Bunun sebebi, idrar ve kan örneklerinin atak dışı dönemde veya hemodiyaliz sonrası alınmış olması veya hastaların daha hafif mutasyonları taşıması olabilir. Tipik metabolik profil saptanmadığı zaman ketoliz defektli hastalar sıklıkla organik asidemi ön tanısı alabilmektedirler. Nitekim, dört T2 ve bir SCOT eksikliği olan toplam beş hastada atak döneminde ketoasidoza eşlik eden trombositopeni, lökopeni ve/veya anemi olması bizi de aynı tanı karmaşasına itmiştir.

Atak sayısı ve şiddeti hastalar arasında farklılık gösterir.<sup>1,7,8,12</sup> Bunda rezidüel enzim aktivitesi, hastanın diyete uyumu, geçirdiği enfeksiyonların şiddeti ve

sayısı gibi pek çok intrinsik ve çevresel faktör rol oynayabilmektedir. Hatta aynı mutasyona ve benzer çevresel ortama sahip kardeşlerde bile klinik bulgular ve hastalık şiddeti farklılık gösterebilmektedir.<sup>13,14</sup> Hastalarımızın altısında hemodiyaliz gerektiren ağır ketoasidoz atakları görülürken tüm izlem süresi boyunca medikal tedaviyle kısa sürede düzelen ve tek atağı olan hastalar da vardı. Ancak T2 tanılı hastaların dokuzunda farklı ve tanımlanmamış mutasyonlar olduğu için genotip ve atak ilişkisi net olarak ortaya konulamamıştır. Ketoasidoz atakları genellikle ilerleyen yaşla beraber azalmakta ve adölesan sonrası görülmemektedir.<sup>10,12,14</sup> Literatürde 10 yaşından sonra nadir olsa da ketoasidoz atağının görüldüğü bildirilmiştir.<sup>11,12</sup> Bizim serimizde de en son atak bir hastada 8 yaş 9 aylıkken oldu.

Nörogörüntüleme ile T2 eksikliği olan hastalarda bazal ganglion tutulumu ile serebralatrofi ve SCOT eksikliği olan hastalarda hipomyelinizasyon olduğu rapor edilmiştir.<sup>9,15,16</sup> İki hastada V-P şant gerektiren hidrosefali, birinde atrofiye bağlı BOS mesafesinde artış, birinde bazal ganglion tutulumu ve diğer bir hastada da araknoid kist ve temporal lob hipoplazisi hastalarımızda saptadığımız ve bir kısmı literatürde bugüne kadar bildirilmeyen manyetik rezonans inceleme bulgularıydı. Bu olguların nöromotor gelişimleri de yaşlarına göre geriye. Atak sayısı ile nöromotor etkilenme arasında korelasyon olmaması şaşırtıcıydı. Literatürde de T2 eksikliğinde atak olmadan da nörolojik bulgular olabileceği bildirilmiştir.<sup>7,11,16</sup>

Ketoliz defektleri tüm dünyada çok az sayıda hastada tanımlanmıştır.<sup>1,2,7-9,10,17</sup> Olgu serimizin en ilginç özelliklerinden biri de hastalarımızın neredeyse tümünde farklı mutasyonlar olmasıydı. Bu da founder etkisinden çok genetik çeşitliliğe işaret eden bir bulgu olup ancak aynı mutasyona sahip daha fazla sayıda vaka tanımlandıktan sonra genotip ve fenotip ilişkisi konusunda yorum yapma olanağı sağlayacaktır.

Çalışmamız, literatüre ketoliz defektlerinde daha önce bildirilmeyen 10 mutasyon eklediği ve ülkemizden bildirilen

en geniş T2 eksikliği tanılı olguyu kapsadığı için sunulmak istendi.

#### **Yazarların katkısı:**

Çalışma Konsepti/Tasarımı: Fatma Derya Bulut, Berna Şeker Yılmaz, Faruk İncecik, Dinçer Yıldızdaş, Neslihan Önenli Mungan

Veri Toplama: Fatma Derya Bulut, Deniz Kor, Sebile Kılavuz, Neslihan Özcan

Veri Analizi/Yorumlama: Neslihan Önenli Mungan, Atıl Bişgin, Berna Şeker Yılmaz

Yazı Taslağı: Fatma Derya Bulut, Deniz Kor, Sebile Kılavuz, Berna Şeker Yılmaz, Atıl Bişgin, Neslihan Özcan

İçeriğin Eleştirel İncelenmesi: Faruk İncecik, Atıl Bişgin, Dinçer Yıldızdaş, Neslihan Önenli Mungan

Son Onay: Fatma Derya Bulut, Deniz Kor, Sebile Kılavuz, Berna Şeker Yılmaz, Neslihan Özcan, Faruk İncecik, Atıl Bişgin, Dinçer Yıldızdaş, Neslihan Önenli Mungan

**Çıkar çatışması:** Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Mali destek:** Bu çalışma için herhangi bir mali destek alınmamıştır.

#### **Kaynaklar**

1. Fukao T, Mitchell G, Sass JO, Hori T, Orii K, Aoyama Y. Ketone body metabolism and its defects. *J Inherit Metab Dis* 2014;37:541-51.
2. Sass JO, Fukao T, Mitchell GA. Inborn Errors of Ketone Body Metabolism and Transport: An Update for the Clinic and for Clinical Laboratories. *J Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2018;6:1-7.
3. Hori T, Yamaguchi S, Shinkaku H, Horikawa R, Shigematsu Y, Takayanagi M, Fukao T. Inborn errors of ketone body utilization. *Pediatr Int* 2015;57:41-8.
4. Tildon JT, Cornblath M. Succinyl-CoA: 3-ketoacid CoA transferase deficiency. A cause for ketoacidosis

- in infancy. *J Clin Invest* 1972;51:493-8.
5. Daum RS, Lamm PH, Mamer OA, Scriver CR. A "new" disorder of isoleucine catabolism. *Lancet* 1971;2:1289-90.
  6. Fukao T, Shintaku H, Kusubae R, Zhang GX, Nakamura K, Kondo M, Kondo N. Patients homozygous for the T435N mutation of succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) do not show permanent ketosis. *Pediatr Res* 2004;56(6):858-863.
  7. Abdelkreem E, Harijan RK, Yamaguchi S, Wierenga RK, Fukao T. Mutation update on ACAT1 variants associated with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2) deficiency. *Human Mutation* 2019;40:1641-1663.
  8. Nguyen KN, Abdelkreem E, Colombo R, Hasegawa Y, Can NTB, Bui TP, LE HT, Tran MTC, Nguyen HT, Trinh HT, Aoyama Y, Sasai H, Yamaguchi S, Fukao T, Vu DC. Characterization and outcome of 41 patients with beta-ketothiolase deficiency: 10 years' experience of a medical center in northern Vietnam. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(3), 395-401.
  9. Grünert SC, Schmitt RN, Schlatter SM, Gemperle-Britschgi C, Balci MC, Berg V, Çoker M, Das AM, Demirkol M, Derks TGJ, Gökçay G, Uçar SK, Konstantopoulou V, Korenke GC, Lotz-Havla AS, Schlune A, Staufner C, Tran C, Visser G, Schwab KO, Fukao T, Sass JO. Clinical presentation and outcome in a series of 32 patients with 2-methylacetoacetyl coenzyme A thiolase (MAT) deficiency. *Mol Genet Metab* 2017;122(1- 2), 67-75.
  10. Fukao T, Sass JO, Kursula P, Thimm E, Wendel U, Ficicoglu C, Monastiri K, Guffon N, Baric I, Zabot MT, Kondo N. Clinical and molecular characterization of five patients with succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812(5):619-624.
  11. Fukao, T., Sasai, H., Aoyama, Y., Otsuka, H., Ago, Y., Matsumoto, H., Abdelkreem, E. Recent advances in understanding betaketothiolase (mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase, T2) deficiency. *J Hum Genet* 2018;64(2), 99-111.
  12. Fukao, T., Scriver, C. R., &Kondo, N., T2 Collaborative Working Group. The clinical phenotype and outcome of mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency (beta-ketothiolase or T2 deficiency) in 26 enzymatically proved and mutation-defined patients. *Mol Genet Metab* 2001;72(2), 109-114.
  13. Demir Köse M, Canda E, Kağnıcı M, İşgüder R, Ünalp A, Uçar SK, Bahr L, Britschgi C, Sass JO, Çoker M. Two Siblings with Beta-Ketothiolase Deficiency: One Genetic Defect Two Different Pictures. *J Pediatr Res* 2016;3:113-6.
  14. Thümmeler, S., Dupont, D., Acquaviva, C., Fukao, T., &DeRicaud, D. Different clinical presentation in siblings with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency and identification of two novel mutations. *Tohoku J ExpMed* 2010;220(1), 27-31.
  15. Canda E, Yazıcı H, Er E, Kalkan Uçar S, Gemperle-Britschgi C, Habif S, Onay H, Sass JO, Çoker M. Tekrarlayan ketoasidoz atakları: Keton metabolizma bozukluğu olabilir mi? (Recurrent ketoacidosis: Is it a ketone metabolism disorder?) *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2018;8(2):115-121.
  16. Paquay S, Bourillon A, Pichard S, Benoist JF, deLonlay P, Dobbelaere D, Fouilhoux A, Guffon N, Rouvet I, Labarthe F, Mention K, Touati G, Valayannopoulos V, de Baulny

HO,Elmaleh-Bergès M, Acquaviva-Bourdain C,Vianey-Saban C,Schiff, M. Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency: Basal ganglia impairment may occur independently of ketoacidosis. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(3), 415–422.

17. Abdelkreem E, Otsuka H, Sasai H, Aoyama Y, Hori T, El Aal MA, Fukao T. Beta- Ketothiolase deficiency: resolving challenges in diagnosis. *J Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2016;4: 1-9



## Araştırma Makalesi

Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2020;13(2):167-176

doi:10.26559/mersinsbd.674370

### Huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerin yaşam doyumu ve umutsuzluk düzeyi

Nilay Ercan-Şahin<sup>1</sup>, Yeter Sinem Üzar-Özçetin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD

<sup>2</sup> Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Psikiyatri Hemşireliği AD

#### Öz

**Amaç:** Bu araştırma huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerin yaşam doyumu ve umutsuzluk düzeylerini belirlemek ve etkileyen faktörleri incelemek amacıyla yapılmıştır. **Yöntem:** Tanımlayıcı tipte yapılan bu çalışma Ankara'da beş farklı huzurevinde yaşayan yaşlılarla yürütülmüştür. Örneklemeye dahil edilme kriterleri 65 yaş ve üzeri, işitme sorunu olmayan, iletişim kurabilen, psikiyatrik bir hastalığı ve demansı olmayan yaşlı bireyler olarak belirlenmiştir. Örneklemeye dahil edilme kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmaya gönüllü 265 yaşlı birey örneklemeye alınmıştır. Araştırma verilerinin toplanmasında yaşlı bireylerin sosyo-demografik özelliklerini içeren tanıtıcı veri formu, yaşam doyumu ölçeği (LSIA-Index) ve Beck Umutsuzluk ölçeği veri toplama ölçekleri olarak kullanılmıştır. Veriler SPSS 23 paket programında analiz edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde yüzdellik, ortalama, normal dağılan değişkenler tek yönlü varyans analizi (ANOVA), bağımsız gruplarda t testi, normal dağılmayan değişkenler Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. **Bulgular:** Yaşlı bireylerin yaşam doyumu ölçek puanı ortalaması 9.38±4.51 olarak, Beck Umutsuzluk Ölçek toplam puan ortalaması ise 11.32±3.66 bulunmuştur. Yaş, medeni durum, öğrenim düzeyi, huzurevinde kalma süresi, huzurevinden memnuniyet durumu, geçmişe yönelik keşkeler, geleceğe bakış açısı ile yaşam doyumu ve umutsuzluk düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ortaya konmuştur. Yaşam doyumu ile umutsuzluk arasında negatif yönde ve orta düzeyde anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. **Sonuç:** Huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerin yaşam doyumlarının düşük ve umutsuzluk düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerin yaşam doyumunu ve umut düzeyinin değerlendirilmesi ve arttırmaya yönelik girişimlerin planlanması ve uygulanması önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Yaşlı, bakım evi, hemşirelik

---

**Başvuru tarihi:**13.01.2020 **Kabul tarihi:**04.05.2020

**Sorumlu Yazar:** Nilay Ercan Şahin, Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, Tlf: 0 312 305 15 80, E-posta: nilay.sahin@hacettepe.edu.tr

## Level of life satisfaction and hopelessness among nursing home residents

### Abstract

**Aim:** This study aimed to examine the levels of life satisfaction and hopelessness among nursing home residents. **Methods:** This descriptive study was conducted with elderly people living in five different nursing homes in Ankara. The criteria for inclusion in the sample were 65 years or older, without hearing problems, communicating, without psychiatric illness and dementia, and being willing to participate in the study. 265 elderly individuals who met the inclusion criteria were sampled. In order to collect data, descriptive data form including socio-demographic characteristics of elderly individuals, LSIA-Index and Beck Hopelessness Scale were used as data collection scales. Data were analyzed by SPSS 23 package program. In the evaluation of the data, percentage, mean; normally distributed variables, one-way analysis of variance (ANOVA), independent samples t test; and non-normally distributed variables were used Kruskal Wallis test. **Results:** The average life satisfaction scale score of the elderly was  $9.38 \pm 4.51$ , and the Beck Hopelessness Scale total score was  $11.32 \pm 3.66$ . There was a significant relationship between age, marital status, education level, length of stay in nursing home, satisfaction with nursing home, past observations, future perspective and life satisfaction and hopelessness level. There was a negative correlation between life satisfaction and hopelessness. **Conclusion:** Elderly living in nursing homes were found to have low life satisfaction and high hopelessness level. It is recommended to evaluate the life satisfaction and hope level of the nursing home residents and to plan and implement intervention to increase the life satisfaction and hope level.

**Key words:** Aged, nursing home, nursing

### Giriş

Yaşlanma, hayat boyu devam eden, kronolojik, sosyolojik, biyolojik ve psikolojik gerilemenin yaşandığı, önlenmesi mümkün olmayan bir süreçtir.<sup>1</sup> Erikson'un<sup>2</sup>, psikososyal gelişim kuramında ise yaşlılık dönemi, benlik bütünlüğüne karşı umutsuzluğun yaşandığı sekizinci ve son evredir. Yaşlılık döneminde kişi gelişimsel döneme özgü olarak yaşadığı hayatı gözden geçirmekte ve bir değerlendirme yapmaktadır. Geçmişine yönelik olumlu bir değerlendirme yaparak benlik bütünlüğü sağlayan kişi, geçirdiği hayattan doyum sağlamakta ve memnuniyet duymaktadır. Olumsuz bir değerlendirme yaptığında ise umutsuzluğa düşmekte, tatminsizlik ve keder duymaktadır.

Yaşlılık sürecinde, sayısı ve şiddeti artan sağlık sorunları, azalan fonksiyonel yetenekler, eş ve arkadaş kaybı, mali kısıtlılıklar, emeklilik, sosyal statü kaybı, yaşlı bireylerin yaşam değişiminde potansiyel olarak karşılaşılabileceği sorunlardır.<sup>1</sup> Yaşlılık sürecinde yaşlı bireyin

maruz kaldığı bu olumsuz değişimlerin yaşlılarda yalnızlık, umutsuzluk, depresyon, ölüm korkusu gibi psikolojik sorunlara sebep olduğu ve yaşlı bireylerin yaşam doyumunu olumsuz etkilediği ortaya konmuştur.<sup>3-8</sup> Yaşlı bireyin yaşadığı bu sorunlara ek olarak yaşadığı ortamda bakımının sağlanamaması durumunda yaşlı birey yaşamını huzurevi ortamında devam ettirebilmektedir.<sup>9</sup> Yaşlılığın getirdiği birçok sorunla beraber kendi ortamından ayrılp huzurevi gibi yaşlının ilk kez karşılaştığı, farklı kültürlerden gelmiş insanlarla yaşamak zorunda olduğu, görel olarak denetimini yitirdiği bir ortamda yaşamını devam ettirmek yaşlı bireylerin hayata karşı bakış açısını olumsuz etkilemekte ve umutsuzluk yaşamalarına sebep olabilmektedir.<sup>10-12</sup>

Literatür incelendiğinde huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerin yaşam doyumu ve umutsuzluk düzeylerini ve ikisi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu bağlamda, huzurevinde yaşayan yaşlılarda yaşam doyumu ve umutsuzluk kavramları ile ilgili yapılan araştırmalar, huzurevlerinde yaşlı

bireylere yönelik başarılı yaşlanma ve geleceğe yönelik olumlu bakış açısının geliştirilebilmesi için önemlidir. Huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerin yaşam doyumu ve umutsuzluk düzeylerinin bilinmesi, bu bireylerin yaşam doyumlarını ve umutsuzluk düzeylerini arttırmaya yönelik yapılabilecek girişimlerin geliştirilmesinde bir basamak görevi görecektir.

Bu araştırma, huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerin yaşam doyumu ve umutsuzluk düzeylerini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

## Yöntem

Bu çalışma huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerin yaşam doyumu ve umutsuzluk düzeyini belirlemek amacıyla tanımlayıcı tipte yapılmıştır.

Araştırma, Ankara ili belediye sınırları içerisinde bulunan, Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı'na bağlı olan beş huzurevinde yapılmıştır. Araştırma evrenini beş huzurevinde yaşayan 618 yaşlı birey oluşturmuştur. Örneklem hesabı yapılmamış, örneklem kriterlerine uygun ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan yaşlı bireyler örnekleme alınmıştır. Örnekleme dahil edilme kriterleri 65 yaş ve üzerinde olma, iletişim kurabilme, işitme sorununa sahip olmama, psikiyatrik bir hastalığı ve demansı olmama olarak belirlenmiştir. Örnekleme dahil edilme kriterlerine uygun olmayan 246 yaşlı birey ve çalışmaya katılmak istemeyen 107 yaşlı birey çalışmaya dahil edilememiştir. Araştırmanın örneklemini 265 yaşlı birey oluşturmuştur. Ulaşılan örneklem büyüklüğünün yeterli olup olmadığını hesaplamak için G\*Power paket programından yararlanılmıştır. 265 yaşlı birey için 0.05 yanılma düzeyi ile hesaplama yapıldığında çalışmanın gücü 0.99 olarak hesaplanmıştır.

Araştırmada, yaşlı bireylerin sosyo-demografik özelliklerini içeren tanıtıcı veri formu, yaşam doyumu ölçeği (LSIA-Index) ve Beck Umutsuzluk ölçeği veri toplama ölçekleri olarak kullanılmıştır. Veriler, 15 Eylül - 22 Aralık 2018 tarihleri arasında

araştırmacılar tarafından yaşlı bireyler ile yüz yüze görüşülerek toplanmıştır.

*Tanıtıcı veri formu:* Araştırmacılar tarafından literatür gözden geçirilerek oluşturulan formda, yaşlı bireylerin yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, hastalık durumu, kurumda kalma süresi, kurumdan memnuniyet durumu, geçmişe yönelik keşkeleri, ve geleceğe yönelik bakış açısını içeren sorular yer almıştır.<sup>5,11,13</sup>

*Yaşam doyumu ölçeği (YDÖ):* Yaşam doyumu ölçeği, yaşlı bireylerin yaşamın çeşitli yönlerine bakış açısını, bu doğrultuda kendini ve çevresini nasıl algıladığını anlamak amacıyla 1961 yılında Neugarten ve arkadaşları tarafından Life Satisfaciton Index A geliştirilmiştir.<sup>14</sup> Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Karataş<sup>15</sup> (1988) tarafından yapılmış ve Cronbach Alfa İç Tutarlılık Katsayısı 0.94 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ise Cronbach Alfa İç Tutarlılık Katsayısı 0.81 olarak bulunmuştur. YDÖ toplam 20 sorudan oluşmakta, ifadelerde "evet", "hayır" seçeneği kullanılmaktadır. 20 puan üzerinden değerlendirilen yanıtlarda bireyin yüksek puan alması, yaşam doyumu düzeyinin yüksek olduğunu göstermektedir. Ölçekte her bir seçenek "1" puandır ve ifadelerden bazılarında (3, 5, 7,10, 14, 17, 18, 20) "hayır" cevabının verilmesi gerekmektedir.

*Beck Umutsuzluk Ölçeği (BUO):* Beck Umutsuzluk Ölçeği, Beck ve arkadaşları (1974) tarafından geliştirilmiştir. Türkçe geçerlik ve güvenilirliği ise Seber ve Durak<sup>16</sup> (1994) tarafından yapılmıştır. Beck Umutsuzluk Ölçek toplam 20 sorudan oluşmaktadır. Soruların 11 tanesinde "evet" seçeneği, 9 tanesinde "hayır" seçeneği 1 puan almaktadır. Puan aralığı 0-20 olup, alınan puanlar düşük olduğunda bireyin umutsuzluk düzeyinin düşük olduğu varsayılmaktadır. Cronbach Alpha katsayısı 0.85'dir. Bu çalışmada Cronbach Alpha katsayısı 0.82 olarak hesaplanmıştır.

*Verilerin Değerlendirilmesi:* Veriler SPSS 23 paket programında kodlanmış ve analiz edilmiştir. Tanımlayıcı bilgilerin analizinde sayı, yüzdelik, ortalama kullanılmıştır. Verilerin normal dağılım testi Skewness ve Kurtosis değerlerine göre değerlendirilmiştir. Karşılaştırmalarda,

yaşam doyumu ve umutsuzluk düzeyi ile ilişkili olduğu varsayılan değişkenlerin değerlendirilmesinde normal dağılım sağlandığı durumlarda bağımsız gruplarda t testi ve ANOVA testi; normal dağılım sağlanmadığı durumlarda ise Man Whitney U ve Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Yaşam doyumu ve umutsuzluk düzeyi arasındaki ilişki korelasyon ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < .05$  olarak belirlenmiştir.

*Araştırmanın etik yönü:* Araştırmanın yapılması için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan ve araştırmanın yapılacağı huzurevlerinden resmi izin, yaşlı bireylerden sözel ve yazılı onam alınmıştır. Araştırma, Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır.

## Bulgular

Tablo 1.'de huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerin bazı sosyo-demografik özellikleri gösterilmiştir. Bu çalışmaya katılan yaşlı bireylerin yaş ortalaması 74.7 olup, %51.3'ü erkek, %77.0'ı boşanmış veya dul, %40.0'i ilköğretim ve ortaokul mezunudur. Yaşlı bireylerin, % 80.8'inin kronik hastalığının olduğu, %30.9'unun 1-3 yıldır huzurevinde kaldığı ve %72.0'inin huzurevinden memnun olduğu ortaya konmuştur. Yaşlı bireylerin geçmişe yönelik keşkeleri ve geleceğe bakış açısı sorulduğunda, %44.9'u geçmişe yönelik keşkelerinin olduğunu, %50.6'sı ise geleceğe yönelik bir umudunun olmadığını belirtmiştir.

Tablo 2.'de yaşlı bireylerin sosyo-demografik ve bazı özelliklerinin yaşam doyumu ve Beck Umutsuzluk ölçeği puanları ile karşılaştırılması gösterilmiştir. Huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerin yaşı ile YDÖ ve BUÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p < .05$ ). Bu farklılığın, 84 yaş ve üzeri yaşlı bireylerin, diğer yaş gruplarındaki yaşlı bireylere göre YDÖ puanının daha düşük, BUÖ puanının daha yüksek olmasından kaynaklandığı belirlenmiştir. Medeni durum ile YDÖ puanı ve BUÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p < .05$ ). Evli

yaşlı bireylerin, bekar ve dul yaşlı bireylere göre YDÖ puanının daha yüksek, BUÖ puanının daha düşük olmasının bu farklılığa neden olduğu bulunmuştur. Yaşlı bireylerin öğrenim düzeyi ile YDÖ ve BUÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p < .05$ ). Bu farklılık lisans ve üstü eğitim düzeyinde olan yaşlı bireylerin okur-yazar, ilk, orta ve lise düzeyinde eğitime sahip olan bireylere göre YDÖ puanının daha yüksek, BUÖ puanının daha düşük olmasından kaynaklandığı belirlenmiştir. Huzurevinde kalma süresi ile YDÖ ve BUÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p < .05$ ). Buna göre yedi yıl ve daha uzun süredir huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerin yaşam doyumunun 1-3 yıl ve 4-6 yıldır huzurevinde kalan yaşlılara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Huzurevinden memnuniyet durumu, geçmişe yönelik keşkeleri ve geleceğe yönelik bakış açısı ile YDÖ ve BUÖ puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p < .05$ ). Kronik hastalığa sahip olma durumu ile ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > .05$ ).

Tablo 3'te YDÖ puanı ile BUÖ puanı arasındaki ilişki verilmiştir. YDÖ toplam puan ortalaması  $11.32 \pm 3.66$ , BUÖ toplam puanı ortalaması  $9.38 \pm 4.51$  bulunmuştur. Buna göre yaşam doyumu ile umutsuzluk arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ( $r = -.685$ ,  $p < .001$ ).

## Tartışma

Huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerin yaşam doyumu ve umutsuzluk düzeylerini belirlemek üzere yapılan bu çalışmada yaşlı bireylerin YDÖ puanı ortalaması  $9.38 \pm 4.51$  bulunmuş ve huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerin yaşam doyumunun düşük olduğu görülmüştür. BUÖ toplam puan ortalaması ise  $11.32 \pm 3.66$  bulunmuş ve yaşlı bireylerin umutsuzluk düzeylerinin orta düzeyde olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlara göre huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerin yaşam doyumunun düşük ve umutsuz oldukları söylenebilmektedir. Bu konuda yapılmış çalışma sonuçları çalışmadan elde edilen bulguyu desteklemektedir.<sup>6,11,17,18</sup>

**Tablo 1.** Huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerin sosyo-demografik ve bazı özelliklerinin dağılımı.

Özellikler	n	%
<b>Yaş</b>		
65-74 yaş	136	51.3
75-84 yaş	75	28.3
84 yaş ve üstü	54	20.4
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	129	48.7
Erkek	136	51.3
<b>Medeni Durumu</b>		
Bekar	45	17.0
Evli	16	6.0
Dul (eşi vefat etmiş)	204	77.0
<b>Öğrenim Düzeyi</b>		
Okur-yazar değil	11	4.2
Okur-yazar	34	12.8
İlköğretim	106	40.0
Lise	74	27.9
Lisans ve lisansüstü	40	15.1
<b>Kronik hastalık durumu</b>		
Var	214	80.8
Yok	51	19.2
<b>Huzurevinde kalma süresi</b>		
1 yıldan az	52	19.6
1-3 yıl	82	30.9
4-6 yıl	55	20.8
7 yıl ve üzeri	76	28.7
<b>Huzurevinden memnuniyet durumu</b>		
Memnun	191	72.0
Memnun değil	74	28.0
<b>Geleceğe yönelik bakış açısı</b>		
Umutlu	131	49.4
Umutsuz	134	50.6
<b>Geçmişe yönelik keşkeleri</b>		
Var	119	44.9
Yok	146	55.1
<b>Toplam</b>	<b>265</b>	<b>100</b>

**Tablo 2.** Yaşlı bireylerin bazı özelliklerine göre YDÖ ve BUO puan dağılımı

Özellikler	Yaşam Doyumu Ölçeği Toplam Puan Ort. ±SS/M(Q1-Q3)	Beck Umutsuzluk Ölçeği Toplam Puan Ort. ±SS/M(Q1-Q3)
<b>Yaş*</b>		
65-74 yaş	11.38±3.98	10.87±3.65
75-84 yaş	10.55±3.85	10.52±3.73
84 yaş ve üstü	7.80±4.47	11.96±3.52
	F: 19.99, p< .01	F: 4.41, p: .01
<b>Cinsiyet**</b>		
Kadın	9.31±4.58	11.73±3.64
Erkek	9.44±4.45	10.93±3.65
	t: -.22, p: .82	t: 1.78, p: .075
<b>Medeni Durumu***</b>		
Bekar	9.0 (9.0-11.0)	12.0 (10.25-14.0)
Evli	12.0 (9.0-15.0)	7.0 (5.25-11.0)
Dul	10.0 (10.0-13.0)	12.0 (9.0-14.0)
	KW 6.14, p: .046	KW:13.31, p: .001
<b>Öğrenim Düzeyi***</b>		
Okur-yazar değil	6.0 (3.0-12.0)	12.0 (10.0-15.0)
Okur-yazar	4.50 (2.0-8.0)	14.0 (12.0-15.0)
İlk ve ortaokul	9.0 (6.0-12.0)	12.0 (9.0-14.0)
Lise	11.0 (7.75-14.0)	11.5 (8.0-13.0)
Lisans ve üstü	12.0 (10.0-14.75)	10.0 (7.25-12.0)
	KW:18.20, p< .01	KW:29.20, p< .01
<b>Kronik hastalığa sahip olma durumu**</b>		
Var	9.13±4.36	11.49±3.64
Yok	10.41±4.99	10.66±3.66
	t: -1.82, p: .07	t: 1.44, p: .14
<b>Huzurevinde kalma süresi*</b>		
1 yıldan az	10.50±3.73	11.38±3.34
1-3 yıl	8.26±4.59	11.90±3.65
4-6 yıl	8.01±4.18	11.72±3.11
7 yıl ve üstü	10.80±4.59	10.39±4.09
	F:7.41, p< .01	F:2.59, p: .05
<b>Huzurevinden memnuniyet durumu**</b>		
Memnun	10,58 4,15	10,68±3,62
Memnun değil	6,21 3,87	13,00± 3,23
	7.78, p< .01	-4.47, p< .01
<b>Geleceğe yönelik bakış açısı**</b>		
Umutlu	11.07±4.37	9.87±3.70
Umutsuz	7.72±4.01	12.73±3.03
	t: 6.50, p< .01	t: -6.86, p< .01
<b>Geçmişe yönelik keşkeleri**</b>		
Var	7.92±4.32	12.39±3.55
Yok	10.56±4.32	10.44±3.52
	t: 4.95, p< .01	t: 4.46, p< .01

\*One way Anova testi

\*\* Bağımsız gruplarda student t testi

\*\*\* Kruskal Wallis Testi

**Tablo 3.** YDÖ toplam puanı ile BUÖ toplam puanı arasındaki ilişki

	Ortalama	Standart sapma	r	p
Yaşam doyumu	9.38	4.51		
Umutsuzluk	11.32	3.66	-.685*	P< .001

Yaşlı bireylerden 84 yaş ve üzeri yaşlı bireylerin, diğer yaş gruplarındaki yaşlı bireylere göre yaşam doyumu düzeyinin daha düşük, umutsuzluk düzeyinin daha yüksek ortaya konmuştur. Karataş ve arkadaşlarının<sup>19</sup> malul ve gazilerle yapmış olduğu çalışmada da yaş arttıkça yaşam doyumunun azaldığı ve umutsuzluk düzeyinin arttığı ortaya konmuştur. Erci ve arkadaşlarının<sup>5</sup> toplumda yaşayan yaşlı bireylerle yapmış olduğu çalışmada ise yaş arttıkça yaşam doyumu ve umudun azaldığı belirtilmiştir. Bu sonuç diğer araştırma sonuçları ile de benzerlik göstermektedir. Yaşlılık döneminde yaşam doyumu ve umut düzeyindeki azalmanın, yaşlanmayla beraber yaşlı bireylerin sosyolojik, biyolojik ve psikolojik gerilemenin yaşandığı, önlenmesi mümkün olmayan bu sürecin olağan bir sonucu olduğu düşünülmektedir.<sup>1</sup>

Yaşam doyumu ve umutsuzluk düzeyi ile yaşlı bireylerin cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu konuda yapılan diğer araştırmalarda da cinsiyet ile yaşlı bireylerin yaşam doyumunu<sup>5,19</sup> ve umutsuzluk<sup>18,20</sup> düzeyinde istatistiksel olarak bir fark bulunmadığı ortaya konmuştur. Bu sonuçlar, araştırmamızın sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Yaşlılık döneminde yaşam doyumu ve umutsuzluk ölçek puanlarında cinsiyetin bir farklılık yaratmadığı söylenebilmektedir. Bunun nedeninin yaşlılık döneminde her iki cinsiyet içinde yaşam doyumu ve umutsuzluğu etkileyen faktörlerin aynı olmasının olabileceği düşünülmektedir.

Yaşlı bireylerin medeni durumuna göre yaşam doyumu ve umutsuzluk ölçek puanlarına bakıldığında evli yaşlı bireylerin yaşam doyumu puanının bekar ve dul yaşlılara göre daha yüksek, umutsuzluk ölçek puanının bekar ve dul yaşlılara göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Araştırma

bulgularına göre evli yaşlı bireylerin bekar ve dul yaşlılara göre yaşam doyumunun ve umut düzeyinin daha yüksek olduğu söylenebilmektedir. Bu konu ile ilgili yapılmış diğer araştırmalarda medeni durum ile yaşam doyumu<sup>7</sup> ve umutsuzluk<sup>17,21</sup> arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Araştırma bulgularına göre lisans ve üstü eğitim düzeyinde olan yaşlı bireylerin okur-yazar, ilk, orta ve lise düzeyinde eğitime sahip olan bireylere göre yaşam doyumu ve umut düzeyi puanları daha yüksek olduğu bulunmuştur. Konuyla ilgili olarak yaşlılıkta eğitim düzeyi ile yaşam doyumu<sup>3,5,7,22,23</sup> ve umutsuzluk<sup>5,20,21</sup> düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen farklı çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu bulguya göre eğitim düzeyi yüksek olan yaşların yaşam doyumu ve umut düzeylerinin daha yüksek olduğu söylenebilmektedir. Eğitim düzeyi yüksek olan yaşlı bireylerin geçmişe yönelik keşkelerinin daha az olması, geleceğe daha umutlu bakması, kendini gerçekleştirme ve üretkenliğin yaşam doyumu ve umutsuzluk düzeyine etkisinin olabileceği söylenebilir ancak bunun içinde ileri araştırmaların yapılmasının gerekli olduğu düşünülmektedir.

Yaşlı bireylerin kurumda kalma süresi yedi yıl ve daha uzun süre olan yaşlı bireylerin yaşam doyumunun 1-3 yıl ve 4-6 yıldır huzurevinde kalan yaşlılara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı şekilde yedi yıl ve daha uzun süredir huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerin umut düzeyinin diğer yaş gruplarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Araştırma bulgularına göre huzurevinde kalma süresi daha uzun olan yaşlı bireylerin yaşam doyumunun ve umut düzeyinin daha yüksek olduğu söylenebilmektedir. Bu durumunun nedeninin kurumda uzun süre kalan yaşlı bireylerin kurum bakımını benimsemeleri,

kuruma alışmaları ve kurumda daha uzun süre geçirmelerinin etkili olabileceği düşünülmektedir.

Huzurevinden memnun olmayan yaşlı bireylerin memnun olan yaşlılara göre yaşam doyumu ve umut düzeyinin daha düşük bulunmuştur. Buna göre huzurevinde yaşamaktan memnuniyet düzeyi arttıkça yaşlı bireylerin yaşam doyumunun ve umut düzeyinin arttığı söylenebilmektedir. Bu konuda yapılmış önceki araştırmaların da bu sonucu desteklediği görülmektedir.<sup>11,18</sup>

Yaşlılara geleceğe yönelik bir plan olup olmadığı, geleceği nasıl değerlendirildiği sorulmuş ve yaşlı bireylerin geleceğe bakış açısı ile yaşam doyumu ve umutsuzluk düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ortaya konmuştur. Geleceğe yönelik umutsuz olan yaşlı bireylerin yaşam doyumu ve umutsuzluk düzeyi umutlu olan göre daha düşük bulunmuştur. Bu bulguya göre yaşlı bireylerin geleceğe umutsuz bakış açılarının onların yaşam doyumu ve umutsuzluk düzeyinin olumsuz etkilediği söylenebilmektedir. Yıldırım ve Altay'ın yapmış olduğu çalışmada da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da geleceğe yönelik olumsuz beklentileri olan yaşlı bireylerin yaşam doyumu düşük bulunmuştur.<sup>24</sup> Bunun nedeni olarak yaşlı bireylerin artık yaşamlarının sonuna geldiklerini, geleceğe yönelik bir planlarının olmayacağını ve ölümü düşünmelerinin etkili olabileceği düşünülmektedir.

Yaşlı bireylerin geçmişe yönelik keşkeleri ile yaşam doyumu ve umutsuzluk düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldığında geçmişte aldığı kararlardan, yaptıklarından pişman olan yaşlı bireylerin, geçmişine yönelik keşkeleri olmayan yaşlılara göre yaşam doyumu ve umut düzeyinin daha düşük olduğu ortaya konmuştur. Yaşlı bireylerin yaşlanınca geçmişe yönelik değerlendirme yapmaya daha çok zamanları olmaktadır ve yaşlı geçmişe yönelik bir değerlendirme yaptığında eğer geçmişte yapmak isteyip yapamadığı ya da yanlış kararlar aldığı durumlara yönelik keşkeleri varsa yaşlı yaşamından doyum alamamakta ve umutsuzluğa kapılmaktadır. Dolayısıyla bu durum yaşlının yaşam doyumu düzeyini

ve umutsuzluk düzeyini olumsuz etkilemektedir.

Yaşam doyumu ile umutsuzluk düzeyi arasında negatif yönde ve orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Buna göre yaşam doyumu ölçek puanı düşük olan yaşlı bireylerin umutsuzluk ölçek puanı yüksek, yaşam doyumu ölçek puanı yüksek olan yaşlı bireylerin umutsuzluk ölçek puanının düşük olduğu söylenebilmektedir. Diğer bir deyişle, yaşam doyumu yüksek olan yaşlı bireylerin geleceğe yönelik daha umutlu, yaşam doyumu düşük olan bireyler geleceğe yönelik umutsuz olabileceği söylenebilmektedir.

## Sonuç

Huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerin yaşam doyumlarının düşük ve umutsuzluk düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Yaş, medeni durum, öğrenim düzeyi, huzurevinde kalma süresi, huzurevinden memnuniyet durumu, geçmişe yönelik keşkeler, geleceğe bakış açısı ile yaşam doyumu ve umutsuzluk ölçek puanları arasında fark bulunmuştur. Huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerin bu ölçeklerle yaşam doyumu ve umutsuzluk düzeyinin değerlendirilmesi ve elde edilen sonuçlar doğrultusunda birey ya da gruplara yönelik sosyal aktivite ya da sosyal desteğin artırılmasına yönelik girişimlerin planlanmasında ve uygulamasında yaşlı sağlığı hemşirelerine büyük sorumluluk düşmektedir. Ayrıca, huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerin yaşam doyumunu arttırmaya ve umutsuzluğunu azaltmaya yönelik girişimlerin denendiği deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Yazar katkıları:** Tüm yazarlar araştırmanın planlama, uygulama, çözümlenme ve yazım aşamalarında görev almıştır.

**Çıkar çatışması:** Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Mali destek:** Bu çalışma için herhangi bir mali destek alınmamıştır.



## Kaynaklar

1. World Health Organization. World Report on Ageing and Health (World Health Organization). 2015.
2. Erikson EH, Erikson JM, Kivnick HQ. Vital involvement in old age. New York, NY: Norton; 1994.
3. Boylu AA, Günay G. Yaşlı Bireylerde Algılanan Sosyal Desteğin Yaşam Doyumu Üzerine Etkisi. İtobiad 2018;7(2):1351-63.
4. Kapıkıran Ş. Yaşlılarda yalnızlık ile yaşam doyumu arasındaki ilişki: Sosyal desteğin aracılık rolünün sınanması. YSAD 2016;9(1):13-25.
5. Erci B, Yılmaz D, Budak F. Yaşlı Bireylerde Özbakım Gücü ve Yaşam Doyumunun Umut Düzeylerine Etkisi. Psikiyatri Hemşireliği Dergisi 2017;8(2):72-6.
6. Sarin K, Punyaapriya P, Sethi S, Nagar I. Depression and hopelessness in institutionalized elderly: A societal concern. Open Journal of Depression 2016;5(03):21.
7. Elkin N. Bir aile sağlığı merkezine başvuran yaşlı bireylerde depresyon sıklığı ve yaşam doyumunun değerlendirilmesi. Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2016;9(1):9-21.
8. Taghiabadi M, Kavosi A, Mirhafez SR, Keshvari M, Mehrabi T. The association between death anxiety with spiritual experiences and life satisfaction in elderly people. Electronic Physician 2017;9(3):3980.
9. Ardahan M. Yaşlılık ve huzurevi. Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi 2010;20(20):25-32.
10. Türkiye'de Yaşlı bireylerin Durumu Ve Yaşlanma Ulusal Eylem Planı [Internet]. 2007 [cited 7.11.2019]. Available from: <https://sgb.saglik.gov.tr/Dkmanlar/T%C3%BCrkiye%27de%20Ya%C5%9Fl%C4%B1lar%C4%B1n%20Durumu%20ve%20Ya%C5%9Flanma%20Ulusal%20Eylem%20Plan%C4%B1.pdf>.
11. Aydın İ, İşleyen S. Huzurevinde Kalan Yaşlı bireylerin Geleceğe Yönelik Beklentilerinin Umutsuzluk Düzeylerine Etkisi. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi 2004;7(3).
12. Genç F, Küçük E, Osman O. Huzurevinde ve Evde Yaşayan Yaşlıların Sosyal Destek Algılarının Karşılaştırılması. Cumhuriyet Hemşirelik Dergisi 4(2):47-53.
13. Altay B, Çavuşoğlu F, Çal A. The factors affecting the perception of elderly patients towards health, quality of life and health-related quality of life. TAF Preventive Medicine Bulletin 2016;15(3):181-9.
14. Neugarten BL, Havighurst RJ, Tobin SS. The measurement of life satisfaction. Journal of Gerontology 1961.
15. Karataş S. Yaşlılarda Yaşam Doyumunu Etkileyen Etmenler, Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü: Yüksek Lisans Tezi, Ankara; 1988.
16. Seber G, Dilbaz N, Kaptanoğlu C, Tekin D. UMUTSUZLUKÖLÇEĞİ: GEÇERLİLİK VEGÜVENİRLİĞİ. Kriz Dergisi 1993;1(3).
17. Şahin E, Topkaya N, Gençoğlu C, Ersanlı E. Prevalence and Correlates of Hopelessness among Turkish Elderly People Living with Family or in Nursing Homes. Societies 2018;8(2):39.
18. Gümüş AB, Özgür G, Yıldırım S. Huzurevinde Yaşayan Yaşlı bireylerin Umutsuzluk Düzeyleri Ve Etki Eden Faktörler. EGE HFD 2007;23(2):105-16.
19. Karataş K, Aslan H, Başçılar M. Hopelessness and Satisfaction with Life Among Disabled Veterans. Toplum ve Sosyal Hizmet. 2019;30(1):1-18.
20. Özben Ş. Yaşlılarda Umutsuzluk. Dokuz Eylül Üniversitesi Buca Eğitim Fakültesi Dergisi 2008(23).
21. Tülüktaş N, Karagün E, Kavi O. Serbest Zaman Aktivitelerine Katılım Durumlarına Göre Emekli Bireylerin Umutsuzluk Düzeylerinin İncelenmesi. IBAD 2019(5):587-97.
22. Kankaya H, Karadakovan A. Yaşlı Bireylerde Günlük Yaşam Aktivite Düzeylerinin Yaşam Kalitesi ve Yaşam Doyumuna Etkisi. GÜSBİD 2017;6(4):21-9.
23. Altay B, Avcı İA. Huzurevinde yaşayan yaşlılarda özbakım gücü ve yaşam

doyumu arasındaki ilişki. Dicle Med J  
2009;36(4):275-82.

24. Yıldırım TA, Altay B. Huzurevinde Yaşayan Yaşlı bireylerin Geleceğe Yönelik Beklentilerinin Özbakım Gücü ve Yaşam Doyumuna Etkisi. GÜSBD 5(2):16-24.

## Araştırma Makalesi

Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2020;13(2):177-188

doi:10.26559/mersinsbd.691939

### Google arama hacmi verileri ile Türkiye’de hastalık farkındalık günlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi

Gamze Bayın Donar

Hacettepe Üniversitesi, İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Ankara

#### Öz

**Amaç:** Bu çalışma kapsamında, Türkiye’de toplumun belirli hastalık ve sağlıkla ilgili farkındalık tarihlerinde, o hastalıklarla ilgili olarak internette bilgi arama davranışlarında farklılık olup olmadığını tespit etmek amaçlanmıştır. **Yöntem:** Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Birleşmiş Milletler (BM) gibi uluslararası kuruluşlar tarafından desteklenen uluslararası farkındalık günlerine/aylarına sahip 20 farklı hastalık seçilmiş ve bu hastalıklara ilişkin Google tarafından geliştirilen Google Trends verileri ile 2008 ve 2018 yılları arasındaki Türkiye’nin çevrimiçi arama hacmi verileri kullanılarak retrospektif bir araştırma gerçekleştirilmiştir. **Bulgular:** Çevrimiçi arama hacimlerinin yıllara göre değişimlerine bakıldığında, “otizm” kelimesinin son 10 yılda %372 artış ile en yüksek artış hızına sahip olan hastalık kavramı olduğu saptanmıştır. Araştırma kapsamında seçilen sağlık ve hastalık ile ilgili kavramların Google arama hacimlerinin aylara göre fark analizi sonuçları değerlendirildiğinde, 20 kavramdan dokuzunda istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu sonucuna ulaşılmıştır. AIDS, kanser, otizm, diyabet, meme kanseri, down sendromu, obezite, akciğer kanseri ve KOAH; araştırma kapsamında anlamlı bulunan kavramlardır. Bu hastalıkların Google arama hacimleri farkındalık günlerinin olduğu aylarda diğer aylara göre artış göstermiştir. **Sonuç:** Bu bulgular, farkındalık etkinliklerinin çevrimiçi arama sonuçlarını ve dolayısıyla da halkın farkındalığını etkileyebileceğini göstermiştir. Dolayısıyla hastalık veya sağlık farkındalık etkinliklerinin artırılarak halkın bilinçlendirilmesi ve dolayısıyla olumlu sağlık davranışlarının artırılması önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Dijital epidemiyoloji, halk sağlığı, hastalık farkındalığı, çevrimiçi arama hacmi

---

Yazının geliş tarihi:20.02.2020

Yazının kabul tarihi:16.06.2020

**Sorumlu Yazar:** Arş.Gör.Dr. Gamze Bayın Donar, Hacettepe Üniversitesi, İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Ankara

**E-Posta:** [gamzebayin@gmail.com](mailto:gamzebayin@gmail.com), Tel: 03122976356

## **Evaluation of the effectiveness of disease awareness days in Turkey with Google search volume data**

### **Abstract**

**Aim:** In this study, in certain disease and health awareness days, it is aimed to determine whether there is a difference in the society's information seeking behaviors related to those diseases in Turkey. **Method:** 20 different diseases have been selected with international awareness days / months supported by international organizations such as the World Health Organization (WHO) and the United Nations (UN) and conducted a retrospective study using data from Google Trends online in Turkey between 2008 and 2018 related to the disease developed by Google search volume data. **Results:** When we look at the changes of online search volumes over the years, it has been determined that the word "autism" is the concept of the disease that has the highest increase rate with 372% increase in the last 10 years. When the difference of Google search volumes of concepts by months is evaluated, it was concluded that 9 out of 20 concepts had a statistically significant difference. AIDS, cancer, autism, diabetes, breast cancer, down syndrome, obesity, lung cancer and COPD; were the concepts that are found meaningful in the research. The Google search volumes of these diseases have increased in the months of awareness days compared to other months. **Conclusions:** These results showed that awareness activities can affect online search results and thus public awareness. Therefore, it is recommended to raise the awareness of the illness or health awareness and to raise the awareness of the public and thus to increase the positive health behaviors.

**Keywords:** Digital epidemiology, public health, disease awareness, online search volume

### **Giriş**

Halk sağlığı, farklı sağlık sorunları ile ilgili halkın bilinci ve farkındalığı ile yakından ilişkilidir. Çeşitli hastalık ve sağlık problemleriyle ilgili toplumun bilgisi arttıkça, insanların önlem alması ve gerektiğinde erken sağlık hizmeti araması daha olasıdır.<sup>1</sup> Sağlık bilinci etkinlikleri düzenlemenin amacı, sağlık olayları ve hastalıklara dikkat çekmek ve halkı hastalıklar hakkında eğitmektir.<sup>2</sup> Neuner-Jehle ve ark.<sup>3</sup> yaptıkları çalışmalarında, iyi yapılandırılmış bir danışma programının hastanın olumlu sağlık davranışlarını arttırabileceğini bulmuşlardır. Wang ve ark.<sup>4</sup> sağlık eğitimi ile farklı ülkelerde hastalıklara karşı davranışlar arasındaki ilişkiyi incelemiş ve sağlık eğitimi alan nüfusun hastalıklara karşı önemli ölçüde önleyici davranışlara sahip olduğu sonucuna ulaşmıştır. King ve ark.<sup>5</sup> çalışmasında, farkındalık programlarına katılan kronik hastalıklara sahip çocuklarda hastalık insidansının azaldığını bulmuştur.

Halkın çeşitli hastalıklarla ve sağlık konularıyla ilgili farkındalığını arttırmak için

farklı uygulamalar ve politikalar kullanılmıştır. Yaygın hastalıkların farkındalığını arttırmak için çeşitli kitle iletişim kampanyaları oluşturulmuştur.<sup>6</sup> Hastalık farkındalığı konusundaki bu kampanyalar dünya çapında milyonlarca insana ulaşmaktadır. Amaç, kronik hastalığı olan kişilerin yaşamlarını iyileştirmek, sağlıklı bir yaşam tarzını teşvik etmek veya bir hastalığın gelişme riskini azaltmaktır. Ayrıca Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hastalık bilincini arttırmak için farklı programlar geliştirmiştir. Bu girişimlerden biri, farklı hastalıklar için dünya çapında farkındalık günlerinin veya aylarının tanımlanması ve tanıtılmasıdır.<sup>7</sup> Ulusal veya uluslararası düzeyde tıbbi araştırmaları veya önemli etik nedenleri anmak için bir bilinçlendirme tarihi kullanılmaktadır. Jacobsen ve Jacobsen<sup>8</sup>, meme kanseri nedeniyle, meme kanseri farkındalık ayı boyunca yayınlanan makalelerin sayısını ve erken hastalık tespitinin sayısını analiz etmiş ve olayın halkın dikkatini çektiği sonucuna varmıştır. Ayers ve Althouse<sup>9</sup>, Amerika'da "The Great American Smokeout" olarak adlandırılan 18 Nisan sigarayı bırakma farkındalık gününün

etkililiğini, yayınlanan haberler, Twitter ve Wikipedia gibi internet sitesi ziyaretlerinden oluşan veri setlerini kullanarak araştırmıştır. Bu çalışmalar, kantitatif olarak başarılı bir farkındalık etkinliğinin aslında halkı eğittiğini ve erken teşhisi teşvik ettiğini göstermiştir. Ayrıca, son zamanlarda hastalık bilincini arttırmak için Facebook ve Twitter gibi platformlar aracılığı ile sosyal medya kampanyaları oluşturulmuştur. Bu sosyal medya kampanyalarının etkili ve maliyet olarak etkin olduğu bilinmektedir.<sup>9</sup>

Günümüzde, halkın sağlığa ilişkin bilincini ve farkındalıklarını tespit etmede, internet hem toplum hem de sağlık çalışanları için giderek daha anlamlı bir sağlık kaynağı haline gelmiştir. Dolayısıyla internet kaynaklı bilgiler, epidemiyolojiyi tahmin etmek ve toplumun sağlık davranışları hakkında veri toplamak için bir araç olarak kabul edilmiştir.<sup>10</sup> İnternet kaynaklı bilgilerin halk sağlığı araştırmaları için bir araç olarak kullanıldığı bu yeni epidemiyolojik alan, "dijital epidemiyoloji" ya da "e-epidemiyoloji" olarak adlandırılmakta ve son yıllarda sıklıkla kullanılmaktadır.<sup>11,12</sup> Araştırmacılar, halk sağlığı ile ilgili tahminlerde bulunmak için internet istatistiklerini kullanmaktadırlar. Örneğin, Ginsberg ve ark.<sup>13</sup>, Doornik<sup>14</sup> ve Carneiro ve Mylonakis<sup>15</sup>, Google Trends verilerini, gerçek hastalık insidansları ile karşılaştırarak, grip salgınını geleneksel hastalık kontrol ve önleme merkezlerinden bir iki hafta önce tahmin edilebileceğini ispatlamıştır. Google arama sıklığı, hastalık salgını öncesinde ve sırasında çarpıcı şekilde artmıştır. Benzer şekilde, Cook ve ark.<sup>16</sup>, H1N1 vakalarının görülme sıklığı ile Google arama sıklığı verilerini karşılaştırmıştır. Bakker ve ark.<sup>17</sup> ise, Google Trends verilerinin toplumların bulaşıcı hastalık sürveyansını doğru bir şekilde yansıttığını tespit etmiştir.

Epidemiyolojik çalışmalarda geleneksel veri toplama yöntemleri lojistik, zaman, insan ve malzeme kaynakları açısından ağır kaynaklara ihtiyaç duymaktadır, bu nedenle veri toplamak için alternatif stratejiler aramaya öncülük etmektedir.<sup>11</sup> İnternet tabanlı verilerle etkileşime girmeyi sağlayan İnternet sorgu platformları, özellikle salgınları tespit etmek

ve müdahale stratejilerini uygulamak amacıyla potansiyel olarak yararlı ve erişilebilir kaynaklar olarak kabul edilmiştir.<sup>16</sup> Google, son on yılda çevrimiçi arama pazarına öncülük etmekte ve dünya çapında milyonlarca insan her gün sağlık konularını aramak için kullanmaktadır. Artan arama sıklığı, hastalıkların varlığının ve web kullanıcılarının arama davranışları üzerindeki medyanın etkisinin belirlenmesinde faydalı olabilmektedir.<sup>15-17</sup>

Bir Google Inc. portalı olan Google Trends, belirtilen anahtar kelimelere göre veri üretir. Google'ın dünya genelindeki arama sayısına göre arama sorgusunun sıklığını bildiren bir web hizmetidir ve dünyanın önemli bölgelerini kapsayan çok geniş bir mekansal alana sahip bir bilgi toplama aracıdır.<sup>18</sup> Google Trends verileri, ekonomi<sup>19</sup>, sosyoloji<sup>20</sup>, eğitim<sup>21</sup>, teknoloji<sup>22</sup> ve politika<sup>23</sup> gibi çeşitli alanlarda çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır. Ayrıca, Google Trends verileri, halk sağlığı alanında, örneğin mevsimsel ve pandemik grip salgınlarını tespit etmek için veya dünyadaki sağlık olaylarına ilgi seviyesini araştırmak için yaygın bir şekilde kullanılmıştır.<sup>24</sup>

Bu çalışma, dünyadaki farkındalık tarihlerinin toplumdaki hastalık bilincini geliştirmedeki etkinliğini değerlendirmektedir. Bu kapsamda, insanların hastalık ve sağlıkla ilgili farkındalık tarihlerinde, farklı hastalıklarla ilgili olarak bilgi arama davranışlarını araştırmak için Google Trends verileri kullanılmıştır. Çalışmanın amacı, sağlık ile ilgili farkındalık olaylarının daha yüksek Google arama sıklığı ile sonuçlanıp sonuçlanmadığını tespit etmektir. Çalışma bulgularının kamuoyu bilincinin belirlenmesi için kanıt olabileceği ve halk sağlığı birimleri, sağlık yöneticileri ve sağlık politikacıları gibi çeşitli taraflara fayda sağlayabileceği düşünülmektedir.

## **Yöntem**

Bu çalışmanın amacı, hastalıklar ve sağlıkla ilgili farkındalık etkinliklerinin toplumdaki sağlık bilincini geliştirmedeki etkisini değerlendirmektir. Bu amaçla, Google tarafından geliştirilen, bir zaman

aralığında farklı anahtar kelimelerin aranma sıklığını hesaplayan ücretsiz, kamuya açık ve çevrimiçi bilgileri içeren Google Trends verileri kullanılmıştır.<sup>18</sup> Google Trends, belirli bir terimin çevrimiçi arama sayısını, 0 ile 100 arasında bir değere sahip göreceli bir arama hacmi olarak sunmaktadır. Bir terim için göreceli arama hacminin "100" olması, o terimin belirli bir zaman diliminde (haftalar, aylar veya yıllar) en çok arandığını göstermektedir. Diğer zaman dilimleri ise orantılı olarak daha düşük bir sayıyla gösterilmektedir. Arama hacminin "0" olması, o terim için hiç arama yapılmadığını göstermektedir.

Bu çalışma, 2008 ve 2018 yılları arasındaki Türkiye'nin Google Trends

çevrimiçi arama hacmi verilerini kullanan retrospektif bir araştırmadır. Bu kapsamda, Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), kanser, tüberküloz, otizm, sıtma, hepatit, diyabet, meme kanseri, down sendromu, obezite, menopoz, parkinson, astım, hipertansiyon, Alzheimer, akciğer kanseri, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), kalp hastalıkları, inme ve Multipl Skleroz (MS) olmak üzere, DSÖ ve Birleşmiş Milletler (BM) gibi uluslararası kuruluşlar tarafından desteklenen uluslararası farkındalık günlerine/ aylarına sahip 20 farklı hastalık veya sağlık olayı seçilmiştir. Tablo 1, bu farkındalık etkinliklerine ilişkin bilgileri özetlemektedir.

**Tablo 1.** Sağlık ve hastalık ile ilgili farkındalık günleri/ayları ve destek kuruluşları

Konu	Farkındalık Etkinliği	Tarih	Destekleyen Kuruluş(lar)	
1	AIDS	Dünya AIDS Günü	1 Aralık	Birleşmiş Milletler
2	Kanser	Dünya Kanser Günü	4 Şubat	Birleşmiş Milletler Uluslararası Kanser Kontrol Birliği
		Ulusal Kanser Haftası	1-7 Nisan	Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu
3	Tüberküloz	Dünya Tüberküloz Günü	24 Mart	Birleşmiş Milletler DSÖ
4	Otizm	Dünya Otizm Farkındalığı Günü	2 Nisan	Birleşmiş Milletler
5	Sıtma	Dünya Sıtma Günü	25 Nisan	Birleşmiş Milletler DSÖ
6	Hepatit	Dünya Hepatit Günü	28 Temmuz	Birleşmiş Milletler DSÖ
7	Diyabet	Dünya Diyabet Günü	14 Kasım	Birleşmiş Milletler
8	Meme Kanseri	Meme Kanseri Bilinçlendirme Ayı	Ekim	DSÖ
9	Down Sendromu	Dünya Down Sendromu Farkındalık Günü	21 Mart	Birleşmiş Milletler
10	Obezite	Dünya Obezite Günü	11 Ekim	DSÖ
11	Menopoz	Dünya Menopoz Günü	18 Ekim	Uluslararası Menopoz Topluluğu DSÖ
12	Parkinson	Dünya Parkinson Hastalığı Günü	11 Nisan	DSÖ
13	Astım	Dünya Astım Günü	Mayıs	DSÖ
14	Hipertansiyon	Dünya Hipertansiyon Günü	17 Mayıs	Dünya Hipertansiyon Birliği
15	Alzheimer	Dünya Alzheimer Günü	21 Eylül	Birleşmiş Milletler
16	Akciğer Kanseri	Dünya Akciğer Kanseri Farkındalık Günü	17 Kasım	DSÖ
17	KOAH	Dünya KOAH Günü	Kasım	Küresel Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Girişimi (GOLD)
18	Kalp Hastalıkları	Dünya Kalp Günü	29 Eylül	Dünya Kalp Federasyonu
19	İnme	Dünya İnme Günü	29 Ekim	Dünya İnme Örgütü
20	Multipl Skleroz (MS)	Dünya Multipl Skleroz (MS) Günü	31 Mayıs	Multipl Skleroz (MS) Federasyonu Dünya Sağlık Örgütü

Araştırma kapsamında, öncelikle bu hastalık ve sağlık kavramlarının yıllara göre arama hacimlerindeki değişikliklere grafiksel ve sayısal yer verilmiştir. Sonrasında, her bir hastalık ve sağlık olayının aylık Google arama hacmi ortalamaları belirlenerek, farkındalık etkinliklerinin olduğu aylarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığı ANOVA testi ile değerlendirilmeye çalışılmıştır. Böylelikle, hem toplumun sağlık olaylarına ilişkin bilinç düzeyi ortaya konulmuş hem de farkındalık etkinliklerinin etkililiği değerlendirilmiştir.

## **Bulgular**

2008-2018 yılları arasında hastalık ve sağlıkla ilgili kavramların yıllara göre Google arama hacimlerindeki değişim Tablo 2'de yer almaktadır.

Sağlık ve hastalık ile ilgili kavramların yıllara göre dağılımları incelendiğinde, ortalama olarak arama hacmi en yüksek olan terimlerin sırasıyla; menopoz, akciğer kanseri ve kanser kelimeleri olduğu görülmektedir. Parkinson ve MS ise, arama hacmi düşük olan kelimelerdir.

Çevrimiçi arama hacimlerinin yıllara göre değişimlerine bakıldığında, "otizm" kelimesi, en yüksek artış hızına sahip kelime olarak bulunmuştur. 2008 yılında arama hacmi 9.58 olan "otizm" kelimesi, %372.12 artarak 2018 yılında 45.25 olmuştur. KOAH, Alzheimer ve menopoz kelimeleri, en yüksek artış hızına sahip olan diğer kelimelerdir. Hepatit, MS, meme kanseri ve AIDS kelimelerinin arama hacminin yıllar içinde değişiminin daha sabit olduğu ve 2008-2018 yılları arasındaki artış hızının ise azalma gösterdiği görülmektedir.

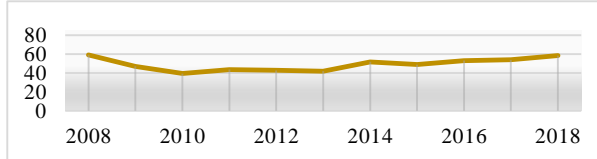
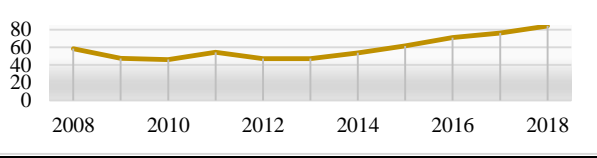
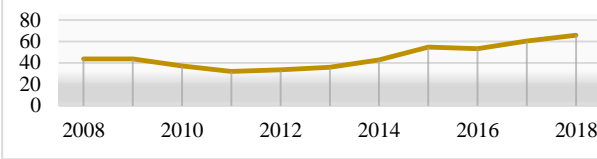
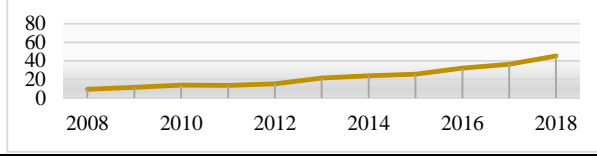
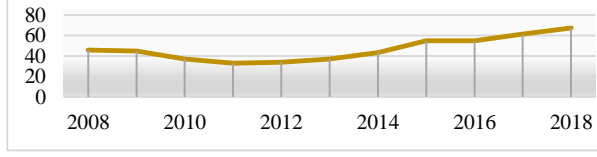
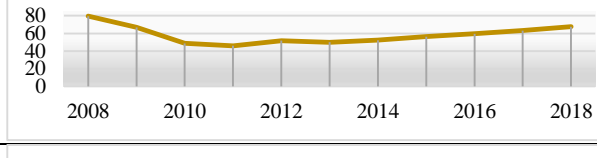
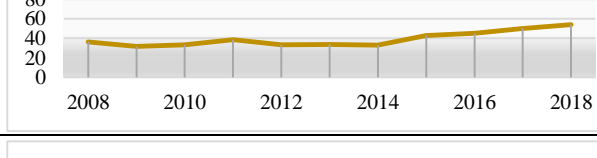
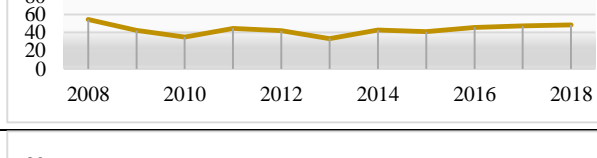
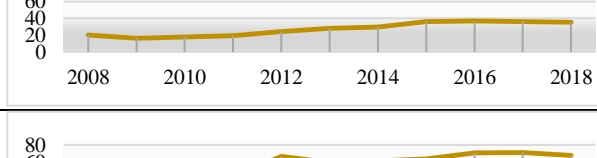

Tablo 3, aylara göre sağlık ve hastalık ile ilgili kavramların Google göreliliği arama hacmi ortalamalarını göstermektedir. Aylara göre arama hacmi ortalamalarında farklılık olup olmadığı ANOVA testi ile analiz edilmiştir.

Tablo 3 incelendiğinde, 20 hastalık veya sağlık kavramından dokuzunun aylara

göre Google arama hacminde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmektedir. AIDS, kanser, otizm, diyabet, meme kanseri, down sendromu, obezite, akciğer kanseri ve KOAH anlamlı olarak bulunan kelimelerdir. Aylara göre arama hacmi anlamlı bulunan bu kavramlara ilişkin ayrıntılı bilgi aşağıda yer almaktadır:

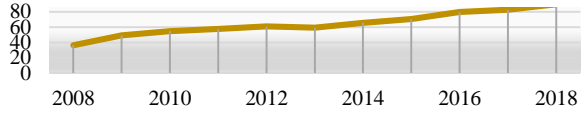
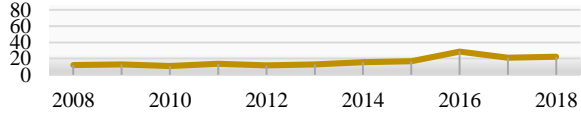
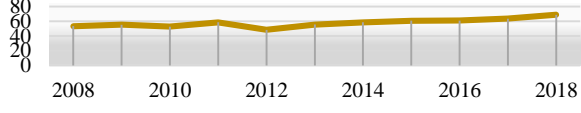
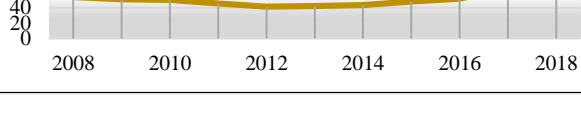


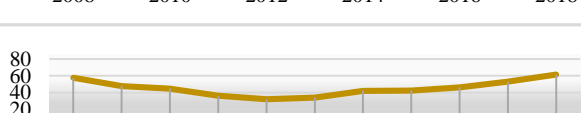
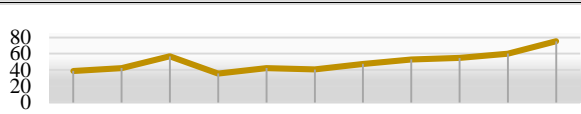
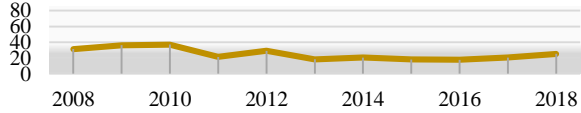

- "AIDS" kelimesinin Aralık ayında diğer aylara göre daha fazla arandığı ve Post Hoc testi ile bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Aralık ayında AIDS kelimesinin çevrimiçi arama hacmi  $67.45 \pm 14.26$  olarak bulunmuştur ve bu rakam diğer ayların ortalamasından %41 daha yüksektir.
- "Kanser" kelimesinin Nisan ayında diğer aylara göre daha fazla arandığı ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Nisan ayında "kanseri" kelimesinin çevrimiçi arama hacmi  $71.82 \pm 10.35$  olarak bulunmuştur ve bu rakam diğer ayların ortalamasından %24 daha yüksektir.
- "Otizm" kelimesinin Nisan ayında diğer aylara göre daha fazla arandığı ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Nisan ayında "otizm" kelimesinin çevrimiçi arama hacmi  $41.09 \pm 27.13$  olarak bulunmuştur ve bu rakam diğer ayların ortalamasından %96 daha yüksektir.
- "Diyabet" kelimesinin Kasım ayında diğer aylara göre daha fazla arandığı ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. Kasım ayında "diyabet" kelimesinin çevrimiçi arama hacmi  $65.36 \pm 23.41$  olarak bulunmuştur ve bu rakam diğer ayların ortalamasından %77 daha yüksektir.
- "Meme Kanseri" kelimesinin Ekim ayında diğer aylara göre daha fazla arandığı ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Ekim ayında "meme kanseri" kelimesinin çevrimiçi arama hacmi  $37.36 \pm 16.36$  olarak bulunmuştur ve bu rakam diğer ayların ortalamasından %63 daha yüksektir.

**Tablo 2.** Sağlık ve hastalık ile ilgili kavramların yıllara göre Google arama hacimleri (GAH)(2008-2018)

Arama Terimleri		2008 yılı GAH	2018 yılı GAH	2008-2018 Değişim (%)	2008-2018 yılları arasındaki GAH değişimi
1	<b>AIDS</b>	59.33	58.58	-1.26	
2	<b>Kanser</b>	58.58	84.25	43.81	
3	<b>Tüberküloz</b>	43.67	65.92	50.95	
4	<b>Otizm</b>	9.58	45.25	372.17	
5	<b>Sıtma</b>	45.67	67.17	47.08	
6	<b>Hepatit</b>	79.50	67.58	-14.99	
7	<b>Diyabet</b>	36.25	53.75	48.28	
8	<b>Meme Kanseri</b>	54.33	48.58	-10.58	
9	<b>Down Sendromu</b>	20.25	35.25	74.07	
10	<b>Obezite</b>	44.58	67.67	51.78	



**Tablo 2.** Sağlık ve hastalık ile ilgili kavramların yıllara göre Google arama hacimleri (GAH)(2008-2018)- (Devamı)

Arama Terimleri		2008 yılı GAH	2018 yılı GAH	2008-2018 Değişim (%)	2008-2018 yılları arasındaki GAH değişimi
11	<b>Menopoz</b>	36.42	89.83	146.68	
12	<b>Parkinson</b>	12.00	16.21	35.10	
13	<b>Astım</b>	53.50	69.00	28.97	
14	<b>Hipertansiyon</b>	54.08	72.92	34.82	
15	<b>Alzheimer</b>	20.42	65.58	221.22	
16	<b>Akciğer Kanseri</b>	54.17	75.17	38.77	
17	<b>KOAH</b>	19.08	76.92	303.06	
18	<b>Kalp Hastalığı</b>	57.50	61.42	6.81	
19	<b>İnme</b>	38.67	75.17	94.40	
20	<b>Multipl Skleroz (MS)</b>	31.33	25.33	-19.15	

- Down Sendromu” kelimesinin Mart ve Ekim aylarında diğer aylara göre daha fazla arandığı ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Mart ayında “down sendromu” kelimesinin çevrimiçi arama hacmi 51.55±34.60; ekim ayında ise, 36.64±5.85 olarak bulunmuştur. Mart ayının arama hacmi diğer ayların ortalamasından iki kat; ekim ayının ortalaması ise 1.3 kat daha fazla bulunmuştur.
- “Obezite” kelimesinin Kasım ve Aralık aylarında diğer aylara göre daha fazla arandığı ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. “Obezite” kelimesinin çevrimiçi arama hacmi Aralık ayında 75.36±23.56; Kasım ayında ise, 68.27±22.35 olarak bulunmuştur. Aralık ayının arama hacmi diğer ayların ortalamasından 1.38 kat;
- ekim ayının ortalaması ise 1.24 kat daha fazla bulunmuştur.
- “Akciğer Kanseri” kelimesinin Google arama hacmi Şubat, Mart, Nisan ve Ekim aylarında daha yüksek olup, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. “Akciğer Kanseri” kelimesinin çevrimiçi arama hacmi Şubat ayında 68.91±10.03; Mart ayında 69.00±10.40; Nisan ayında 70.55±6.19 ve Ekim ayında 67.91±16.85 olarak bulunmuştur.
- “KOA” kelimesinin Kasım ayında diğer aylara göre daha fazla arandığı ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Kasım ayında “KOA” kelimesinin çevrimiçi arama hacmi 61.82±23.49 olarak bulunmuştur ve bu rakam diğer ayların ortalamasından 1.42 kat daha yüksektir.

**Tablo 3.** Sağlık ve hastalık ile ilgili kavramların Google arama hacimlerinin aylara göre fark analizi

Arama terimleri	F	P	Fark
1 AIDS	4.418	0.000	Aralık
2 Kanser	2.860	0.002	Nisan
3 Otizm	2.706	0.004	Nisan
4 Diyabet	9.826	0.000	Kasım
5 Meme Kanseri	7.462	0.000	Ekim
6 Down Sendromu	5.722	0.000	Mart, Ekim
7 Obezite	4.835	0.000	Kasım, Aralık
8 Akciğer Kanseri	4.597	0.000	Şubat, Mart, Nisan, Ekim
9 KOAH	2.414	0.010	Kasım
10 Tüberküloz	1.659	0.091	-
11 Sıtma	1.733	0.074	-
12 Hepatit	1.225	0.278	-
13 Menopoz	0.462	0.923	-
14 Parkinson	0.864	0.577	-
15 Astım	2.020	0.052	-
16 Hipertansiyon	0.725	0.712	-
17 Alzheimer	0.707	0.730	-
18 Kalp Hastalıkları	1.170	0.315	-
19 İnme	0.847	0.594	-
20 Multipl Skleroz (MS)	1.985	0.056	-

Tüberküloz, sıtma, hepatit, menopoz, Parkinson, astım, hipertansiyon, Alzheimer,

kalp hastalıkları, inme ve MS sağlık terimlerine ilişkin arama hacimlerinde

aylara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

## **Tartışma**

Bu çalışma kapsamında, Türkiye’de toplumun belirli hastalık ve sağlıkla ilgili farkındalık tarihlerinde, o hastalıklarla ilgili olarak internetten bilgi arama davranışlarında farklılık olup olmadığını tespit etmek amaçlanmıştır. Bu amaçla, Google tarafından geliştirilen Google Trends verileri ile 2008 ve 2018 yılları arasındaki Türkiye’nin çevrimiçi arama hacmi verileri kullanarak retrospektif bir araştırma gerçekleştirilmiştir. Araştırma bulgularının dünyadaki farkındalık tarihlerinin toplumdaki hastalık bilincini geliştirmedeki etkinliğini ortaya koyacağı düşünülmektedir.

Çevrimiçi arama hacimlerinin yıllara göre değişimlerine bakıldığında, “otizm” kelimesinin son 10 yılda %372 artış ile en yüksek artış hızına sahip olduğu saptanmıştır. Nisan ayının 2008 yılında Birleşmiş Milletler tarafından “Dünya Otizm Farkındalık Günü” olarak ilan edilmesi, arama hacmindeki bu yüksek artışın sebebi olarak görülebilmektedir. KOAH, Alzheimer ve menopoz, en yüksek artış hızına sahip olan diğer kelimelerdir. Diğer taraftan Hepatit, MS, meme kanseri ve AIDS kelimelerinin arama hacminin yıllar içinde değişiminin daha sabit olduğu belirlenmiştir. Sağlık veya hastalık olaylarının arama hacmindeki bu farklılık, hastalıkların etkilediği nüfusun büyüklüğünden, görülme sıklığının yıllara göre artış hızından, hastalığın toplumda bilinirliğinden ya da hastalıklarla ilgili haber, tanıtım, eğitim veya farkındalık kampanyalarından kaynaklanabilmektedir.

Araştırma kapsamında seçilen sağlık ve hastalık ile ilgili kavramların Google arama hacimlerinin aylara göre fark analizi sonuçları değerlendirildiğinde, 20 kavramdan dokuzunda istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu sonucuna ulaşılmıştır. AIDS, kanser, otizm, diyabeti meme kanseri, down sendromu, obezite, akciğer kanseri ve KOAH; araştırma kapsamında anlamlı bulunan kavramlardır. Bu çalışma ile benzer şekilde, Hao ve ark.<sup>2</sup>, 46 adet sağlık kavramı

seçerek, farkındalık aylarındaki arama sıklıklarını araştırmışlar ve 46 adet kelimeden 10 kelimenin farkındalık aylarındaki aramalarının artış gösterdiği sonucuna ulaşmıştır. Alkol farkındalığı, otizm, meme kanseri, kolon kanseri, diş sağlığı, kalp hastalıkları, aşılama, beslenme ve yumurtalık kanseri anlamlı bulunan sağlık olaylarıdır. Liu<sup>25</sup>, yüksek lisans tezinde, 46 adet sağlık kavramının Google arama hacmi skorlarını farkındalık günleri ile karşılaştırmış ve 12 adet kavramın anlamlı olduğu sonucuna ulaşmıştır. Bu kavramlardan 12 sağlık farkındalık olayının, etkinlik aylarında arama sıklığında önemli bir sıçrama olduğu yani “etkili” olduğu; 23 sağlık farkındalık olayının, etkinlik aylarında büyük arama sıklığı göstermediği yani “etkisiz” olduğu ve geri kalan 11 sağlık farkındalık olayının tutarsız sonuçları nedeniyle “belirsiz” olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ling ve Lee<sup>26</sup>, Kanada’da HIV, AIDS, inme, kolon kanseri ve esrar kullanımı için Google arama etkinliklerini kullanarak sağlık farkındalık etkinliklerini değerlendirmişlerdir. HIV, inme, kolon kanseri ve esrar kullanımı olmak üzere dört kavramın çevrimiçi arama sıklığını istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Bu çalışma bulguları ile benzer şekilde, Phillips ve ark.<sup>27</sup>, Google arama hacminin kanser farkındalık aylarında anlamlı olarak artış gösterdiği sonucuna ulaşmıştır. Lippi ve ark.<sup>28</sup>, dünya kanser gününde, kanser kelimesine ilişkin Google aramalarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı sonucuna ulaşmıştır. Shariatpanahi ve ark.<sup>29</sup> ise diğer çalışmalardan farklı olarak, AIDS ve tüberküloz gibi bulaşıcı hastalıklara ilişkin farkındalık günlerinin diğer hastalıklara göre, etkinliğinin daha yüksek olduğu sonucuna ulaşmıştır. Oraee ve ark.<sup>30</sup>, 200 adet sağlık farkındalık günü etkinliğini Google Trends verilerini kullanarak değerlendirmiş ve farkındalık günlerinin %33’ünün etkin olduğu sonucuna varmıştır.

Bu araştırma sonucunda anlamlı bulunan sağlık kavramlarından “AIDS”, Birleşmiş Milletler tarafından 1 Aralık Dünya AIDS Günü olarak belirlenen Aralık ayında diğer aylara göre daha fazla aranmıştır. “Otizm” kelimesinin Otizm Farkındalık Ayı olan Nisan ayında diğer aylara göre daha

fazla arandığı ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. “Diyabet” kelimesinin 14 Kasım Dünya Diyabet gününü barındıran Kasım ayında diğer aylara göre daha fazla arandığı belirlenmiştir. “Meme Kanseri” kelimesinin Dünya Sağlık Örgütü tarafından, “Meme Kanseri Farkındalık Ayı” olarak belirlenen Ekim ayında diğer aylara göre daha fazla arandığı ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. “KOA” kelimesinin Dünya KOAH ayı olan Kasım ayında diğer aylara göre daha fazla arandığı belirlenmiştir. “Down Sendromu” kelimesi, Mart ve Ekim aylarında diğer aylara göre daha fazla aranmıştır. 21 Mart, Birleşmiş Milletler tarafından toplumda farkındalık yaratması amacıyla, Dünya Down Sendromu Günü olarak tanıtılmıştır. Diğer taraftan Ekim ayı, Amerika’da Ulusal Down Sendromu Derneği tarafından 1980’li yıllarda Down Sendromu Farkındalık ayı olarak kabul edilmiştir. “Obezite” kelimesi, Kasım ve Aralık aylarında diğer aylara göre daha fazla aranmıştır. 11 Ekimin Dünya Sağlık Örgütü tarafından Dünya Obezite günü olarak belirlenmesi, diğer taraftan her sene 14 Kasım Dünya Diyabet gününde, obezitenin diyabeti artırdığı düşüncesi ile obeziteye de dikkat çekilmesi; Kasım ve Aralık aylarındaki aranma sıklığını artırabileceği söylenebilir. Son olarak “Akciğer Kanseri” kelimesinin Google arama hacmi Şubat, Mart, Nisan ve Ekim aylarında daha yüksek bulunmuştur. 4 Şubatın “Dünya Kanseri Günü”, Nisan ayının ilk haftasının Türkiye’de “Ulusal Kanseri Haftası” ve Kasım ayının “Dünya Akciğer Kanseri Ayı” olmasının; bu aylarda arama hacimlerinin fazla olmasının nedeni olabileceği düşünülmektedir.

Bazı hastalık ya da sağlık olaylarının farkındalık günlerinin olduğu aylarda; Google arama hacimlerinin diğer aylara göre artış gösterdiği belirlenmiştir. Tüm bu sonuçlar; anlamlı bulunan sağlık olaylarının farkındalık günlerinde yapılan etkinlik, afiş, eğitimler ve reklam kampanyalarının halk üzerinde etkili olduğu şeklinde yorumlanabilmektedir. Türkiye’de bu farkındalık günleri kapsamında, farklı markalar, dernekler, sağlık kurum ve kuruluşları etkinlikler düzenlemektedirler.

Örneğin, otizm için “*Otizm, eksiklik değil, farklılıktır*”; down sendromu için “*Tıpkı Sizin Gibiyiz +1 Farkla*”, “*Gerçek Dostlar Kromozom Saymaz*”; obezite için “*Harekete geç*”, “*Sağlıklı Beslen*”, “*Obeziteye Dikkat, Yaşamına Enerji Kat*”; akciğer kanseri için “*Akciğerlerimi Seviyorum*” gibi sloganlar, meme kanseri için basketbol maçlarından önce pembe top atışı gerçekleştirilmesi, pembe pedal, pembe yürüyüş gibi etkinlikler, afişlerde ve reklamlarda pembe kurdele kullanılması gibi slogan ve faaliyetler; başlıca farkındalık günleri etkinlikleridir.

## **Sonuç**

Araştırma bulguları doğrultusunda, farkındalık aylarının çevrimiçi arama sonuçlarını ve dolayısıyla da halkın farkındalığını etkileyebileceği görülmüştür. Bu çalışma kapsamında 20 sağlık kavramından sadece dokuzunun farkındalık günlerindeki arama hacminin anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu durum, bu dokuz hastalık veya sağlık olayına ilişkin farkındalık kampanyaları ve etkinliklerinin daha güçlü halk sağlığı kampanyaları ile desteklendiği sonucu ile açıklanabildiği gibi, bu hastalıklar arasındaki insidans farkları, hastalığın yıllar içindeki artış hızı, toplumdaki bilinirliği ve toplumların internet kullanım oranları gibi değişkenlerden de kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu çalışma kapsamında anlamlı bulunmayan 11 hastalık ile ilgili halk sağlığı kampanyalarının ve etkinliklerinin artırılarak halkın bilinçlendirilmesi önerilmektedir. Diğer taraftan, farkındalık aylarının hastalıkların önlenmesi ve sundukları potansiyel faydalar göz önüne alındığında, farkındalık günlerinin etkinliği üzerine daha fazla araştırma yapılması önerilmektedir.

**Çıkar Çatışması:** Bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Mali Destek:** Bu çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

**Kaynaklar**

1. Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *New England Journal of Medicine* 2010;363(13):1203-1210.
2. Hao Z, Liu M, Ge X. Evaluating the impact of health awareness events on Google search frequency. *Preventive medicine reports* 2019;15:1-8.
3. Neuner-Jehle S, Schmid M, Grüniger U. The "Health Coaching" programme: A new patient-centred and visually supported approach for health behaviour change in primary care. *BMC family practice* 2013;14(1). doi:10.1186/1471-2296-14-100.
4. Wang M, Han X, Fang H, Xu C, Lin X, Xia S, et al. Impact of health education on knowledge and behaviors toward infectious diseases among students in Gansu Province, China. *BioMed research international* 2018;11:1-12.
5. King BR, Howard NJ, Verge CF, Jack MM, Govind N, Jameson K, et al. A diabetes awareness campaign prevents diabetic ketoacidosis in children at their initial presentation with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes* 2012;13(8):647-651.
6. Huhman M, Potter LD, Wong FL, Banspach SW, Duke JC, Heitzler CD. Effects of a mass media campaign to increase physical activity among children: Year-1 results of the VERB campaign. *Pediatrics* 2005;116(2):277-284.
7. Shariatpanahi SP, Jafari A, Sadeghipour M, Azadeh-Fard N, Majidzadeh-A K, Farahmand L, et al. Assessing the effectiveness of disease awareness programs: Evidence from Google Trends data for the world awareness dates. *Telematics and Informatics* 2017;34(7):904-913.
8. Jacobsen GD, Jacobsen KH. Health awareness campaigns and diagnosis rates: Evidence from National Breast Cancer Awareness Month. *Journal of health economics* 2011;30(1):55-61.
9. Ayers JW, Westmaas JL, Leas EC, Benton A, Chen Y, Dredze M, et al. Leveraging big data to improve health awareness campaigns: A novel evaluation of the great American smokeout. *JMIR public health and surveillance* 2016;2(1). doi:10.2196/publichealth.5304.
10. Brownstein JS, Freifeld CC, Madoff LC. Digital disease detection—harnessing the Web for public health surveillance. *The New England journal of medicine* 2009;360(21):2153-2157.
11. Ekman A, Litton JE. New times, new needs; E-epidemiology. *European journal of epidemiology* 2007;22(5):285-292.
12. Salathe M, Bengtsson L, Bodnar TJ, Brewer DD, Brownstein JS, Buckee, C. et al. Digital epidemiology. *PLoS computational biology* 2012;8(7). doi:10.1371/journal.pcbi.1002616.
13. Ginsberg J, Mohebbi MH, Patel RS, Brammer L, Smolinski MS, Brilliant L. Detecting influenza epidemics using search engine query data. *Nature* 2009;457(7232):1012-1014.
14. Doornik JA. Improving the timeliness of data on influenza-like illnesses using Google search data. Working paper, 2009.
15. Carneiro HA, Mylonakis E. Google trends: A web-based tool for real-time surveillance of disease outbreaks. *Clinical infectious diseases* 2009;49(10):1557-1564.
16. Cook S, Conrad C, Fowlkes AL, Mohebbi MH. Assessing Google flu trends performance in the United States during the 2009 influenza virus A (H1N1) pandemic. *PloS one* 2011;6(8). doi:10.1371/journal.pone.0023610.
17. Bakker KM, Martinez-Bakker ME, Helm B, Stevenson TJ. Digital epidemiology reveals global childhood disease seasonality and the effects of immunization. *Proc Natl Acad Sci* 2016;113(24):6689-6694.
18. Google: Google Trends. Erişim: <https://trends.google.com.tr/>

19. Choi H, Varian H. Predicting the present with Google Trends. *Economic record* 2012;88:2-9.
20. Paluck EL, Lagunes P, Green DP, Vavreck L, Peer L, Gomila R. Does product placement change television viewers' social behavior? *PLoS one* 2015;10(9). doi: 10.1371/journal.pone.0138610
21. Vaughan L, Romero-Frías E. Web search volume as a predictor of academic fame: An exploration of Google trends. *Journal of the Association for Information Science and Technology* 2014;65(4):707-720.
22. Almeida A, Orduña P, Castillejo E, López-de-Ipiña D, Sacristán M. A method for automatic generation of fuzzy membership functions for mobile device's characteristics based on Google Trends. *Computers in Human Behavior* 2013;29(2):510-517.
23. Mellon J. Where and when can we use Google Trends to measure issue salience? *PS: Political Science & Politics* 2013;46(2):280-290.
24. Linkov F, Bovbjerg DH, Freese KE, Ramanathan R, Eid GM, Gourash W. Bariatric surgery interest around the world: What Google Trends can teach us. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2014;10(3):533-538.
25. Liu M. Evaluating the effectiveness of health awareness events based on google search frequency. (Master of Science Thesis), Xijin Ge, Unpublished thesis, South Dakota, 2015.
26. Ling R, Lee J. Disease monitoring and health campaign evaluation using Google search activities for HIV and AIDS, stroke, colorectal cancer, and marijuana use in Canada: A retrospective observational study. *JMIR public health and surveillance* 2016;2(2). doi:10.2196/publichealth.6504.
27. Phillips CA, Leahy AB, Li Y, Schapira MM, Bailey LC, Merchant RM. Relationship between state-level Google online search volume and cancer incidence in the United States: Retrospective study. *Journal of medical internet research* 2018;20(1):1-9.
28. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G. Do "Disease Awareness Days" Work? A 5-Year Investigation Using Google Trends. *Journal of Epidemiology and Global Health* 2020. doi:10.2991/jegh.k.200218.001.
29. Shariatpanahi SP, Jafari A, Sadeghipour M, Azadeh-Fard N, Majidzadeh-A K, Farahmand L. et al. Assessing the effectiveness of disease awareness programs: Evidence from Google Trends data for the world awareness dates. *Telematics and Informatics* 2017;34(7):904-913.
30. Oraee D, Reeves B, Torgerson T, Ottwell R, Vassar M. Analysis of awareness months using Google Trends. Poster presented at Research Day at Oklahoma State University Center for Health Sciences, Oklahoma, 2020. Erişim Yeri: [https://shareok.org/bitstream/handle/11244/324230/ouhd\\_oraee\\_analysisof\\_awarenessmonths\\_2020.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://shareok.org/bitstream/handle/11244/324230/ouhd_oraee_analysisof_awarenessmonths_2020.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

## Araştırma Makalesi

Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2020;189-199

doi:10.26559/mersinsbd.558948

### Kronik hepatit B hastalarında potent antiviral tedavinin değerlendirilmesi

Zehra Beştepe Dursun, İlhami Celik

Kayseri Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kayseri

#### Öz

**Amaç:** Kronik Hepatit B (KHB) enfeksiyonunda tedavinin amacı; kalıcı viral süpresyon, biyokimyasal ve histolojik düzelmenin sağlanması, siroz ve/veya hepatosellüler karsinom gibi uzun dönem komplikasyonlarını önlemektir. Güncel tedavide Tenofovir disoproksil, Tenofovir alafenamid ve Entekavir en potent ilaçlardır. Bu ilaçların uzun süre etkinliğine yönelik gerçek yaşam verilerinin sunulduğu çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmada uzun süre Tenofovir disoproksil ve Entekavir tedavisi alan hastaların geriye yönelik etkinliğinin değerlendirilmesi planlandı. **Yöntem:** Çalışmada 2007-2015 yılları arasında KHB tanısı almış olan, oral antiviral tedavi almamış olan ve Entekavir (0.5 mg/gün) veya Tenofovir disoproksil (245 mg/gün) alan hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalarda en az altı ay tedavi almaları ölçüt olarak alındı. Dekompanze sirozu, malignite ve diğer altta yatan hastalığı olanlar değerlendirilme dışı bırakıldı. Tedavi yanıtlarının değerlendirilmesinde; HBV DNA düzeyi, ALT değerleri, serokonversiyon durumu analiz edildi. **Bulgular:** Tek merkezde takip edilen, KHB tanılı daha önce antiviral tedavi almamış olan 111 hasta TDF (n=54, %57 erkek, yaş ortalaması 44±14 y, %27 HBeAg pozitif, takip süresi median 38 ay) ve ETV (n=57, %51 erkek, ortalama yaş 46±13 y,% 18 HBeAg pozitif, takip süresi median 48 ay) olmak üzere iki farklı grup tedavi rejimi almıştır. TDF grubunda başlangıçtaki HBV DNA değeri (8.0±1,1 kopya/mL) ETV grubundan (7.7±1.1 kopya/mL) daha büyük ve anlamlıydı (p=0.02). İki tedavi grubunda tedavinin altıncı ve 12. aylarında HBV DNA negatifliği karşılaştırıldığında, ETV grubunda istatistiksel olarak anlamlı HBV DNA negatifliğinin elde edildiği görüldü (p<0.05). Tedavinin 36. ayından sonra TDF grubunda bütün hastalarda HBV DNA negatifleşirken, ETV grubunda %90 hastada HBV DNA negatif idi. Gruplardaki HBeAg pozitif hastalardaki HBV DNA negatifliği oranı anlamlı olmamasına rağmen HBeAg negatif, ETV alan hastalarda DNA negatifliği anlamlı olarak yüksekti. Tedavinin altıncı yılında, TDF grubunda HBeAg serokonversiyon oranı daha yüksekti. ETV grubunda hastaların birinde (%1.7) HBsAg kaybı ve antiHBs pozitifleşmesi gerçekleşti. TDF grubunda ise HBsAg kaybı ve antiHBs pozitifleşmesi görülmedi. **Sonuç:** KHB tedavisinde, ETV ve TDF ilaçlarının uzun süre kullanımı ile benzer klinik ve laboratuvar sonuçları alındığı görülmektedir. Daha kesin sonuçlara ulaşabilmek için fazla sayıda hasta ile karşılaştırılmalı, prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** Kronik hepatit B, entekavir, tenofovir

Yazının geliş tarihi : 29.04.2019

Yazının kabul tarihi: 16.05.2020

**Sorumlu Yazar:** Zehra Bestepe Dursun, Kayseri Şehir Hastanesi, Şeker Mah. Muhsin Yazıcıoğlu Bulvarı, No:77. Kocasinan / KAYSERİ 38080

E-posta: dr.zehrabestepe@hotmail.com, Tel: 053356444348

## Evaluation of potent antiviral therapy in chronic hepatitis B patients

### Abstract

**Aim:** The objective of treatment of CHB infection is to achieve biochemical and histologic improvement and to prevent long term complications such as cirrhosis and/or hepatocellular Carcinoma along with viral suppression. Today, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamid and entecavir are the most potent drugs for the treatment of CHB. The number of long-term studies with real-life data of the efficacy of these drugs is limited. In this study it was aimed to assess retrospectively the treatment results of 111 naive CHB patients who took entecavir and tenofovir treatments. **Methods:** The patients who were diagnosed with CHB, who did not receive oral antiviral treatment before and now received Entecavir (0.5 mg/ day) or Tenofovir disoproxil (245 mg/ day) were evaluated retrospectively. In patients, treatment for at least six months was the criterion. Patients with decompensated cirrhosis, malignancy and other sub-disease were excluded. In the evaluation of treatment responses, HBV DNA level, ALT values, seroconversion status were analyzed. **Results:** Antiviral therapy naive 111 CHB patients treated at a single-centre practice were split into two groups according therapy regimen: TDF (n=54, 57% males, mean age 44±14 y, 27% HBeAg+, median duration 38 months), ETV (n=57, 51% males, mean age 46±13 y, 18% HBeAg+, median duration 48 months). In the TDF group, the initial HBV DNA value (8.0 ± 1 copies/ mL) was greater and more significant than the ETV group (7.7 ± 1 copies/ mL) (p =0.02). When HBV DNA negativity was compared in the two treatment groups at the 6th and 12th months of the treatment, it was seen that in the ETV group statistically significant HBV DNA negativity was obtained (p <0.05). After 36 months of treatment, HBV DNA was negative in all patients in the TDF group, while HBV DNA was negative in 90% of patients in the ETV group. The HBV DNA negativity rate in HBeAg positive patients was not significant although in HBeAg negative ETV group was significantly higher. In the sixth year of treatment, the HBeAg seroconversion rate was higher in the TDF group. In the ETV group, one patient (1.7%) had HBsAg loss and antiHBs positive. In the TDF group, HBsAg loss and antiHBs were not positive. **Conclusion:** In the treatment of CHB, similar clinical and laboratory results have been obtained with long-term use of ETV and TDF drugs. In order to achieve more accurate results, we believe that a large number of patients should be compared with prospective clinical studies.

**Keywords:** Kronik Hepatit B, entekavir, tenofovir

### Giriş

Kronik hepatit B (KHB) tedavisinde hedeflenen; hastaların yaşam süresinin uzaması ve hastalığın uzun dönem komplikasyonlarından özellikle Hepatosellüler Karsinom (HSK) korunmasıdır. Diğer hedefler arasında anneden bebeğe geçişin önlenmesi, HBV reaktivasyonu ve HBV'e bağlı ekstrahepatik olayların engellenmesidir. Tedavide en önemli son nokta HBV DNA supresyonun sağlanması ve uzun süre devam ettirilmesidir.<sup>1</sup>

Bu hedeflere ulaşma olasılığında tedavi başlama zamanı önemlidir. Bu zamanın belirlenmesi için hastalığın evresi ve hasta yaşına bakılmaktadır. İleri evredeki

siroz gelişmiş hastalarda ilk hedef HBV supresyonu ikinci hedef ise HSK gelişimini önlemektir. Tedavi seçiminde son kılavuzlardan birisi olan 2019 European Association for the Study of the Liver (EASL), ilk seçenek olarak güçlü ve direnç bariyeri yüksek olan Entekavir (ETV), Tenofovir disoproksil (TDF) veya Tenofovir alafenamid (TAF) tedavilerinin uzun süreli uygulamasını önermektedir.<sup>2</sup> ETV 2006 yılından beri, TDF ise 2008 yılından itibaren ülkemizde kullanıma giren potent antivirallerdir.

Bu çalışmada, polikliniğimizde düzenli takibi yapılan, ilaç uyumu iyi olan ETV veya TDF tedavisi başlanan hastalarda, tedavilerin virolojik, serolojik ve biyokimyasal olarak uzun dönem



etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## **Yöntem**

Çalışma Retrospektif bir klinik çalışma olup 2007-2015 tarihleri arasında üçüncü basamak bir hastanede Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde yapıldı. Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan (96681246 sayılı) onay alınmıştır.

Çalışmaya, KHB tanısı almış, daha önce oral antiviral tedavi almamış olan 111 hasta dahil edildi (TDF grubunda 54, ETV grubunda 57).

*Çalışmaya dahil edilme kriterleri;* 18 yaş ve üstü, 70 yaş altı, altı aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği olan, tedavi başlangıcında HBV DNA  $10^4$  kopya/ml olan, karaciğer histolojisi Ishak evre iki ve üzeri ile histolojik aktivite indeksi (HAI) altı ve üzeri olan, altı aydan uzun süredir TDF veya ETV kullanmakta olan hastalar alındı. Hastaların ETV/TDF tedavisi başladıktan sonraki takip süreleri kaydedildi.

*Çalışmada Dışlama Kriterleri;* Otoimmünite, metabolik karaciğer hastalığı, dekompanze sirotik hastalar, gebelik, kronik böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği ve KOAH gibi durumları olan hastalar alınmadı.

Hastalardaki tedavi yanıt değerlendirmesinde; Viral süpresyon için HBV DNA negatifleşmesine, biyokimyasal yanıt olarak da ALT düşmesine bakıldı. Ayrıca hepatit serolojilerindeki değişimler de kaydedildi.

HBV DNA düzeyleri "Cobas TaqMan™ 48" (Roche Laboratuvarları, Almanya) Real-Time PCR sistemi ile ölçüldü. HBV DNA negatiflik değeri  $<100$  kopya/ml olarak kabul edildi. ALT düzeyi biyokimyasal yöntemle belirlendi. Alt sınır 40 IU/L olarak belirlendi. Serolojik gösterge olarak, HBsAg, antiHBs, HBeAg, antiHBe pozitif/negatiflik değişiklikleri kaydedildi.

Laboratuvar izlemindeki değerlendirmeler 6. 12, 24, 36, 48, 60 ve 72. aylardaki takiplerinde yapıldı.

Oral antiviral ilaç değişimleri kaydedildi. İlaç değişikliği yapılan hastalar

değişiklik yapıldıktan sonra çalışmadan çıkarıldı.

Hastaların tedavi başlamadan önceki karaciğer biyopsi materyalleri Ishak skoru kullanıldı.<sup>4</sup> Hastaların başlangıç Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) ve fibrozis (stage) skorları kaydedildi.

Sirotik hastaların tanısı klinik, biyokimyasal (Transaminazlar, albumin seviyesi, PT, hipersplenizm) ve histolojik evresine (Ishak evre 4 ve üzeri) göre belirlendi.

## *İstatistiksel analiz*

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 20.0 istatistik paket programı kullanıldı. Ölçülebilir değişkene ilişkin veriler ortalama  $\pm$  standart sapma ve yüzde ile sunuldu. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi uygulandı. Kategorik olmayan verilerin kıyaslanması için Mann Whitney U testi kullanıldı.  $p<0.05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## **Bulgular**

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de belirtildi. Buna göre yaş, cinsiyet, IFN kullanma öyküsü, ALT seviyesi, histolojik değerlendirmeleri arasında istatistiksel fark görülmedi. Hastaların başlangıç HBV DNA seviyesi ( $p=0.02$ ), HBeAg pozitiflik oranı TDF grubunda ( $p=0.05$ ) daha yüksek, tedavi takip süresi ise ETV grubunda daha yüksekti ( $p=0.04$ ).

Çalışmaya alınan hastaların 99'una (%89) karaciğer biyopsisi yapılmış olup 12 (%11) hastaya hemanjiom ve pıhtılaşma bozukluğu gibi nedenlerle biyopsi yapılamadığı belirlendi.

## *Virolojik yanıt*

Her iki grupta bulunan hastaların takipleri süresince HBV DNA düzeyleri Tablo 2'de gösterildi. Başlangıç HBV DNA değeri TDF grubunda yüksek olmasıyla birlikte, altıncı ve 12. ayda HBV DNA baskılanması ETV grubunda TDF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla bulundu ( $p=0.001$ ;  $p=0.03$ ).

**Tablo 1.** TDF ve ETV gruplarının demografik verileri

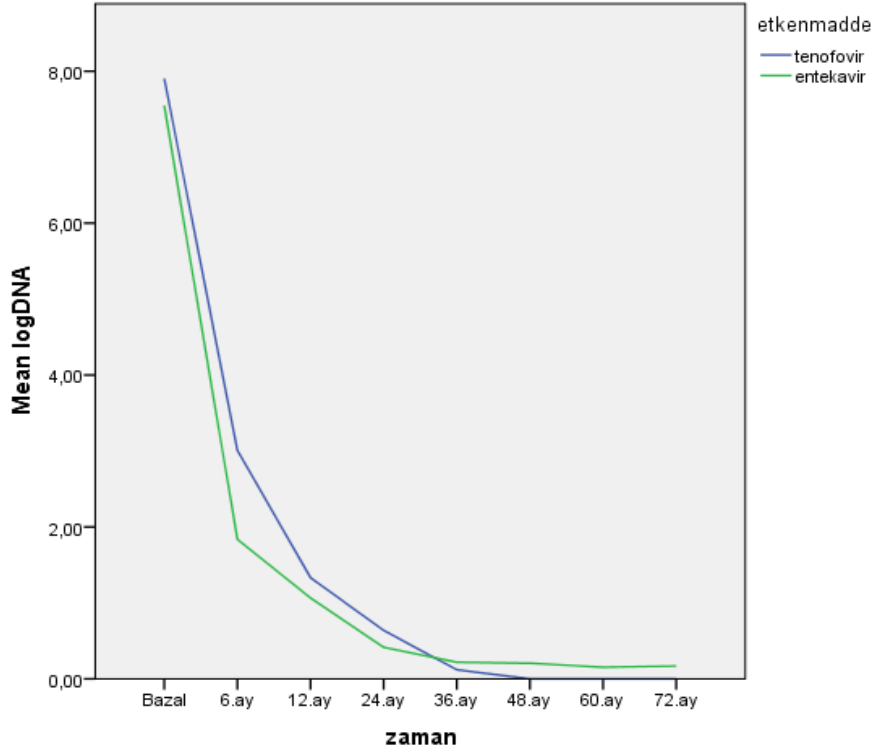
	<b>TDF</b>	<b>ETV</b>	<b>p</b>
n (%)	54 (%49)	57 (%51)	
Yaş	44±14	46±13	0.2
Cinsiyet (E/K)	31/23	40/27	0.5
IFN kullanma öyküsü	9 (%16)	11 (%19)	0.5
ALT (IU/L)	117± 102	108± 60	0.5
HBeAg pozitifliği	27(%50)	18(%32)	0.05
HBV DNA (log10 kopya/ml)	8,0 ± 1	7,7 ± 1	0.02
HAI	7± 2	7± 3	0.4
Fibrozis (Evre)	3± 1	3 1	± 0.4
Tedavi sonrası takip süresi (ort.)	28 ay	48 ay	0.04

**Tablo 2.** Takip zamanlarına göre HBV DNA negatifleşme oranları

<b>Zaman (ay)</b>	<b>TDF % (n=54)</b>	<b>ETV % (n=57)</b>	<b>p</b>
<b>6.</b>	26 (14)	58 (33)	0.001
<b>12.</b>	53 (28)	74 (40)	0.03
<b>24.</b>	76 (25)	80 (38)	0.6
<b>36.</b>	100 (16)	90 (35)	0.2
<b>48.</b>	100 (12)	92 (33)	0.3
<b>60.</b>	100 (8)	97 (31)	0.6
<b>72.</b>	100 (4)	95 (19)	0.7

TDF grubundaki görülen yavaş düşüşe rağmen 36. aydan sonra TDF

grubunun tamamında HBV DNA negatifliği görüldü (Grafik 1).



**Grafik 1.** Takip zamanlarına göre HBV DNA düşme eğrisi

HBeAg pozitif hastalarda HBV DNA negatifliği benzer oranlarda görülmesine rağmen HBeAg negatif hastalarda altıncı ayda ETV grubunda daha fazla HBV DNA düşüşü görüldü (Tablo 3 ve 4).

#### *HBeAg serokonversiyonu*

TDF ve ETV alan HBeAg pozitif hastalar 72. ayın sonunda HBeAg serokonversiyonları açısından değerlendirildi. Tedavinin 72. ayında TDF grubundaki hastaların %19'unda (5/27) HBeAg serokonversiyonu saptandı. Bu hastaların birinde üçüncü ayda, ikisinde altıncı ayda, birinde 24. ayda ve birinde 60. ayda serokonversiyon saptandı. İki hastanın sonraki takiplerinde HBeAg negatifliği devam etmesine rağmen antiHBe tekrar negatifleşti.

ETV grubunda ise hastaların %2'sinde (1/18) altıncı ayda HBeAg serokonversiyonu gözlemlenmiştir. Gruplar arasında HBeAg

serokonversiyonu açısından istatistiksel olarak fark görülmedi ( $p=0.18$ ).

#### *HBsAg serokonversiyonu*

ETV grubunda hastaların birinde (%1.7) tedavinin altıncı yılında HBsAg kaybı ve antiHBs pozitifleşmesi gerçekleşti. Bu hastanın tedavisine bir yıl daha devam edildi.

TDF grubunda ise HBsAg kaybı ve antiHBs pozitifleşmesine rastlanılmadı.

#### *ALT normalizasyonu*

Her iki grupta karşılaştırıldığında ALT' yi düşürme etkisinde birbirlerine üstünlükleri saptanmadı (Tablo 5).

#### *Karaciğer sirozu*

Sirotik hasta sayısı toplam 19 (TDF grubunda 10 hasta, ETV grubunda dokuz hasta) bulunmaktadır. Gruplar karaciğer sirozu tanısı olan hastaların HBV DNA baskılanması açısından Tablo 6'da karşılaştırıldığında gruplar arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Takipteki nonsirotik hastaların hiçbirinde siroz gelişimi saptanmadı.

**Tablo 3.** Takip zamanlarına göre HBeAg pozitif hastalarda HBV DNA negatifleşme oranları

Zaman (ay)	TDF (n=27)	%	ETV (n=18)	%	p
6.	4(1/27)		17(3/18)		0.1
12.	23(5/22)		41(7/22)		0.2
24.	43(6/14)		25(3/12)		0.4
36.	100(6/6)		50(4/8)		0.8
48.	100(5/5)		50(3/6)		0.1
60.	100(2/2)		75(3/4)		1
72.	100(1/1)		100(2/2)		-

**Tablo 4.** Takip zamanlarına göre HBeAg negatif hastalarda HBV DNA negatifleşme oranları

Zaman (ay)	TDF (n=27)	%	ETV (n=39)	%	p
6.	48(13/27)		74(29/39)		0.03
12.	82(19/23)		89(33/37)		0.4
24.	100(19/19)		100(35/35)		-
36.	100(10/10)		100(31/31)		-
48.	100(7/7)		100(30/30)		-
60.	100(6/6)		100(28/28)		-
72.	100(3/3)		94(16/17)		1

#### İlaç Değişikliği

Gruplarda ilaç değişikliğinin; 12. ayda HBV DNA düzeyinde düşme olmasına rağmen negatifleşme görülmediği için yapıldığı görüldü. TDF grubunda hastaların

üçünde (%6) 12. ayda ilaç değişikliğine gidilmiş. ETV grubunda ise 12. ayda on (%18), 48. ayda bir (%3) hasta olmak üzere toplam 11 hastada (%19) ilaç değişikliği yapılmış. İlaç değişikliğine gidilme oranları yönünden gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.03).

**Tablo 5.** Takip zamanlarına göre ALT normalizasyon oranları

Zaman (ay)	TDF (n=54)	%	ETV (n=57)	%	p
6.	56 (30/54)		63 (36/57)		0.5
12.	74 (34/46)		66 (36/54)		0.1
24.	68 (23/34)		72 (33/45)		0.7
36.	82 (14/17)		84 (32/38)		0.8
48.	79 (10/13)		81 (29/36)		0.7
60.	88 (7/8)		78 (24/31)		0.7
72.	75 (3/3)		71 (12/17)		0.1

**Tablo 6:** Karaciğer sirozu olan hastalarda HBV DNA negatifleşmesi

Zaman(ay)	TDF(%)	ETV(%)	P
6.	20	44	0.3
12.	50	78	0.3
24.	83	67	1
36.	100	60	1
48.	-	75	-
60.	-	75	-
72.	-	100	-

## **Tartışma**

KHB'de tedavi hedefi HBV DNA negatifliği yani virolojik yanıt elde etmektir. Literatürde ETV ve TDF gibi potent antivirallerin tedavi yanıtlarının farklı takip zamanlarında değerlendirildiği çok sayıda çalışmalar vardır. Bu çalışmaları takip zamanlarına göre incelediğimizde; farklı ülkelerdeki çalışmalarda ETV grubunda bir yıllık tedavi sonrası HBV DNA negatifleşme oranını %67 ve %83<sup>5,6</sup>, HBeAg pozitif hastalarda HBV DNA %61, HBeAg negatif hastalarda %92 bulmuşlardır.<sup>6,7</sup> Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Güzelbulut ve ark.<sup>8</sup>; bir yıllık ETV tedavisi sonrası HBeAg durumuna bakılmaksızın tüm hastaların HBV DNA negatifleşme oranını %87.5, Doğan ve ark.<sup>9</sup> ise HBeAg pozitif hastalarda %70, HBeAg negatif hastalarda ise %69 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda ise bir yılın sonunda ETV alan hastalarda HBV DNA negatifleşme oranı %74 (HBeAg pozitif %41, HBeAg negatif %89) saptandı. Diğer ülkelerde yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında; HBeAg negatif hastaların sonuçları literatürde belirtilen sonuçlara benzer bulunmasına rağmen, HBeAg pozitif hastaların HBV DNA'nın negatifleşme oranının çalışmamızda daha düşük olduğu görüldü. Ülkemizdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında ise HBeAg pozitiflere daha düşük, HBeAg negatif hastalarda ise daha yüksek negatifleşme olduğu görülmüştür.

ETV tedavisinin uzun dönem sonuçlarının da irdelendiği çalışmalarda; Lampertico ve arkadaşları<sup>10</sup>, HBeAg pozitif hastalarda HBV DNA negatifleşme oranları; 6, 12, 24, 36 ve 42. aylarda sırasıyla; %41, %66, %88, %89, %90 iken HBeAg negatif hastalarda ise sırasıyla %74, %90, %96, %97 ve %98 olarak bulmuşlardır. Arjantin kohortunda HBV DNA negatifleşme oranını 48. ve 96. haftalarda HBeAg pozitif hastalarda %67 ve %100; HBeAg negatif hastalarda %91 ve %100 bulunmuştur.<sup>11</sup> VIRGIL çalışmasında; median 19 ay takip edilen hastaların HBV DNA negatifleşme oranı HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalarda sırasıyla %90 ve %99 olduğu belirtilmiştir.<sup>12</sup> Hastaların median 42 ay takip edildiği İtalyan Kohort'unda HBV DNA negatifleşme

oranı %99 olarak bulunmuştur.<sup>10</sup> Chang ve arkadaşlarının<sup>13</sup> yapmış oldukları ETV-901 çalışması, literatürde beş yıllık sonuçların değerlendirildiği önemli bir yayındır. Bu çalışmada 1051 hastada HBV DNA negatifleşmesi %94 olarak saptanmıştır.<sup>13</sup> Çalışmamızda ise ETV grubunda HBeAg negatif hastaların HBV DNA negatifleşme oranı daha önceki çalışmalarla benzerlik göstermesine rağmen, HBeAg pozitif hastalarda ise bu oranın literatürden daha düşük olduğu görüldü (ETV grubunda HBeAg pozitif hastalarda 60. ve 72.ay HBV DNA negatifleşme oranı %75 ve %100, HBeAg negatif hastalarda ise %100 ve %94 bulundu).

TDF kullanımını bir yıllık sonuçlarını içeren çalışmalara bakılacak olunursa; ülkemiz dışında yapılan çalışmalarda HBeAg pozitif hastaların HBV DNA'larının negatifleşme oranı; %88 ve %76, HBeAg negatif hastaların ki ise %93 ve %94 olarak bulunmuştur.<sup>6</sup> Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise HBV DNA'nın negatifleşme oranı %95, HBeAg pozitif hastalarda %69, HBeAg negatif hastalarda ise %75 olarak değerlendirilmiştir.<sup>8,9</sup> Çalışmamızda ise TDF grubunda 12. ayda HBV DNA negatifleşme oranı %53 (HBeAg pozitif %23, HBeAg negatif %83) belirtilen çalışmalara kıyasla daha düşük bulundu.

TDF tedavisinin uzun dönem sonuçlarının araştırıldığında European kohortunda; HBV DNA negatifleşme oranı: HBeAg pozitif hastalarda birinci yılda %68 iken, üçüncü yılda %81'e, HBeAg negatiflerde ise %90'dan %98'e yükseldiği görülmüştür.<sup>14</sup> 102 (HBeAg negatif hastalar) ve 103 (HBeAg pozitif hastalar) çalışmalarında ise, üçüncü yıl sonuçlarına bakıldığında; HBeAg negatif hastalarda HBV DNA negatifleşme oranı %87, HBeAg pozitif olan hastalarda %72 olarak bulunmuştur.<sup>7, 15-17</sup> Gordon ve arkadaşlarının<sup>3</sup> yaptığı çalışmada başlangıç HBV DNA $\geq 9$  log<sub>10</sub> kopya/mL olan hasta grubunda 60. ayın sonunda HBV DNA supresyonu %98.3, başlangıç HBV DNA $\leq 9$  log<sub>10</sub> kopya/mL olan hasta grubunda ise %99 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda TDF grubunun HBV DNA uzun dönem sonuçları HBeAg negatif hastalarda literatürdeki çalışmalarla benzer bulunurken, 36. aya kadar HBeAg pozitif



hastalarda daha düşük olduğu dikkat çekmektedir.

ETV ve TDF tedavilerini karşılaştıran birinci yıl sonuçlarını içeren birçok çalışmaya rastlanılmaktadır. Londra King's College'de yapılan bir çalışmada ETV ile TDF tedavileri alan hastalarda, altıncı ayda TDF grubunda HBV DNA negatifleşme oranı daha yüksek bulunurken 12. ayda bu oranın eşitlendiğine dikkat çekilmiştir.<sup>18</sup> Bu çalışmayı destekler nitelikte Doğan ve ark.'nın<sup>9</sup> yaptıkları çalışmada ETV ve TDF tedavileri arasında 48. hafta sonunda HBV DNA negatifleşme oranları arasında fark olmadığını vurgulamıştır. Başka bir çalışmada bir yıllık takiplerde HBeAg pozitif hastalarda HBV DNA negatifleşmesi TDF grubunda ETV grubuna göre daha yüksek (TDF %88, ETV %61) bulunmuştur.<sup>6</sup> Çalışmamızda ise altıncı ve 12. ayda HBV DNA negatifleşme oranı ETV grubunda daha üstün bulundu.

Ülkemizde Ceylan ve ark.<sup>19</sup> yaptığı ETV ile TDF sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmada 3, 6, 12, 18 ve 24. aylar değerlendirilmiş olup üçüncü ayda HBV DNA negatifleşmesi ETV grubunda anlamlı yüksek bulunmasına rağmen diğer aylarda aralarında fark görülmemiştir. Bu çalışmanın sonuçları çalışmamızdaki sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Ülkemizde yakın zamanda ETV ve TDF ile ilgili Kayaaslan ve ark.'nın<sup>20</sup> yaptığı çalışmada 30. ay cevabına bakılmış. Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde 3., 6. ve 12. ayda ETV nin hızlı bir şekilde HBV DNA' yı düşürdüğü gözlenmiştir.

Miquel ve ark.'nın<sup>21</sup> yaptığı çalışmada kompanze ve dekompanze dönem sirozlu hastalarda hem ETV hem TDF nin güvenle kullanılabileceği görülmüştür. Çalışmamızdaki siroz hastaları kompanze dönemde olup takiplerinde dekompanze siroza ilerleme, ileri karaciğer yetmezliği ya da HSK lehine bulgu saptanmamıştır.

KHB takip ve tedavisinde önemli parametrelerden biriside ALT normal değere düşmesidir. Literatürde 12. ay sonunda ETV ve TDF tedavilerinin ALT normalizasyon oranlarının birbirine benzer olduğunu gösteren çok sayıda yayın göze çarpmaktadır. Woo ve arkadaşlarının<sup>6</sup> yaptığı çalışmada ETV alan HBeAg pozitif

hastalarda ALT normalizasyonu %70, HBeAg negatif hastalarda %76, TDF alanlarda ise ALT normalizasyonu HBeAg pozitif hastalarda %66, HBeAg negatiflerde ise %73 bulunmuştur. Güzelbulut ve ark.<sup>8</sup> ALT normalizasyon oranını 48 haftalık ETV tedavisinden sonra %79.2; TDF tedavisinden sonra ise %85 olarak bulmuşlardır. Marcellin ve arkadaşları<sup>15</sup> TDF tedavisi ile 48. haftada HBeAg pozitif hastalarda ALT normalizasyonunu %54, HBeAg negatif ise %68 olduğunu göstermişlerdir. Doğan ve ark.<sup>9</sup> ETV ve TDF tedavilerini ALT normalizasyonu açısından karşılaştırmışlar ve 12- 24- 36 ve 48. haftalarda ikisini de benzer bulmuşlardır. Kayaaslan ve ark.'nın<sup>20</sup> yaptığı çalışmada ALT normalizasyonu arasında fark bulunamamıştır. Çalışmamızda ALT normalizasyonu karşılaştırıldığında iki grup arasında fark olmadığı gözlemlendi.

ETV ve TDF tedavilerinde diğer önemli bir parametre; HBeAg serokonversiyon oranları olmuştur. Bu konu ile ilgili yapılan birinci yıl sonuçlarını içeren çalışmalarda; çeşitli çalışmalarda serokonversiyon oranlarını ETV ve TDF de %5-39 arası bulmuşlardır.<sup>5,6,7,22</sup> 144 hafta sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada ETV de 48 haftada %18'den %34'e, TDF de %15 de ise %31'e çıktığı gözlemlenmiştir.<sup>23</sup> Benzer çalışmalarda uzun dönem serokonversiyon oranı ETV de %55'e, TDF'de %38'e kadar çıkmakta olduğu görülmüştür.<sup>3,18,24,25</sup>

TDF ile ilgili 10 yıllık takibin yapıldığı çalışmada %27 olarak bulunmuş.<sup>26</sup> Çalışmamızın hem erken hem de uzun dönem serokonversiyon oranları literatüre göre hem ETV de hem de TDF de düşük bulundu.

HBsAg serokonversiyonu ile ilgili çalışmalarda başlangıç viral yükü fazla olanda %13.6, viral yükü az olanda ise %4.3 olarak değerlendirmişlerdir.<sup>3</sup> ETV ile beş yıllık sonuçların değerlendirildiği HBsAg kaybı %1.4 olarak bulunmuştur.<sup>13</sup> Ülkemizde yapılan çalışmalarda HBsAg serokonversiyonu HBeAg negatiflerde görülmezken HBsAg pozitif hastalarda bulunmuştur.<sup>27</sup> Çalışmamızda ETV grubunda yalnızca bir hastada HBsAg kaybı

görülmesine rağmen TDF grubunda rastlanmadı.

ETV ve TDF potent ilaçlar olmasına rağmen çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak her iki grupta HBsAg kaybı oranı çok düşük oranda saptandı. Buna rağmen hastaların devam eden takiplerinde bu oranın yükseleceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kısıtlılık olarak değerlendirilebilecek yönlerine bakıldığında hastaların bir kısmının jenerik molekül kullanmış olması, Tenofovir alafenamid deneyiminin olmaması, HBV DNA genotip tayinin yapılmamış olması, retrospektif olarak dizayn edilmiş olması ve hastaların takip süresinde biyopsi yapılmamış olmasıydı. Ancak poliklinik kontrollerini ve verilerini yansıtması nedeniyle güncel hayat verilerini göstermesi çalışmanın klinisyenlere yol gösterebileceğini düşündürmektedir. Gelecek çalışmalardan beklentilerimizden önemli bir konu ise KHB hastalarında tedavi yanıtının histolojik açıdan değerlendirilmesidir. Literatürde ETV ve TDF'nin birbiriyle karşılaştırıldığı HBV DNA negatifleşme oranının beş yıldan daha fazla uzun dönem sonuçlarını içeren bir çalışmaya rastlanılmamaktadır. Çalışmamızda uzun dönemde ETV ve TDF HBV DNA negatifleşme oranı açısından benzer bulundu (ETV grubunda %95, TDF grubunda %100).

## Sonuç

Çalışmamızda; altıncı ayda ETV ile HBV DNA baskılanması TDF'e göre hızlı olmasına karşın uzun süreli takiplerde aralarında anlamlı farklılık gözlenmedi. Başlangıçtaki hızlı düşüş, ETV grubunda başlangıç HBV DNA seviyesinin daha düşük olmasıyla açıklanabilir. Bununla birlikte HBeAg pozitif hastalarda her iki grupta da ilk iki yıl HBV DNA baskılanması literatürden düşük bulunmasına rağmen uzun dönemde fark gözlemlenmedi. Sonuç olarak ETV ve TDF antiviral tedaviye naif KHB'li hastalarda tedavi yanıtları ve antiviral etkinliği bakımından benzer özellik gösteren potent nükleot(z)id analoglarıdır.

**Yazarların katkısı:** Konsept: ZBD., Dizayn: İÇ., Veri Toplama veya İşleme: ZBD., A.D., Analiz veya Yorumlama: ZBD., İÇ., Literatür Arama: ZBD, İÇ, Yazan: ZBD.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Mali Destek:** Bu çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Papatheodoridis, G., Buti, M., Cornberg, M., Janssen, H., Mutimer, D., Pol, S., & Raimondo, G. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection (2012); *Journal of hepatology*, 57(1), 167-185.
2. European Association for the study of the liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-398.
3. Gordon SC, Krastev Z, Horban A, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate at 240 weeks in patients with chronic hepatitis B with high baseline viral load. *Hepatology* 2013;58:505-513.
4. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-435.
5. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354(10):1001-1010.
6. Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, et al. Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: A systematic review and Bayesian meta-analyses. *Gastroenterology* 2010;139(4):1218-1229.
7. Buti M, Morillas RM, Prieto M, et al. Efficacy and safety of entecavir in clinical practice in treatment-naive Caucasian chronic hepatitis B patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:535-542

8. Güzelbulut F, Ovünç AO, Oetinkaya ZA, et al. Comparison of the efficacy of entecavir and tenofovir in chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology*. 2012;59(114):477-480. doi:10.5754/hge11426
9. Doğan Ü.B, Kara B, Gümürdülü Y, et al. Comparison of the efficacy of tenofovir and entecavir for the treatment of nucleos(t)ide-naive patients with chronic hepatitis B. *Turk J Gastroenterol* 2012;23(3):247-252.
10. Lampertico, Pietro, et al. Entecavir monotherapy in 418 nuc-naive patients with chronic hepatitis B from field practice: high efficacy and favorable safety profile over 3 years of treatment. In: *Annual meeting of the American association for the study of liver diseases: the liver meeting*. Wiley, 2011. p. 1043A-1043A.
11. Ridruejo E, Adrovar R, Cocozella D et al. Effectiveness of entecavir in chronic hepatitis B NUC-naive patients in routine clinical practice. *Int J Clin Pract* 2011;65:866-870.
12. Zoutendijk R, Reijnders JG, Brown A, et al. Entecavir treatment for chronic hepatitis B: adaptation is not needed for the majority of naïve patients with a partial virological response [published correction appears in *Hepatology*. 2011 Dec;54(6):2280]. *Hepatology*. 2011;54(2):443-451.
13. Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:422-430
14. Lampertico P, Soffredini R, Facchetti F, et al. Tenofovir monotherapy suppressed viral suppression in most field practice, treatment-naive patients with chronic hepatitis B followed for 3 years in a multicenter European study. *Hepatology* 2012; 56 Suppl 1: Abstract 401
15. Marcellin P, Heathcote E, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus Adefovir dipivoxil chronic hepatitis B. *N Eng J Med* 2008;359:2442-55.
16. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, et al. Three-year efficacy and safety of TDF disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011;140:132-143
17. Heathcote, E. J., et al. "Long term (4 year) efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAg-positive patients (HBeAg+) with chronic hepatitis B (study 103): preliminary analysis." *Hepatology* 52.4 (2010): 556A.
18. Carey, Ivana, et al. P47 De-novo antiviral therapy with nucleos (t) ide analogues in 'real-life' patients with chronic hepatitis B infection: comparison of virological responses between lamivudine+ adefovir vs entecavir vs tenofovir therapy. *Gut*, 2011, 60.Suppl 2: A22-A23.
19. Ceylan B, Yardimci C, Fincanci M, Eren G, Tozalgan U, Muderrisoglu C, Akkoyunlu Y. Comparison of tenofovir and entecavir in patients with chronic HBV infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(18):2467-2473.
20. Kayaaslan B, Akinci E, Ari A, Tufan ZK, Alpat SN, Gunal O, Tosun S, Guner R, Tabak F. A long-term multicenter study: Entecavir versus Tenofovir in treatment of nucleos(t)ide analogue-naive chronic hepatitis B patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42(1):40-47.
21. Miquel M, Núñez Ó, Trapero-Marugán M, et al. Efficacy and safety of entecavir and/or tenofovir in hepatitis B compensated and decompensated cirrhotic patients in clinical practice. *Ann Hepatol* 2013;12:205-212
22. Ecin, Seval Müzeyyen, Nursel Çalık Başaran, and Murat Aladağ. "Evaluation of the Effectiveness of Tenofovir in Chronic Hepatitis B Patients." *Acta Medica* 2020; 51.1, 9-14.
23. Cai, Dachuan, et al. "Comparison of the long-term efficacy of tenofovir and entecavir in nucleos (t) ide analogue-naive HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B: A large, multicentre, randomized controlled trials." *Medicine* 2019;98.1



24. Seto WK, Lai CL, Fung J, Yuen JC, Wong DK, Yuen MF. Outcome of 4-year treatment of entecavir for treatment-naive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2011;54: S301
25. Song, Jeong Eun; LEE, Chang Hyeong; KIM, Byung Seok. Efficacy of long-term tenofovir disoproxil fumarate therapy in chronic hepatitis B patients with partial virologic response in real practice. *The Korean journal of internal medicine*, 2019, 34.4: 802.
26. Marcellin, Patrick, et al. "Ten year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B virus infection." *Liver International* 2019;39.10 , 1868-1875.
27. Karaagac, Mustafa, et al. Assessment of Efficacy, Reliability, Side Effects and Patient Compliance of Entecavir in Turkish Patients with Nukleos (t) ide Analogues Naive Chronic Hepatitis B." *EJMI* 2019;3(4):322-326.

## Araştırma Makalesi

Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2020;13(2):200-207

doi:10.26559/mersinsbd.698743

### Nefrotik sendromlu hastalarda trombosit indekslerinin değerlendirilmesi

Serra Sürmeli Döven<sup>1</sup>, Harika Kayacan<sup>2</sup>, Semra Erdoğan<sup>3</sup>, Ali Delibaş<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Mersin

<sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin

<sup>3</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Mersin

#### Öz

**Amaç:** Trombositlerin nefrotik sendrom patogeneğinde önemli rolü vardır. Bu çalışmada trombosit indekslerinin nefrotik sendromda belirteç olarak kullanılması araştırıldı. **Yöntem:** Ocak 2017-Şubat 2018 tarihleri arasında merkezimizde Çocuk Nefroloji Polikliniği'nde takip edilen 39 hasta çalışmaya dahil edildi. Katılımcılar, steroide duyarlı nefrotik sendrom (n= 26) ve steroide dirençli nefrotik sendrom (n= 13) olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların nötrofil, lenfosit, lökosit, trombosit sayıları, ortalama trombosit hacmi, trombosit dağılım genişliği, platelekrit ve trombosit sayıları retrospektif olarak elde edildi. Yaş ve cins olarak uyumlu 30 sağlıklı kontrolden de aynı parametreler elde edildi ve hasta grubuyla karşılaştırıldı. **Bulgular:** Hasta grubunda kontrol grubuna göre sırasıyla lökosit, nötrofil, trombosit ve platelekrit değerleri daha yüksek saptandı [(10.83 ± 4.98 x10<sup>3</sup>/µl, 8.96 ± 2.30 x10<sup>3</sup>/µl, P= 0.043), (6.96 ± 4.95 x10<sup>3</sup>/ µl, 4.54 ± 2.39 x10<sup>3</sup>/ µl, P=0.010), (379.49 ± 120.87 x10<sup>3</sup>/µl, 328.83 ± 69.42 x10<sup>3</sup>/ µl, P=0.032), (0.38 ± 0.11%, 0.33 ± 0.06%, P=0.012) ]. Steroid direnci açısından değerlendirildiğinde steroide dirençli nefrotik sendrom grubunda platelekrit değeri kontrole göre daha yüksek bulundu (%0.42 ± 0.14, %0.33 ± 0.06) (P= 0.007). **Sonuç:** Platelekrit, steroide dirençli nefrotik sendromda steroid direncini gösteren bir belirteç olarak kullanılabilir. Bu bulguyu desteklemek için daha geniş hasta grubuyla çalışmalar yapılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Trombositler, trombosit aktivasyonu, nefrotik sendrom

---

**Yazının geliş tarihi:** 04.03.2020

**Yazının kabul tarihi:** 02.06.2020

**Sorumlu yazar :** Uzm Dr Serra Sürmeli Döven, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Mersin, Çiftlikköy-Yenişehir, Mersin

Tel: 0 324 2410000-2043, Fax no: 0 324 2410092 E posta : serrasurmel@yahoo.com

Not: Bu çalışma 03-06/Ekim/ 2018'de Antalya'da yapılan 51. ESPN Toplantısında poster olarak sunulmuştur

## Evaluation of platelet indices as novel markers for nephrotic syndrome

### Abstract

**Aim:** Platelets play an important role in the pathogenesis of nephrotic syndrome, and the aim in this study is to evaluate platelet indices as markers of this disorder. **Methods:** A total of 39 patients with nephrotic syndrome, who were followed by the pediatric nephrology department in our center from January 2017 to January 2018, were included in the study. The participants were divided into two groups, as those with steroid-sensitive nephrotic syndrome (n= 26) and those with steroid-resistant nephrotic syndrome (n= 13). Laboratory parameters, including neutrophils, lymphocytes, white blood cells, platelet counts, mean platelet volume, platelet distribution width, plateletcrit and platelet large cell ratios were reviewed retrospectively. Similar parameters from a control group comprising 30 age- and sex-matched healthy subjects were also evaluated and compared with the study groups. **Results:** White blood cells, neutrophil, platelet and plateletcrit values were found to be greater in the nephrotic syndrome patients than in the controls [(10.83 ± 4.98 x10<sup>3</sup>/µl, 8.96 ± 2.30 x10<sup>3</sup>/µl, P= 0.043), (6.96 ± 4.95 x10<sup>3</sup>/ µl, 4.54 ± 2.39 x10<sup>3</sup>/ µl, P=0.010), (379.49 ± 120.87 x10<sup>3</sup>/µl, 328.83 ± 69.42 x10<sup>3</sup>/ µl, P=0.032), (0.38 ± 0.11%, 0.33 ± 0.06%, P=0.012) respectively]. Plateletcrit values were greater in the steroid-resistant nephrotic syndrome group when compared to the control group (0.42 ± 0.14%, 0.33 ± 0.06%) (P= 0.007). **Conclusion:** Plateletcrit could serve as a marker for steroid-resistant nephrotic syndrome, although further studies involving larger samples should be carried out to determine changes in platelet indices that occur in association with nephrotic syndrome.

**Key words:** Blood platelets, nephrotic syndrome, platelet activation

### Giriş

Nefrotik sendrom (NS) proteinüri, hipoalbuminemi, hiperlipidemi ve ödem ile belirti veren sık görülen glomerüler bir hastalıktır. Nefrotik sendromda kompleman aktivasyonu, dolaşan geçirgenlik faktörlerinin varlığı, anti-inflamatuvar tedavilerden fayda görülmesi, NS'nin patogeneğinde inflamasyonun önemli rol oynadığını göstermektedir.<sup>1</sup> Trombosit belirteçlerinin NS'de aktivasyonu göstermede kullanılabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Trombositoz, NS'de sık görülen bir bulgudur.<sup>2</sup> NS'de trombositlerin hiperagregabl olduğu gösterilmiştir.<sup>3</sup> İnflamasyonu gösteren trombosit belirteçleri, NS'nin aktivasyonu ve prognozunu öngörmeye yol gösterici olabilir.

Ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW), platelekrit (PCT), trombosit sayısı (PLT) ve trombosit büyük-hücre oranı (P-LCR) trombosit aktivasyonunun gösterir ve tam kan sayımında otomatik olarak raporlanır.<sup>4</sup> MPV trombosit hacmini, PDW dolaşan trombositlerdeki şekil farklılıklarını, PCT bir

ünite kan hacmi içindeki trombosit sayısını (total trombosit hacmini gösteren belirteç olup eritrositlerde hematokrite denk gelir)<sup>5</sup> ve P-LCR ise büyük trombositlerin normal trombositlere oranını gösterir. Büyük trombositler daha reaktif olup dislipidemi olan hastalarda vaso-okluziv olaylara katkıda bulunur.<sup>6</sup> Bu çalışmada trombosit indekslerinin NS'de bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek amaçlanmıştır.

### Yöntemler

Ocak 2017-Ocak 2018 arasında merkezimizde Çocuk Nefroloji Polikliniğine başvuran NS tanısıyla izlenen tüm hastalar çalışmaya dahil edildi (N=39). Çalışma Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmış olup, merkezimizdeki Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. Enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hemoglobün (HGB), hematokrit (HCT), Ortalama eritrosit hacmi (MCV), Kırmızı küre dağılım genişliği (RDW), Beyaz kan hücreleri (WBC), PLT, MPV, PDW, PCT, P-LCR, üre, kreatinin, elektrolitler, albumin,

kolesterol, trigliserit, idrar bulguları hastalığın relaps ve remisyon dönemlerinde kayıtlardan elde edildi. Çalışma grubu steroide duyarlı NS (SSNS) ve steroide dirençli NS (SRNS) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki gruptaki hastalar relaps döneminde olup tedavi öncesi laboratuvar değerleri, hem yaş ve cins olarak uyumlu sağlıklı kontrol grubuyla hem de birbirleriyle karşılaştırıldı (N=30). SSNS grubunda ise steroid tedavisi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırılarak steroid tedavisinin trombosit indeksleri üzerine etkisi araştırıldı.

Trombosit indeksleri hematolojik analizörde (Sysmax, XN-1000, SA-01, Japan) flow sitometrik metodlar kullanılarak ölçüldü. Hastalardan alınan kan örnekleri bir saat içinde analiz edildi. Trombosit indekslerini değerlendirmede metodolojik problemler sonucu referans değerleri belirlemede güçlükler ortaya çıkabilmektedir.<sup>7</sup> Sağlıklı kontrol grubu ile hasta grubu karşılaştırarak bu güçlük ortadan kaldırılmıştır.

Nefrotik sendrom tanısı hipalbuminemi (albumin<2.5 g/dl), nefrotik düzeyde proteinüri (40 mg/m<sup>2</sup>/h), hiperlipidemi ve ödem varlığında konuldu. Nefrotik sendromda remisyon, idrarda <4 mg/m<sup>2</sup>/st'in altında proteinüri ya da spot idrarda protein/kreatinin oranının <0.2 olması olarak tanımlandı. SSNS, 4-8 hafta günlük verilen (2mg/kg/g) prednizolon tedavisi sonrasında remisyona giren hasta grubu olarak tanımlanırken, SRNS grubu aynı sürede aynı dozda steroid tedavisi sonrası remisyona girmeyen hasta grubu olarak tanımlandı. Renal biyopsi 1-10 yaşında olan, hipertansiyonu olmayan, normal böbrek fonksiyonu ve kompleman düzeyleri olan ve steroid tedavisine iyi yanıt alınan hastalara minimal değişiklik hastalığı ön tanısı düşünülerek yapılmadı. SRNS grubundaki hastaların tamamına böbrek biyopsisi uygulandı.

#### *İstatistiksel analiz*

Sürekli ölçümlere ait normallik kontrolleri Shapiro Wilk testi ile test edildi. Kontrol ve nefrotik sendromlu bireylerde sürekli ölçümler bakımından farklılıklar için Student t testi kullanıldı. Kontrol, steroide

dirençli ve steroide duyarlı nefrotik sendromlu bireylerde sürekli ölçümlere ait farklılıkları tespit etmek için Varyans analizi kullanıldı. Varyansların homojenliği kontrolleri Levene testi ile test edildi ve homojen olanlarda gruplar arası farklılıklar One Way ANOVA testi ile heterojen olanlar Welch testi ile test edildi. İkili karşılaştırmalar için ise Bonferroni testi ve Games-Howell testleri kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve standart sapma değerleri verildi. Kategorik değişkenler arasındaki bağımlılık ise Pearson Ki-Kare testi ile test edildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak sayı ve yüzde değerleri verildi. İstatistik anlamlılık olarak p<0.05 alındı.

#### **Bulgular**

Nefrotik sendrom tanısıyla izlenen 39 hasta çalışmaya dahil edildi (26 erkek, 13 kız). Steroide dirençli nefrotik sendrom grubunda 13, SSNS grubunda ise 26 hasta vardı. Steroide dirençli nefrotik sendrom tanısı konulan hastalara yapılan böbrek biyopsisi sonucunda hastaların yedisinde fokal segmental glomeruloskleroz, ikisinde minimal değişiklik hastalığı, dördünde membranoproliferatif glomerulonefrit saptandı. Hastaların hiç birinde tromboembolik bir durum gözlenmedi.

Hastaların ortalama yaşları SRNS ve SSNS grubunda sırasıyla 9.92±3.54 (5-17) ve 9.34±4.13 (2-18) yaş idi. Nefrotik sendromlu hastalarda WBC, nötrofil sayısı, PLT ve PCT değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti (Tablo 1). Plateletrit değerleri SRNS grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti (p= 0.007) (Tablo 2). Steroide duyarlı nefrotik sendrom grubundan 24 hastanın steroid tedavisi öncesi ve sonrası hematolojik değerleri mevcuttu. Steroid etkisi bakımından değerlendirildiğinde tedavi sonrası PDW, MPV and P-LCR değerleri düşerken HCT, RBC and MCV değerleri yükselmişti (Tablo 3). Steroid tedavisi sonrasında PCT değerleri açısından anlamlı farklılık gözlenmedi.

**Tartışma**

Trombosit indekslerinin inflamatuvar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit, ankilozan spondilit, ülseratif kolit ve ateroskleroz gibi çeşitli inflamatuvar hastalıklarda tanısal değeri olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>8-11</sup> Ortalama trombosit hacmi değişik inflamatuvar

durumlarda negatif ya da pozitif akut faz reaktanı olarak değişiklik gösterir.<sup>12</sup> Literatürde NS'nin PLT<sup>13</sup>, PDW değerlerinde artış ve MPV'de azalma<sup>14</sup> ile ilişkili olduğu gösterilirken NS ile PCT artışı arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma bulunmamaktadır. Platelekritin SRNS'de steroid direncini gösteren bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz.

**Tablo 1.** Nefrotik sendrom ve kontrol gruplarının hematolojik ve biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması

	<b>Kontrol (n=30)</b>	<b>Nefrotik Sendrom (n=39)</b>	<b>p</b>
Total protein	7.49 ± 0.40	4.50 ± 0.75	<b>&lt;0.001</b>
Albümin	4.67 ± 0.29	2.12 ± 0.67	<b>&lt;0.001</b>
Üre	23.81 ± 6.11	33.21 ± 26.37	<b>0.040</b>
Kreatinin	0.46 ± 0.11	0.48 ± 0.74	0.895
HGB	12.76 ± 0.97	12.45 ± 1.71	0.358
HCT	38.24 ± 2.78	36.69 ± 5.10	0.113
MCV	77.22 ± 5.67	78.23 ± 5.52	0.460
WBC	8.96 ± 2.30	10.83 ± 4.98	<b>0.043</b>
LYMPH	3.50 ± 1.45	2.87 ± 1.43	0.074
NEUT	4.54 ± 2.39	6.96 ± 4.95	<b>0.010</b>
PLT	328.83 ± 69.42	379.49 ± 120.87	<b>0.032</b>
RDW	13.27 ± 0.87	13.83 ± 1.49	0.056
PDW	11.18 ± 190	11.17 ± 1.87	0.989
MPV	9.99 ± 0.93	9.97 ± 1.00	0.930
PCT	0.33 ± 0.06	0.38 ± 0.11	<b>0.012</b>
P-LCR	24.56 ± 7.38	24.57 ± 7.90	0.994

HGB: Hemoglobün (g/dl), HCT: Hematokrit (%), MCV: Ortalama trombosit hacmi (fL), WBC: Beyaz kan hücreleri (x10<sup>3</sup>/microlitre), LYMPH: Lenfosit (x10<sup>3</sup>/microlitre), NEUT: Nötrofil (x10<sup>3</sup>/microlitre), PLT: Trombositler (x10<sup>3</sup>/microlitre), RDW: Kırmızı küre dağılım genişliği (%), PDW: Trombosit dağılım genişliği (fL), MPV: Ortalama trombosit hacmi (fL), PCT: Platelekrit (%), P-LCR: Trombosit büyük hücre oranı (%)

Aktive olmuş trombositler inflamatuvar ve immün hücrelerle etkileşerek kemokin, sitokin ve büyüme faktörlerinin salınımında önemli rol oynarlar.<sup>15</sup> Trombosit aktivasyonu B ve T-hücre cevabında değişikliklere ve kompleman aktivasyonuna<sup>16</sup> yol açar. Aktive olmuş trombositler granüller salgılayarak kemotaksi, proliferasyon ve endotelial

hasara yol açar.<sup>17</sup> Zdrojewski<sup>18</sup> glomerüler hasar üzerinde trombosit aktivasyonunun önemini göstermiş olup trombositlerin glomerülonefrit gelişiminde rol oynadığını ortaya koymuştur. Çalışmamızda da NS'li hastaların kontrol grubuyla kıyaslandığında PLT, PCT, WBC değerlerinin daha yüksek olması, NS'li hastalarda inflamasyonun varlığını göstermektedir.

**Tablo 2.** Kontrol, steroide dirençli ve steroide duyarlı nefrotik sendrom gruplarının hematolojik değerlerinin karşılaştırılması

	<b>Kontrol (n=30)</b>	<b>SRNS (n=13)</b>	<b>SSNS (n=26)</b>	<b>p</b>
HGB	12.76 ± 0.97	11.80 ± 1.89	12.78 ± 1.56	0.090
HCT	38.24 ± 2.78	35.11 ± 5.93	37.49 ± 4.54	0.198
RBC	4.97 ± 0.46	4.57 ± 0.95	4.78 ± 0.63	0.241
MCV	77.22 ± 5.67	77.39 ± 6.64	78.65 ± 4.96	0.614
MCH	25.85 ± 2.24	26.18 ± 3.15	26.83 ± 1.91	0.614
MCHC	33.45 ± 1.10	33.65 ± 2.12	34.16 ± 1.17	0.087
WBC	8.96 ± 2.30	10.91 ± 4.61	10.78 ± 5.25	0.144
NEUT	4.54 ± 2.39	7.66 ± 5.12	6.61 ± 4.93	0.079
PLT	328.83 ± 69.42	432.69 ± 140.12	352.88 ± 102.82	0.051
RDW	13.27 ± 0.87	14.52 ± 1.75	13.49 ± 1.24	0.070
PDW	11.18 ± 1.90	10.80 ± 1.69	11.35 ± 1.92	0.686
MPV	9.99 ± 0.93	9.75 ± 0.83	10.07 ± 1.06	0.635
PCT	0.33 ± 0.06	0.42 ± 0.14*	0.36 ± 0.09	<b>0.007</b>
P-LCR	24.56 ± 7.38	23.10 ± 6.61	25.29 ± 8.37	0.704

\*: Kontrol grubuyla farkı

SRNS: Steroide dirençli nefrotik sendrom, SSNS: Steroide duyarlı nefrotik sendrom, HGB: Hemoglobün (g/dl), HCT: Hematokrit (%), MCV: Ortalama trombosit hacmi (fL), WBC: Beyaz kan hücreleri ( $\times 10^3$ /microliter), LYMPH: Lenfosit ( $\times 10^3$ /microlitre), NEUT: Nötrofil ( $\times 10^3$ /microlitre), PLT: Trombositler ( $\times 10^3$ /microlitre), RDW: Kırmızı küre dağılım genişliği (%), PDW: Trombosit dağılım genişliği (fL), MPV: Ortalama trombosit hacmi (fL), PCT: Platelekrit (%), P-LCR: Trombosit büyük hücre oranı (%)

Literatürde inflamasyonu göstermede PCT'nin MPV'ye göre daha üstün olduğu bildirilmektedir.<sup>19</sup> Platelekrit yüzdesinde artışın otoimmün gastrit<sup>20</sup>, akut koroner sendrom<sup>21</sup> yanı sıra inflamatuvar bağırsak hastalıklarının şiddeti ve aktivasyonu<sup>22,23</sup> da ilişkisi gösterilmiştir.

Ayrıca PCT'nin pulmoner tüberküloz<sup>24</sup>, endotoksemi<sup>25</sup>, gastrit<sup>26</sup>, ST yükselmesi olmadan miyokard infarktüsü<sup>27</sup> ve juvenil romatoid artrit<sup>28</sup> gibi inflamatuvar durumlarla da ilişkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

**Tablo 3.** Steroide duyarlı nefrotik sendrom grubunda steroid tedavisi öncesi ve sonrası hematolojik değişiklikler

	SSNS1 (n=24)	SSNS 2 (n=24)	p
HGB	12.87±1.52	13.28±1.70	0.153
HCT	37.73 ± 4.25	40.28 ± 4.93	<b>0.004</b>
RBC	4.78 ± 0.58	4.99 ± 0.64	<b>0.027</b>
MCV	79.08 ± 4.87	80.64 ± 3.63	<b>0.020</b>
WBC	10.12 ± 3.79	12.20 ± 5.30	0.147
LYMPH	2.99 ± 1.37	3.60 ± 1.80	0.131
NEUT	6.12± 3.96	7.42 ± 4.54	0.323
PLT	350.08 ± 106.48	375.46 ± 103.25	0.215
RDW	13.30 ± 1.06	14.02 ± 2.20	0.105
PDW	11.37 ± 1.99	10.84 ± 1.85	<b>0.022</b>
MPV	10.07 ± 1.10	9.76 ± 0.99	<b>0.029</b>
PCT	0.35± 0.09	0.36 ± 0.09	0.478
P-LCR	25.39 ± 8.73	23.14 ± 8.37	<b>0.039</b>

SSNS 1: Steroid tedavisi öncesi Steroide Duyarlı Nefrotik Sendrom Grubu, SSNS 2: Steroid tedavisi sonrası Steroide Duyarlı Nefrotik Sendrom Grubu

Daha önce yapılan bir çalışmada<sup>29</sup> MPV'nin SRNS'li hastalarda SSNS'li hastalarla kıyaslandığında anlamlı olarak düşük olduğu saptanmış olup MPV'nin steroid direncini göstermede kullanılabilir bir belirteç olabileceği saptanmıştı. Çalışmamızda iki grup arasında MPV düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Steroid tedavisinin hem kanda hem de kemik iliğinde eritrosit, polimorfonükleer lökosit ve trombosit sayısını artırdığı bilinmektedir.<sup>30</sup> Steroid tedavisinin hematolojik indeksler üzerine etkisini belirleyebilmek için steroid tedavisi öncesi ve tedavinin bitiminde (üç aylık tedavi sonrası) bu değerler karşılaştırıldığında HCT, RBC ve MCV değerlerinde artış olduğu gözlenmiştir. Bu değişiklikler steroidin

kırımını kan hücreleri üzerindeki etkisine bağlanabilir. Steroid tedavisi sonrası PDW, MPV ve P-LCR değerleri düşerken, PCT ve PLT değerlerinde tedavi öncesi ve sonrası fark gözlenmemiştir. Platelekrit değerlerinin steroid tedavisinden etkilenmemesi sebebiyle, tedavi öncesi PCT değerleri yüksek olan hastalarda steroid tedavisine direncin daha yüksek olabileceği öngörülebilir.

Çalışmanın sınırlılığı geriye dönük olması ve az sayıda hasta ile yapılmasıdır. Çalışmada steroid dirençli nefrotik sendromu olan hastaların tedavi öncesi PCT değerlerine bakılması ve PCT değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek saptanması sebebiyle PCT'nin steroid direnci gelişebileceğini ön görmede bir belirteç olarak kullanılabilmesi düşünülmüştür. Ancak bu bulgularla PCT düşüklüğünün SRNS gelişmesine yol açan bir neden olduğu söylenemez.

Sonuç olarak bu çalışmaya göre PCT, SRNS'de steroid direncini gösteren bir belirteç olarak kullanılabilir. Daha büyük hasta grubuyla, prospektif çalışmalar yapılması NS ile ilişkili PCT değişikliklerini daha belirgin olarak gösterecektir.

**Yazar katkısı:** SSD; Hipotezin oluşturulması, tasarım, yorumlama, makalenin yazımı, HK; Veri toplama ve işleme, yorumlama, SE; İstatistiksel analizin yapılması, yorumlama, Bİ; Veri toplama ve işleme, yorumlama, AD; Hipotezin oluşturulması, tasarım, yorumlama

**Çıkar çatışması:** Bu çalışmayla ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Mali destek:** Bu çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. Bauvois B ve ark. Specific changes in plasma concentrations of matrix metalloproteinase-2 and -9, TIMP-1 and TGF-beta 1 in patients with distinct types of primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(4):1115-1122.

2. Dame C ve Sutor AH. Primary and secondary thrombocytosis in childhood. *Br J Haematol.*2005;129:165-177.
3. Walter E ve ark. Platelet hyperaggregability as a consequence of the nephrotic syndrome. *Thromb Res.*1981;23:473-479.
4. Kocyigit I ve ark. The role of platelet activation in determining response to therapy in patients with primary nephrotic syndrome. *Platelets* 2012;24:474-479.
5. Shah B, ve ark. Mean platelet volume and long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2013;111:185-189.
6. Bain BJ ve Bates I. Basic haematological techniques. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I (eds). *Dacie and Lewis Practical Haematology*, 9<sup>th</sup> ed. Edinburgh: Churchill Livingstone;2001:19-46.
7. Giovanetti TV ve ark. Platelet indices: laboratory and clinical applications. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011;33(2): 64-165.
8. Ozturk ZA ve ark. Could platelet indices be new biomarkers for inflammatory bowel diseases? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:334-341.
9. Kim DA ve Kim TY. Controversies over the interpretation of changes of mean platelet volume in rheumatoid arthritis. *Platelets* 2011;22:79-80. <http://dx.doi.org/10.3109/09537101003663758>.
10. Kisacik B ve ark. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008;75:291-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.06.016>.
11. Takeyama H ve ark. Platelet activation markers are associated with Crohn's disease activity in patients with low C-reactive protein. *Dig Dis Sci* 2015;60:3418-3423. <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-015-3745-2>.
12. Budak YÜ ve ark. The use of platelet indices, platelekrit, mean platelet volume



- and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: A systematic review. *Biochemia Medica* 2016;26(2):178-193.
13. Grotto HZW ve Noronha JFA. Platelet larger cell ratio (P-LCR) in patients with dyslipidemi. *Clin. Lab. Haem.* 2004;26:347-349.
  14. Machleidt C ve ark. Multifactorial genesis of enhanced platelet aggregability in patients with nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1989;36:1119-1124
  15. Gawaz M ve ark. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2005;115:3378-3384
  16. Sowa JM, Crist SA, Ratliff TL, Elzey BD. Platelet influence on T- and B-cell responses. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2009;57(4):235-241.
  17. Peerschke EI ve ark. Platelet mediated complement activation. *Adv Exp Med Biol* 2008; 632:81-91.
  18. Zdrojewski Z ve ark. Influence of spontaneous platelet aggregation on progression of glomerular disease. *Nephron* 2002;92:36-42.
  19. Coskun ME ve ark. Plateletcrit: A Possible Biomarker of Inflammation in Hepatitis A Infection. *Niger J Clin Pract* 2019;22:727-730.
  20. Yuksel O ve ark. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: Mean platelet volume. *Platelets* 2009;20:277-281.
  21. Ergelen M ve Uyarel H. Plateletcrit: A novel prognostic marker for acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2014;177:161.
  22. Ozturk ZA ve ark. Could platelet indices be new biomarkers for inflammatory bowel diseases? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:334-341.
  23. Tang J ve ark. Plateletcrit: A sensitive biomarker for evaluating disease activity in Crohn's disease with low hs-CRP. *J Dig Dis* 2015;16:118-124.
  24. Sahin F ve ark. Prominent features of platelet count, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in pulmonary tuberculosis. *Multidisciplinary respiratory medicine.* 2012;7(1):38.
  25. Yilmaz Z ve ark. Evaluation of platelet count and its association with plateletcrit, mean platelet volume, and platelet size distribution width in a canine model of endotoxemia. *Veterinary clinical pathology.* 2008;37(2):159-163.
  26. Tuzun A ve ark. The predictive value of mean platelet volume, plateletcrit and red cell distribution width in the differentiation of autoimmune gastritis patients with and without type I gastric carcinoid tumors. *Platelets.* 2014;25(5):363-366.
  27. Gul M ve ark. Long-term prognostic significance of admission plateletcrit values in patients with non-ST elevation myocardial infarction. Blood coagulation & fibrinolysis. *An international journal in haemostasis and thrombosis.* 2016;27(6):696-701.
  28. Vakili M ve ark. Changes of platelet indices in juvenile idiopathic arthritis in acute phase and after two months treatment. *Iran J Pediatr* 2016;26:e5006.
  29. Göknaar N ve ark. The Importance of Mean Platelet Volume in Children with Nephrotic Syndrome. *Dicle Medical Journal.* 216;43(2):275-278.
  30. Gilman Goodman A ve ark. Adrenocortical steroids. *The Pharmacological basis of theurapeutics* 9th ed. 1998;59:1465-1485.

## Araştırma Makalesi

Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2020;13(2):208-217

doi:10.26559/mersinsbd.657023

### Tıp ve diş hekimliği fakülteleri arasındaki radyolojik konsültasyon profilinin değerlendirilmesi

Ceyda Gürhan<sup>1</sup>, Selen Bayraktaroğlu<sup>2</sup>, Elif Şener<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Radyolojisi AD, İzmir

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD, İzmir

#### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı; radyolojik konsültasyon amacıyla yönlendirilen hastaların başlıca yönlendirilme sebeplerini araştırarak, tıp ve diş hekimliği fakültesi arasındaki genel radyolojik konsültasyon profilinin belirlenmesidir. **Yöntem:** 2017-2018 tarihleri arasında, EÜ Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi AD ve E.Ü Tıp Fakültesi Radyoloji AD birimine radyolojik konsültasyon amacıyla sevk edilen tüm olguların kayıtları incelendi. Olgular; yaş, cinsiyet, konsültasyon nedeni ve mevcut patoloji lokalizasyonuna yönelik sınıflandırıldı. Elde edilen veriler tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanılarak değerlendirildi. **Bulgular:** Toplam 80 adet radyolojik konsültasyon olgusu incelendiğinde, 65 tanesinin diş hekimliği fakültesinden tıp fakültesine; 15 olgunun ise tıp fakültesinden diş hekimliği fakültesine yönlendirildiği belirlendi. Olguların yaş ortalamasının 49 olarak belirlendiği çalışmamızda katılımcıların 44 tanesi erkek (%55) iken, 36 tanesinin kadın (%45) olduğu saptandı. Diş hekimliği fakültesinden tıp fakültesine radyolojik konsültasyon amacıyla yönlendirilen hastaların başlıca yönlendirilme sebepleri arasında malign lezyon şüphesi olan olgularda ileri tetkik gerekliliği (%39) ve cihazın görüntüleme hacmini (FOV) (Field of view) aşan geniş kemik içi lezyon varlığı (%35) yer almaktaydı. Mevcut patolojilerin en sık yerleşim bölgesi mandibula (%25) olarak belirlenirken, en sık talep edilen ileri radyografik tetkik bilgisayarlı tomografi ile görüntüleme (%48.7) idi. Tıp fakültesinden diş hekimliği fakültesine en sıklıkla yönlendirilen olguların başında ise travma olguları yer alırken (%54), bunu odontojenik kist cerrahisi sonrası kontrol (%33) ve dentofasiyal anomali olguları (%13) izledi. En sık talep edilen radyografik tetkik ise panoramik radyografi ile görüntüleme (%100) idi. **Sonuç:** Diş hekimliği fakültesi ve tıp fakültesinden radyolojik konsültasyon amacıyla yönlendirilen hastaların başlıca yönlendirilme sebepleri birbirinden farklılık göstermektedir. Radyolojik konsültasyon, hastanın durumunun belirlenmesi ve en uygun tedavinin planlanmasında önemli katkı sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Diş hekimliği, radyoloji bölümü, konsültasyon

---

**Yazının geliş tarihi:**10.12.2019

**Yazının kabul tarihi:**19.03.2020

**Sorumlu Yazar:** Ceyda Gürhan, Ege Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi AD, Bornova, İzmir

E-posta: cydgrhn@gmail.com Tel: 0(232)3881081, Fax:0(232)3880325

## **The assessment of radiological consultation profile between faculty of medicine and dentistry**

### **Abstract**

**Aim:** The aims of study were to evaluate main reasons of radiological consultation cases referred from both faculty of dentistry and faculty of medicine and to determine the general radiological consultation profiles between these two faculties. **Methods:** Cases both referred to the Radiology department of Faculty of Dentistry and Faculty of Medicine, Ege University for radiological consultation between 2017 and 2018 were evaluated. Data were classified according to the age, sex, reason for radiological consultation and location of the pathology. The variables were analysed using descriptive analysis. **Results:** 80 (36 females,44 males) radiological consultation cases were evaluated. 65 cases were referred to the Faculty of Medicine, while 15 cases were consulted to the Faculty of Dentistry. The mean age was 49. The most common location of the pathologies was the mandible (32.5%). "Further evaluation requirement with advanced imaging modalities" and "Intrabony lesions with dimensions extending the FOV (Field of view) of imaging modality" were the main reasons of consultation from Faculty of Dentistry, while the imaging modality frequently requested was computed tomography (48.7%). Through the cases referred from Faculty of Medicine, "trauma cases (54%)" were the most common consultation reason followed by "control cases after the odontogenic cyst surgery (33%)" and "dentofacial anomaly cases (13%)". Orthopantomography (100%) was the most frequently requested imaging modality. **Conclusion:** The main reasons of radiological consultations were different from each other. Radiological consultations in medical field have provided important contributions in terms of determining the most appropriate treatment planning and patient's status.

**Keywords:** Dentistry, department of radiology, consultation

### **Giriş:**

Konsültasyon; bir hastanın takip ve tedavisi konusunda bir hekimin kendi branşı veya farklı branştan hekimlerin fikrini alma ve bu öneriler doğrultusunda hastanın tedavi planlamasına ve izlemine yön vermesi anlamına gelir.<sup>1</sup> Bugün hem tıp alanında hem de diş hekimliği uygulamalarında bilgi birikimi ve uzmanlık dallarının artması ile herhangi bir daldaki görev yapan hekimin öncelikle kendi alanı içerisindeki konulara yoğunlaşmasını, böylelikle alanı dışındaki konularda yeterli donanıma sahip olamamasına neden olmaktadır. Bu eksikliğin giderilmesi için tıp ve diş hekimleri gerek duyduklarında hastalarına doğru tanı koymak ve en uygun tedavi planlamasını yapabilmek için konsültasyona ihtiyaç duyabilir.<sup>2</sup>

Diş hekimi ile tıp hekimi arasındaki konsültasyon; medikal konsültasyon ve dental konsültasyon şeklinde iki türlü olabilmektedir.<sup>3</sup> Diş hekimleri oral bulguların sistemik bir hastalıkla ilişkilendirmek veya

hastalarının anamnezinde mevcut belirsizlikleri gidermek amacıyla uygulayacakları tedavi öncesinde tanıya yönelik farklı tetkikleri içeren (Örn: laboratuvar testleri, ileri görüntüleme tetkikleri) çeşitli medikal konsültasyonlar talep edebilir.<sup>4</sup> Günümüzde dünya çapında ortalama yaşam süresinin uzaması ile birlikte; diş hekimleri kliniklerinde akut veya kronik hastalıkları olan ve düzenli ilaç kullanan ileri yaş grubundan birçok bireyi tedavi etmektedirler.<sup>5</sup> 1900'lü yıllarda Amerika'da 47 olan ortalama yaşam süresinin 2000'li yıllara gelindiğinde 74'e ulaşması; diş hekimlerinin ileri yaş grubunda yer alan hastaları için talep ettikleri medikal konsültasyon sayısını arttırmaktadır.<sup>6</sup>

Bunun yanı sıra tıp hekimleri de hastalarına uygulayacakları operasyon, radyoterapi-kemoterapi, kemik iliği transplantasyonu gibi tedaviler sonrası oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi adına tedavi öncesinde hastalarının dental

şikayetinin giderilmesini talep edebilmektedir. Yine fokal enfeksiyon şüphesi olan hastalarda odontojen odakların belirlenmesi amacıyla tıp hekimleri diş hekimlerinden talep ettikleri dental konsültasyonuna ihtiyaç duyabilmektedir.<sup>2</sup>

Bir hastalığa doğru tanının konması, en az gerçekleştirilecek tedavi kadar önemli bir aşamadır. Bu aşamada günümüzde hızla gelişmekte olan teknoloji yardımıyla gerçekleştirilen radyolojik değerlendirmeler, tanı aşamasının en önemli basamaklarından birisi haline gelmiştir.<sup>7</sup> Hem tıp hem de diş hekimliği fakültelerinde radyoloji birimi özellikle tanı aşamasında görev alan bölümlerdir. Bu kapsamda diş hekimliği fakültelerinin radyoloji birimlerinde intraoral (periapikal radyografi, oklüzal radyografi, ısırma (bite-wing) radyografisi) ve ekstraoral (panoramik radyografiler, el-bilek-sefalometrik projeksiyonlar, temporomandibuler eklem grafileri) görüntüleme tekniklerinin yanı sıra, dental volümetrik tomografi (DVT) ve ultrasonografi (USG) gibi gelişmiş görüntüleme yöntemleri kullanılarak çeşitli patolojilere dair detaylı incelemeler yapılmaktadır. Diş ve ağız sağlığının yeniden kazanılması ve devamında gereken periyodik muayeneler için dental radyografiler son derece önemlidir. Amacına uygun şekilde elde edilmiş olan röntgenler diş ve çevre dokularda lokalize patolojileri teşhis etmeye yardımcı olup; basit bir diş çürüğünden kist, oral malignite, metabolik ve sistemik hastalıklarla birlikte oluşan değişikliklerin saptanmasına kadar birçok aşamada hekimlere rehberlik ederler.

Gelişen teknoloji ile birlikte 2000'li yılların başında özellikle DVT'lerin diş hekimliği pratiğinde yerini almasıyla birlikte maksillofasiyal bölgedeki birçok patolojinin tanısı diş hekimleri tarafından kolaylıkla konulmaya başlamıştır.<sup>8</sup> DVT'nin medikal bilgisayarlı tomografi ile kıyaslandığında hastaya ulaşan radyasyon dozunun daha düşük olup, voksel boyutlarının daha küçük olması da uzaysal çözünürlüğünün ve görüntü kalitesinin daha iyi olmasını sağlamıştır. Hızlı tarama süresi ile maliyet ve kapladığı alanın küçük olması gibi avantajları da bünyesinde barındıran bu gelişmiş görüntüleme yöntemi; oral implantolojiden

temporo-mandibular eklemlerle ilişkili patolojilere kadar diş hekimliğinin birçok farklı disiplininde ayrıntılı bilgi sağlarken; nazal kavite, paranazal sinüsler, havayolu, servikal vertebra temporal kemik gibi anatomik yapıların incelenmesine de imkan tanır.<sup>8</sup> Sağladığı birçok avantaja rağmen yumuşak doku görüntüleme aşamasında yetersizliği veya bazı DVT cihazlarının görüntüleme alanının (Field of view) (FOV) geniş çaplı patolojilerin görüntülenmesi için yetersiz olduğu durumlarda, daha detaylı radyolojik tetkiklerin gerçekleştirilebilmesi amacıyla hastalar tıp fakültesi radyoloji birimlerine sevk edilmektedirler.<sup>9,10</sup>

Literatürde diş hekimliğinden tıp fakültesi branşlarına yapılan konsültasyon dağılımlarını inceleyen çalışmalar gözden geçirildiğinde, olguların sıklıkla kardiyoloji, iç hastalıkları, onkoloji, immünoloji, kalp-damar cerrahisi, göğüs hastalıkları-alerji, kadın hastalıkları ve doğum, kulak-burun-boğaz hastalıkları, ortopedi ve travmatoloji, dermatoloji gibi bölümlere yönlendirildiği, söz konusu bölümler arasında en fazla konsültasyon talep edilen bölümün de kardiyoloji birimi olduğu göze çarpmaktadır.<sup>2,4-6</sup> Medikal konsültasyon amacıyla yönlendirilen branşlardan biri de radyoloji birimi olmakla birlikte, bu birime diş hekimleri tarafından radyolojik konsültasyon amacıyla yönlendirilen olguların dağılımına yönelik bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Retrospektif olarak planlanan çalışmamızda amacımız; diş hekimliği fakültesinden tıp fakültesi radyoloji bölümüne radyolojik konsültasyon amacıyla yönlendirilen hastaların, tıp fakültesine yönlendirilme sebepleri araştırırken; tıp fakültesinden diş hekimliği fakültesine yapılan konsültasyonların da kaydı tutularak tıp ve diş hekimliği fakülteleri arasındaki radyolojik konsültasyon profilini belirlemektir.

## Yöntem

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 70198063 sayılı ve 18-2.1/8 karar numaralı etik kurul kararı ile onaylanan ve retrospektif olarak planlanan çalışmamız dahilinde 2017-2018 yılları arasında üniversitemiz diş hekimliği fakültesi ve tıp fakültesi radyoloji anabilim dalları arasında radyolojik konsültasyonu yapılan olgular;

- Grup 1: Diş hekimliği fakültesinden tıp fakültesine radyolojik konsültasyon talep edilen olgular

- Grup 2: Tıp fakültesinden diş hekimliği fakültesine radyolojik konsültasyon talep edilen olgular olmak üzere çift yönlü olarak tarandı.

Diş hekimliği ile tıp fakültesinin radyoloji dışındaki diğer disiplinlerinden (dahiliye, immünoloji, onkoloji vb.) talep edilen medikal ve dental konsültasyonlar ise çalışma dışı bırakıldı.

Grup 1 için tıp fakültesi bünyesinde bulunan bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme ve ultrasonografi cihazlarından faydalanılırken; Grup 2'deki konsültasyonlar için ise diş hekimliği fakültesinde bulunan ortopantomografi ve dental volümetrik tomografi cihazları kullanıldı. Yapılan tarama sonucunda elde edilen verileri standart olarak kaydetmek için; çalışma detaylarına uygun olarak hazırlanıp ekte sunulan olgu formu oluşturuldu (Tablo1). 5 ana bölümden oluşan olgu formunun birinci bölümünde çalışmaya dahil edilen olguların yaş ve cinsiyeti gibi demografik bilgilerinin yanı sıra başvuru tarihi yer almaktaydı. İkinci bölümde konsültasyon isteyen fakülte ve hekim bilgileri yer alırken, üçüncü bölümde konsültasyon istenen olgunun lokalizasyonu sorgulandı. Dördüncü bölümde talep edilen konsültasyonun sebeplerine dair parametreler yer alırken, olgu formunun son bölümünde talep edilen radyografik yöntemi bilgileri kaydedildi.

### İstatistiksel analiz

Araştırma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizi aşamasında SPSS 21.0 programından (IBM Corp., Armonk, NY,

USA) faydalanıldı. Olgu formunda yer alan parametrelere göre kaydedilen çalışma verileri tanımlayıcı istatistiksel analiz yöntemleri kullanılarak değerlendirildi.

**Tablo 1:** Olgu formu

<b>Demografik veriler:</b> Hasta No: Başvuru tarihi: Yaş: Cinsiyet: <b>Konsülte Eden Fakülte :</b> Tıp Fakültesi Diş Hekimliği Fakültesi <b>Konsülte Eden Hekim:</b> <b>Konsültasyonu İstenen Patolojinin Yerleşimi:</b> Maksiller sinüs Maksilla Mandibula TME ( kondil/koronoid çıkıntı) Yumuşak doku ( tükürük bezi,lenf nodu....) Diğer (lütfen belirtiniz) <b>Konsültasyon Nedeni:</b> Yetersiz FOV Yumuşak doku incelemesi Malignite şüphesi Ortopantomografi istemi Travma Dentofasiyal anomali Diğer <b>Talep edilen Radyolojik Tetkik:</b> MRG USG BT OPG PET-BT Diğer (lütfen belirtiniz)
---

## Bulgular

Diş hekimliği fakültesi ile tıp fakültesi arasında 2017-2018 yılları arasında konsültasyon talebinde bulunmuş olgular değerlendirildiğinde; radyoloji dışındaki diğer disiplinler arasında (dahiliye, immünoloji, onkoloji vb.) yapılan konsültasyonlar çalışma dışı bırakıldığında, iki fakülte arasında radyolojik konsültasyon talep edilmiş toplam 80 adet olgu belirlendi. Radyolojik konsültasyon talebinde bulunmuş toplam

80 olgu incelendiğinde, 65 adet olgu (%81) diş hekimliğinden tıp fakültesine radyolojik konsültasyon talep edilen olgular iken (Grup 1), tıp fakültesinden diş hekimliği fakültesine

radyolojik konsültasyon talep edilen (Grup 2) olgu sayısının 15 olduğu gözlemlendi (%19) (**Tablo 2**).

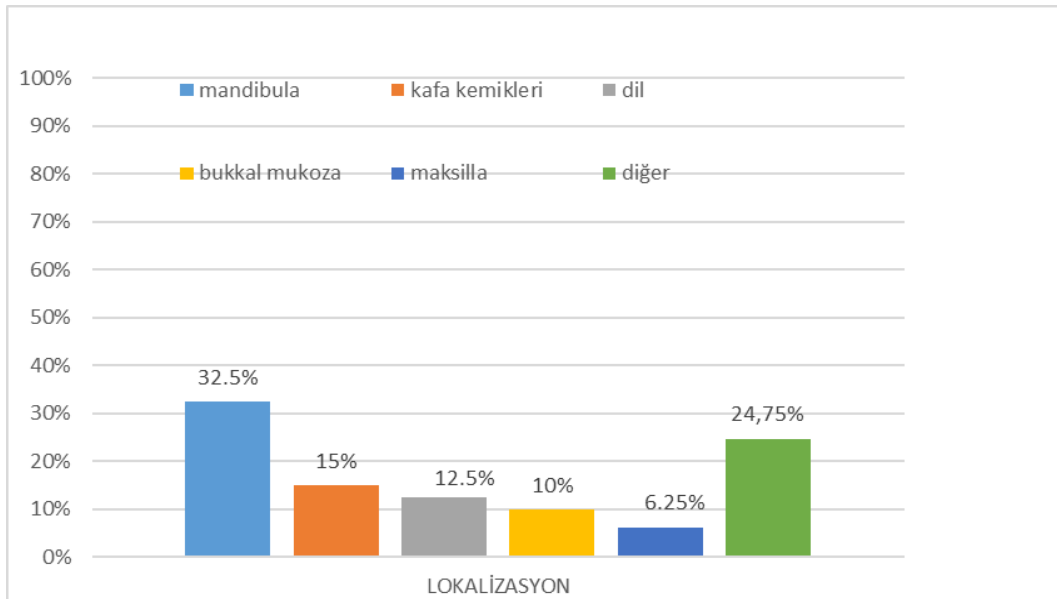
**Tablo 2:** Diş hekimliği fakültesi ile tıp fakültesi arasında radyolojik konsültasyonu talep edilen olguların demografik dağılımı

		Tüm Olgular	Grup 1	Grup 2
		n, (%)		
	<b>Tüm Olgular n, (%)</b>	<b>80, (%100)</b>	65, (%81)	15, (%19)
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	36, (%45)	27, (%41.5)	7, (%46.6)
	Erkek	44, (%55)	38, (%58.5)	8, (%53.4)
<b>Yaş Ortalaması</b>		49	51.5	37.8

Yaş ve cinsiyet gruplarına göre dağılımlar incelendiğinde; tüm olgulardan 44 tanesinin erkek (%55), 36 tanesinin ise kadın (%45) olduğu saptandı. Karşılıklı konsültasyon talep edilen olguların tümünün (80 olgu) yaş ortalaması 49 iken; diş hekimliğinden konsülte edilen hastaların yaş ortalaması 51.5, tıp fakültesinden konsülte edilenlerin yaş ortalaması ise 37.8 olarak belirlendi (**Tablo 2**).

Konsültasyon istenen olgulardaki patolojilerin lokalizasyonuna yönelik yapılan

değerlendirmede; patolojilerin çoğunun mandibulada yer aldığı dikkat çekmekteydi. Çalışmaya dahil edilen olguların 26'sı mandibulada (%32.5) yer alırken, bunu sırasıyla kafa kemikleri (12, %15), dil (10, %12.5), bukkal mukoza (8, %10) ve maksillanın (5, %6.25) izlediği gözlemlendi. Kalan 19 adet patoloji ise değerlendirme parametreleri içerisinde yer almayan diğer maksillofasial bölgelerde (maksiller sinüs, ağız tabanı, palatina) (%24.75) lokalize idi (**Grafik 1**).

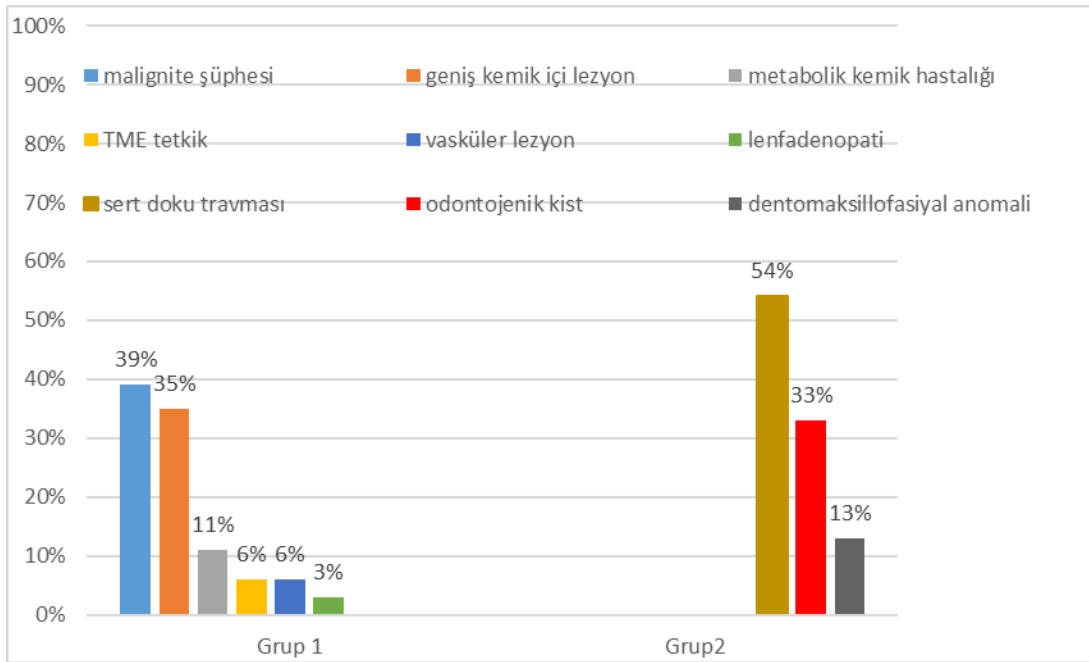


**Grafik 1:** Olgulara ait patolojilerin baş-boyun bölgesindeki lokalizasyonuna göre dağılımı



Konsültasyonun talep edilme sebeplerine dair parametreler; diş hekimliği ve tıp fakültelerinin konsültasyon taleplerine göre ayrı ayrı değerlendirildi (Grafik 2). Buna göre; tıp fakültesine radyolojik konsültasyon talebiyle diş hekimliğinden yönlendirilen olguların çoğunluğunu; malignite şüphesiyle ileri tetkik gereksinimi (%39) ve geniş kemik içi lezyon (%35) oluşturdu. Diğer konsültasyon sebeplerinin ise sırasıyla metabolik kemik hastalığı varlığı (%11), TME (Temporo-mandibular eklem) bölgesinin

tetkiki (%6), vasküler lezyonlar (%6) ve baş-boyun bölgesinde lenfadenopati varlığı (%3) olduğu saptandı. Diş hekimliği fakültesine radyolojik konsültasyon talebiyle tıp fakültesinden yönlendirilen toplam 15 olgunun ise yarısından fazlası adli yaralanmaya bağlı sert doku travması (%54) iken, 5 'inin odontojenik kist cerrahisi sonrası kontrol (%33) ve kalan 2 tanesinin ise dentomaksillofasiyal anomali olgusu (%13) olduğu saptandı (Grafik 2).



**Grafik 2:** Her iki çalışma grubunda yer alan olguların konsültasyon sebeplerinin dağılımı

Çalışmaya dahil edilen olgular, talep edilen radyografi yöntemi parametresine göre değerlendirildiğinde, her iki fakülteye dair radyografik tetkik talepleri farklılık göstermekteydi. Bu aşamada, tıp fakültesine radyolojik konsültasyon talebiyle diş hekimliğinden yönlendirilen olgulara dair en sık talep edilen ileri radyografik tetkik yöntemi bilgisayarlı tomografi (BT) (%48.7) iken, bunu sırasıyla pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) (% 24.3), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) (% 20.5), ultrasonografi görüntüleme (USG) (% 2.5) ve diğer görüntüleme yöntemlerinin (el-bilek, iki yönlü kafa grafisi, BT-angiografi) (% 4) izlediği saptandı. Diş hekimliği fakültesine

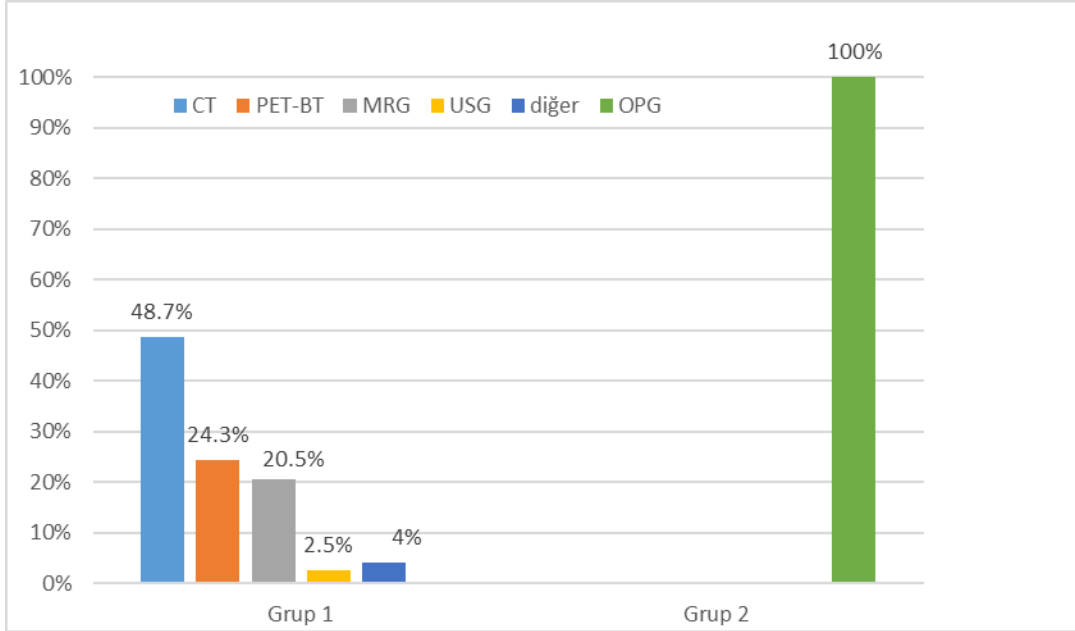
radyolojik konsültasyon talebiyle tıp fakültesinden yönlendirilen olgular içinde, tek talep edilen radyografik tetkik ise panoramik radyografi ile görüntüleme (%100) idi (Grafik 3).

### Tartışma

Doğru tanı ve tedavi amacıyla her uzmanlık alanındaki hekim, mesleğini uygularken diğer alanların bilgi ve teknik desteğine gereksinim duyabilmektedir. Bu aşamada, gerekli görüldüğü durumlarda farklı bir alanda çalışan hekimden bilimsel ve teknik açıdan alınan yardım ya da danışmanlık olarak tanımlanan konsültasyon

bilincinin yerleştirilmesi şarttır. Günümüzde insanların yaşam süresinin artmış olması sistemik hastalığa sahip birey oranlarının artmasına neden olmakta, bu durum tıp hekimleri ile dış hekimleri arasındaki işbirliğinin daha sıkı olmasını zorunlu

kılmaktadır. Hastadan alınan mevcut veya konsültasyon yolu ile sonradan edinilen tıbbi bilgilerin ışığında dış hekimleri, hastalarına en doğru tanıyı koyup, gerekli ek önlemler ile uygulayacakları tedavi planlamasını tekrar gözden geçirebilmektedir.<sup>1,2</sup>



**Grafik 3:** Her iki çalışma grubunda yer alan olguların talep edilen radyografik tetkiklere göre dağılımı

Bir hastalığa tanı konması en az gerçekleştirilecek tedavi kadar önemli bir aşama olduğu günümüzde, dış hekimleri doğru tanı koymak amacıyla sıklıkla radyolojik konsültasyon talebinde bulunmaktadırlar. Bu nedenle medikal sebeplerle tıp fakültesi branşlarından konsültasyon talep edilen olguların çoğu, tanı aşamasında öncelikle radyoloji biriminde değerlendirilmektedir.<sup>11</sup> Çalışmamızda, radyolojik konsültasyon talebinde bulunmuş toplam 80 olgunun 65'ini (%81), dış hekimliğinden tıp fakültesine radyolojik konsültasyon talep edilen olguların oluşturduğu göze çarpmaktadır. Elde edilen bu bulgunun, dış hekimleri arasında radyolojik konsültasyon konusunda bilincin oluşmaya başladığının bir göstergesi olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamıza dahil edilen olguların demografik parametrelere göre dağılımı incelendiğinde; erkek ve kadın hasta sayısının (E:44, K:36) birbirine yakın olduğu

görüldü. Cinsiyet dağılımında homojen bir tablo sergileyen demografik bulgular; yaş parametresine göre değerlendirildiğinde ise talep edilen fakülteye göre değişiklik gösterdiği saptandı. Karşılıklı konsültasyon talep edilen olguların tümünün (80 olgu) yaş ortalaması 49 iken; tıp fakültesinden radyolojik konsültasyon talep edilen olguların (yaş ort.37.8) yaş ortalamasının, dış hekimliği fakültesinden talep edilen olgulara (yaş ort. 51.5) kıyasla oldukça düşük olduğu göze çarpmaktaydı.

Olguların yaş dağılımının radyolojik konsültasyon talep eden fakülteye göre farklılık göstermesinin olası nedenleri içinde, iki fakültenin radyolojik konsültasyon talep etme sebeplerinin de birbirinden farklılık göstermesi olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda, tıp fakültesi tarafından radyolojik konsültasyon talep edilen olguların %50'den fazlasını adli yaralanmaya bağlı sert doku travması sonrasında talep edilen post-operatif kontrollerin oluşturduğu göze



çarpılmaktadır. Adli yaralanmaların literatürdeki birçok benzer çalışmadaki demografik dağılım incelendiğinde de, sert doku travması gözlenen olguların en sık görüldüğü yaş grubunun, genç yetişkinler olduğu vurgulanmaktadır.<sup>12,13</sup> Çalışmamızda elde edilen bulgular da bunu doğrulamakta olup; bu durum tıp fakültesinden radyolojik konsültasyon talep edilen çalışma grubunda yer alan olguların yaş ortalamasını düşürmektedir. İkinci çalışma grubumuz olan tıp fakültesine radyolojik konsültasyon talebiyle dış hekimliğinden yönlendirilen olguların çoğunluğunu ise malignite şüphesiyle ileri tetkik gereksinimi (%39) duyulan hastalar oluşturmaktadır. Malignite şüphesiyle konsültasyon talep edilen hastaların çoğunluğunun orta-ileri yaş grubunda yer aldığı bilinmektedir.<sup>6,14</sup> Çalışmamızda da malignite şüphesiyle radyolojik konsültasyon talep edilen tüm hastaların orta-ileri yaş grubunda olması, dış hekimliğinden konsültasyon talep edilen olguların yaş ortalamasını yükselttiğini düşünmekteyiz. Radyolojik konsültasyon talebinde bulunmuş toplam 80 olgunun %81'i gibi salt çoğunluğunu dış hekimliğinden tıp fakültesine radyolojik konsültasyon talep edilen olguların oluşturması da, yaş ortalamasının artmasına neden olan bir diğer önemli parametre olarak görülmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen iki farklı çalışma grubunun radyolojik konsültasyon talep etme sebeplerinin birbirinden farklı olmasının; olguların yaş dağılımını etkilediği gibi radyolojik konsültasyon aşamasında talep edilen radyografi yöntemini de etkilediği göze çarpılmaktadır. Bu aşamada tıp fakültesine radyolojik konsültasyon talebiyle dış hekimliğinden yönlendirilen olgularda istenilen radyolojik tetkikler değerlendirildiğinde; en sıklıkla istenilen ileri radyolojik tetkikin BT (%48.7) olduğu saptanmıştır. Medikal BT'ye dair elde edilen bu oranın %50'in altında bir değer olmasının olası nedeninin DVT' nin çalışmaya dahil edilen dış hekimliği fakültesi bünyesinde bulunması ve uygun endikasyonlarda aktif olarak kullanılması olduğu düşünülmektedir. DVT' nin medikal BT ile kıyaslandığında hastaya ulaşan radyasyon dozunun daha düşük olmasının yanı sıra uzaysal

çözünürlüğünün ve görüntü kalitesinin yüksek olması; günümüzde dış hekimliğinin birçok farklı disiplininde özellikle sert dokuyu ilgilendiren patolojilerin tanı ve tedavi planlaması aşamasında medikal BT yerine sıklıkla tercih edilmesine olanak sağlamıştır. Çalışmamızın bulguları da bu durumu destekler niteliktedir.

Günümüze gelinceye kadar birçok farklı marka ve modelde DVT cihazı piyasaya sunulmuştur. Bu cihazlar; şekil, kapladığı alan, ışın reseptör tipi, voksel boyutları, oluşan ham görüntü sayısı ve görüntüleme alanı (FOV: field of view) ile maliyet gibi parametrelerde farklılıklar gösterebilmektedir. Dış hekimliğinde farklı endikasyonlara yönelik farklı görüntüleme hacmine sahip cihazların kullanımının uygun olduğu literatürde vurgulanmaktadır.<sup>8,10</sup> DVT cihazının FOV sınırları içerisinde boyutlara sahip patolojilerin tanı ve tedavi planlamasında medikal BT ye kıyasla üstünlüğü tartışılmazdır. Fakat çalışmanın gerçekleştirildiği dış hekimliği fakültesi bünyesinde mevcut olan DVT cihazının (Kodak 9000 3D, Carestream Healthy, Trophy, Fransa) görüntüleme alanınının 50x 37 mm ile sınırlı olması, boyutları cihazın görüntüleme alanını aşan olgularda yetersiz kalmasına neden olmuştur. Bu durumda radyolojik konsültasyon talebinde bulunan dış hekimleri; FOV'u daha geniş olan tıp fakültesi bünyesinde mevcut medikal BT cihazlarına başvurmuşlardır. Çalışmamızda tıp fakültesine radyolojik konsültasyon talebiyle dış hekimliğinden yönlendirilen olgularda istenilen ileri radyolojik tetkikler içerisinde en sıklıkla istenilen radyolojik tetkikin BT olmasının başlıca nedeninin bu olduğu düşünülmektedir.

Radyolojik konsültasyon talebiyle dış hekimliğinden tıp fakültesine yönlendirilen olgularda sıklıkla talep edilen diğer radyolojik tetkikler ise PET-BT (%24.3) ve MRG (%20.5) görüntüleme teknikleri olduğu göze çarpılmaktadır. Söz konusu radyografi tekniklerinden çoğunlukla tüm vücut taraması, tümör evreleme, lenf nodu tutulumu veya uzak organ metastazlarının tespiti, nükslerin belirlenmesi aşamasında yararlanılmaktadır. Geniş kemik içi lezyon varlığında ise, lezyon sınırları ve

komşulukları ile yumuşak doku tutulumunun belirlenmesi amacı ile MRG sisteminden yararlanılmaktadır.<sup>15,16</sup> Bizim çalışmamızda da diş hekimliğinden radyolojik konsültasyon talep edilen olguların çoğunluğunu malignite şüphesi uyandıran lezyonlar (%39) ve geniş kemik içi lezyonların (%35) oluşturması, konsültasyon aşamasında talep edilen radyografi yöntemini de direkt olarak etkilemiştir.

Tıp fakültesinden diş hekimliği fakültesine yönlendirilen özellikle kist cerrahisi sonrası kontrol olgularında veya adli olgularda hastaların BT yerine panoramik radyografi ile değerlendirilmiş olması, gerçekleştirilecek tetkik aşamasında hastaya ulaşan radyasyon dozunun düşürülmesi adına etik ve doğru bir uygulama olduğu düşünülmektedir.

Sonuç: Tıp fakültesi ile diş hekimliği fakültesinin radyoloji bölümleri arasında yapılan genel konsültasyon profilini belirlemeyi amaçladığımız çalışmanın bulguları; her iki birimin radyolojik konsültasyon talep etme sebeplerinin birbirinden farklı olduğunu ortaya koymuştur. Medikal alanda uzmanlık alanlarının giderek artış gösterdiği günümüzde, hekimlerin disiplinler arası çalışması, gerektiğinde konsültasyon talepleri ile farklı medikal alanlardaki meslektaşlarının bilgi ve görüşlerine başvurması; doğru tanı konmasının yanı sıra ve gerçekleştirilecek tedavinin başarısını da arttıracak en önemli faktörlerden biridir. Bu bağlamda çalışmamız tıp ve diş hekimleri arasındaki radyolojik konsültasyon profilini belirlemeyi amaçlayan literatürdeki ilk çalışmadır. Bu nedenle elde ettiğimiz bulguların, hem tıp hem de diş hekimlerinde radyolojik konsültasyon bilincinin oluşmasına katkıda bulunmasının yanı sıra, radyoloji birimleri bünyesinde yapılacak olan cihaz, ekipman, kalifiye eleman vb. konulardaki iyileştirmelere rehberlik edebileceğini düşünmekteyiz.

**Yazar Katkısı:** Fikir-C.G., S.B., E.Ş. Denetleme- S.B., E.Ş. Kaynaklar - C.G., E.Ş.

Veri toplanması ve/veya işlemesi - C.G., S.B. Analiz ve/veya yorum - C.G., S.B., E.Ş.

Literatür taraması - C.G. Yazıyı yazan- C.G., E.Ş. Eleştirel İnceleme - S.B., E.Ş.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Mali Destek:** Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

#### **Kaynaklar:**

1. Öztürk Ö, Ünlü A, Bircan A. Göğüs hastalıkları konsültasyonu yapılan olguların değerlendirilmesi. *SDÜ Tıp Fak. Derg* 2005;12:27-31.
2. Güven S. Tıp hekimi diş hekiminden niçin dental konsültasyon istiyor?: Klinik çalışma (Yüksek Lisans Tezi), Servet Kandemir, Yayınlanmamış tez, İzmir, 2008.
3. Hatipoğlu MG, Hatipoğlu H. Bir üniversite hastanesi diş hekimliği kliniğine başvuran bir grup hastanın tıbbi konsültasyon formlarının değerlendirilmesi. *Ankara Med J* 2015;15:10-15.
4. Brasher WJ, Rees TD. The medical consultation: Its role in dentistry. *J Am Dent Assoc* 1977;95:961-964.
5. Maryam A, Atessa P, Pegah MM, Zahra S, Hanieh. Medical risk assessment in patients referred to dental clinics, Mashhad Iran (2011-2012). *Open Dent J* 2015;9:420-425.
6. Niessen LC, Fedele DJ. Aging successfully: Oral health for the prime of life. *Compend Contin Educ Dent* 2002;23:4-11.
7. Göçer Ö, Gülseçen S, Erdem T. Diş hekimliği fakültesi hastanelerinde dijital radyografi uygulamasında karşılaşılan sorunların bilişim teknolojilerindeki gelişmeler ışığında değerlendirilmesi. XII. Akademik Bilişim Konferansı Bildirileri (Elektronik Dergi) 2010;561-568. Erişim yeri: <https://ab.org.tr/ab10/kitap/AB10-guncel.pdf>
8. Sedentext (2012) Cone beam CT for dental and maxillofacial radiology (Evidence-based guidelines). Radiation protection No.172 ISSN1681-6803. Erişim yeri:

[http://www.sedentext.eu/files/radiation\\_protection\\_172.pdf](http://www.sedentext.eu/files/radiation_protection_172.pdf)

9. Shahbazian M, Jacobs R. Diagnostic value of 2d and 3d imaging in odontogenic maxillary sinusitis: A review of literature. *J Oral Rehabil* 2012;39:294-300.
10. Adibi S, Zhang W, Servos T, Paula N. Cone beam computed tomography in dentistry: what dental educators and learners should know. *J Dent Educ* 2012;76:1437-1442.
11. European Society of Radiology 2009. The future role of radiology in healthcare. *Insights Imaging* 2010;1:2-11.
12. Kapçı M, Türkdöğün KA, Akpınar O, Duman A, Bacakoğlu G. Demographic evaluation of forensic investigation in emergency service. *J For Med* 2015;29:67-74.
13. Turla A, Karaarslan E, Karaarslan B. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne başvuran adli nitelikteki olguların dağılımı (1994- 2006). *Adli Tıp Bülteni* 2006;11:104-109.
14. Şener E, Gürhan C, Coşgun E, Mert A. Sistemik hastalık varlığının dental tedavi gereksinimi ile yaşam kalitesine etkisinin değerlendirilmesi. *EÜ Diş. Hek. Fak. Derg* 2017;38:54-61.
15. Paulina Pałasz. Contemporary diagnostic imaging of oral squamous cell carcinoma – A review of literature. *Pol J Radiol* 2017;82:193-202.
16. Shalom RB, Yefremov N, Guralnik L, Gaitini D, Frenkel A, Kuten A et al. Clinical performance of pet/ct in evaluation of cancer: Additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med* 2003;44:1200-1209.

## Araştırma Makalesi

Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2020;13(2):218-226

doi:10.26559/mersinsbd.692247

### Sisplatin kardiyotoksisitesinde oksidatif ve nitrozatif stresin rolü

Ertuğrul Emre Güntürk<sup>1</sup>, Bilal Yücel<sup>2</sup>, İnanet Güntürk<sup>3</sup>, Cevat Yazıcı<sup>4</sup>, Kader Köse<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Niğde Ömer Halisdemir Üniv., Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, Niğde

<sup>2</sup>İzmir Konak Halk Sağlığı Laboratuvarı, Biyokimya, İzmir

<sup>3</sup>Niğde Ömer Halisdemir Üniv., Zübeyde Hanım Sağlık Yüksekokulu, Ebelik Bölümü, Niğde

<sup>4</sup>Erciyes Üniv Tıp Fak., Tıbbi Biyokimya AD, Kayseri

#### Öz

**Amaç:** Sisplatin solid organ tümörlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan, oldukça etkili bir kemoterapötik ajandır. Ancak klinik kullanımını sınırlayan yan etkileri mevcuttur ve bunların arasında kardiyotoksisite son yıllarda özellikle gündeme gelmiştir. Kardiyotoksisite gelişimine katkı sağlayan en önemli mekanizmaların da oksidatif ve nitrozatif stres olduğu öne sürülmektedir. Dolayısıyla kardiyotoksisitenin önüne geçilmesinde antioksidanların kullanımı ön plana çıkmaktadır. Klinikte farklı patolojilerde yaygın olarak kullanılan N-asetilsistein (NAC), doğrudan radikal yakalayıcı olarak ve/veya hücre içi redükte glutatyon düzeylerini artırarak etki gösteren güçlü bir antioksidandır. Bu çalışmada, NAC'ın ratlarda sisplatinle indüklenen kardiyotoksisite üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Bu amaçla, her grupta sekiz hayvan olmak üzere, ratlar dört gruba ayrıldı: KONT, NAC-250, CP ve CP+NAC. Sisplatin uygulaması intraperitoneal (ip) tek doz, 10 mg/kg rat ağırlığı ve NAC uygulaması ip, ardışık üç gün, 250 mg/kg rat ağırlığı şeklinde yapıldı. Kan örneklerinde CK, CK-MB, İskemi Modifiye Albümin (İMA); doku örneklerinde 4-Hidroksinonenal (4-HNE) ve 3-Nitrotirozin (3-NT) seviyeleri ölçüldü. **Bulgular:** CP grubunda kontrole göre artan CK ve CK-MB düzeyleri ile kardiyotoksisite gelişimi gösterildi. Yine CP grubunda İMA, 4-HNE ve 3-NT seviyelerinin de arttığı ortaya konuldu. Bununla birlikte sisplatin ile birlikte NAC uygulaması ile tüm parametrelerde anlamlı azalma gösterildi. **Sonuç:** Sisplatin kardiyotoksisitesi gelişiminde oksidatif ve nitrozatif stresin rol oynadığı; bu toksik tabloyu önlemede, NAC'ın etkili bir kemoprotektan ajan olarak kullanılabileceği söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Rat, sisplatin, oksidatif stres, nitrozatif stres, N-asetilsistein

Yazının geliş tarihi:21.02.2020

Yazının kabul tarihi:14.05.2020

**Sorumlu Yazar:** Dr. Öğr. Üyesi, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Merkez Yerleşkesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, Bor Yolu Üzeri 51240 Merkez/Niğde

Tlf: 0388 225 2583, E-posta: [ertugrulemre@yahoo.com](mailto:ertugrulemre@yahoo.com),

Not: Bu çalışma Erciyes Üniv. Tıp Fak. Klinik Biyokimya AD'de 2016 yılında kabul edilen "Sisplatin nefrotoksisitesi geliştirilen ratlarda N-Asetilsistein (NAC) Kullanımının, kalp dokusu üzerindeki etkilerinin incelenmesi" başlıklı tezden üretilmiştir.

## **The role of oxidative and nitrosative stress in cisplatin cardiotoxicity**

### **Abstract**

**Aim:** Cisplatin is a highly effective chemotherapeutic agent widely used in the treatment of solid organ tumors. However, there are side effects that limit its clinical use and among them, cardiotoxicity has been particularly on the agenda in recent years. It is suggested that the most important mechanisms that contribute to the development of cardiotoxicity are oxidative and nitrosative stress. Therefore, the use of antioxidants comes to the fore in preventing cardiotoxicity. N-acetylcysteine (NAC), widely used in different pathologies in the clinic, is a powerful antioxidant that acts as a direct radical trap and/or by increasing intracellular reduced glutathione levels. In the current study, it was aimed to investigate the effects of NAC on cisplatin-induced cardiotoxicity in rats. **Methods:** For this purpose, rats were divided into four groups, eight animals in each group: CONT, NAC-250, CP, and CP+NAC. Cisplatin administration was performed as intraperitoneal (IP) single dose, 10 mg/kg rat weight and NAC administration IP, 3 consecutive days, 250 mg/kg rat weight. In blood samples, CK, CK-MB, and Ischemia Modified Albumin (IMA) levels; in tissue samples, 4-Hydroxynonenal (4-HNE) and 3-Nitrotyrosine (3-NT) levels were measured. **Results:** in the CP group cardiotoxicity development was demonstrated with increased CK and CK-MB levels compared to the control. It was also demonstrated that IMA, 4-HNE and 3-NT levels increased in the CP group. However, NAC administration with cisplatin showed a significant decrease in all parameters. **Conclusion:** Oxidative and nitrosative stress played a role in the development of cisplatin cardiotoxicity; It can be said that NAC can be used as an effective chemoprotectant agent in preventing this toxic picture.

**Keywords:** Rat, cisplatin, oxidative stress, nitrosative stress, N-acetylcysteine

### **Giriş**

Sisplatin, mesane, baş-boyun, akciğer, testis ve over gibi solid organ tümörlerinin tedavisinde kullanılan oldukça etkili bir kemoterapötiktir.<sup>1</sup> Majör yan etkileri arasında nefrotoksisite, nörotoksisite ve miyelosupresyon sayılabilir. Bu yan etkiler arasında her ne kadar klinik kullanımını ve antikanser etkinliğini kısıtlayan en ciddi ve doz sınırlayıcı olan nefrotoksisite<sup>2</sup> olsa da son yıllarda yapılan çalışmalarda sisplatin kullanımı sırasında ve hatta sonrasında kardiyotoksisite gelişimi önemli bir problem olarak gündeme gelmiştir.<sup>3-5</sup>

Sisplatin tedavisinde primer olarak akut kardiyotoksisitenin önemli bir problem olmasının yanısıra, kemoterapi tedavisi sırasında oluşan ancak klinik bulgu vermeyen toksik kardiyak etkilerin sonuçları, yıllar sonra da ortaya çıkabilmektedir.<sup>6</sup> Sisplatin tedavisinden 20 yıl sonra bile, dolaşımda hala tespit edilebilir düzeyde sisplatin bulunması; bu geç komplikasyonun sorumlusu olarak kabul edilmiştir.<sup>7</sup> Bu nedenle de

kardiyotoksisiteye neden olma olasılığı yüksek olan ilaçların kullanımında kardiyotoksisiteyi olabildiğince erken belirlemek önemlidir.

Sisplatin kemoterapisine sekonder gözlenebilen kardiyak patolojiler kalp yetmezliği, anjina, akut miyokart enfarktüsü, tromboembolik olaylar, hipertansiyon, hipotansiyon, miyokardit, perikardit, konjestif kardiyomiyopati olarak sayılabilir. Bu patolojilerin nedeni olarak; vasküler endotel hasarı, koroner vasospazm, oksidatif ve nitrozatif stres, platelet fonksiyonlarında bozulma, platelet apoptozu, platelet agregasyonu, sıvı elektrolit dengesizliği, ventriküler repolarizasyon, mitokondriyal anormallikler ve artmış endoplazmik retikulum stresi gösterilmektedir.<sup>5</sup> Bütün bu faktörler içerisinde oksidatif ve nitrozatif stres özellikle üzerinde durulan konulardır.<sup>3</sup>

Halen sisplatin kullanımı sırasında oluşabilecek toksik etkilere karşı kullanılacak, onaylanmış bir tedavi protokolü ve spesifik bir antidot bulunamadığından<sup>8</sup>, halen yoğun bir şekilde toksisite önleyici stratejiler

araştırılmaktadır. Patogenezinde, oksidatif ve nitrozatif stresin ön plana çıkması da antioksidan kullanımının yararını göz önüne sermektedir.

Bu nedenle bu çalışmada sisplatin ile ortaya çıkan kardiyotoksitesitenin önlenmesinde klinikte yıllardır kullanılan, yüksek dozlarda dahi ciddi yan etkisi olmayan, güçlü bir antioksidan olan NAC 'ın<sup>9</sup> etkinliği araştırılmıştır.

## Yöntem

Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenen (Proje no: TTU-2015-6134) ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca onaylanan (10/12/2014 tarih, karar no:14/168) bu çalışma Erciyes Üniversitesi'nde gerçekleştirildi.

Çalışma süresince, 12 saat aydınlık/karanlık döngüsünde, normal oda sıcaklığı (22±1°C) ve neminde tutulan ratlar, standart pellet yem ve musluk suyu ile beslendi. Çevreye uyumlarını sağlamak

amacıyla; ratlar, çalışmaya başlamadan en az bir hafta önce aynı deney ortamına alındı.

Çalışmada her biri sekiz rat içeren dört grup oluşturuldu: Kontrol (KONT), sisplatin (CP), NAC-250 ve CP+ NAC grubu. Hayvanlara uygulanacak olan sisplatin<sup>10</sup> ve NAC<sup>11</sup> dozlarına literatür bilgileri ve ön çalışma sonuçları (veriler gösterilmemiştir) ışığında karar verildi.

Kontrol grubuna uygulamanın ilk günü dört saat arayla iki kez serum fizyolojik (SF) enjeksiyonu yapıldı ve ardışık iki gün daha tek doz SF ile devam edildi. CP grubuna ilk gün 10 mg/kg rat ağırlığı dozunda sisplatin (Cisplatin DBL®, 100 mg/ 100 mL) enjeksiyonu yapılırken diğer enjeksiyon zamanlarında sadece SF uygulaması yapıldı. NAC-250 grubuna üç gün süreyle 250 mg/kg rat ağırlığı NAC (Asist®, Bilim ilaç 300 mg/ 3 mL, %10) uygulandı. CP+NAC grubuna çalışmanın ilk günü, önce tek doz 10 mg/kg rat ağırlığı dozunda sisplatin; iki ajanın etkileşimini en aza indirmek adına sisplatin uygulamasının dördüncü saatinde<sup>12</sup> ve ardışık iki gün daha 250 mg/kg rat ağırlığı dozunda NAC uygulaması yapıldı (Tablo 1).

**Tablo 1.** Çalışma grubunu oluşturan ratların deney planı

GRUP	n	Uygulanan Maddeler ve Dozları	Uygulama Şekli: <i>ip</i>
			Süresi (Gün)
KONT	8	SF	3
CP	8	10 mg* Sisplatin	1
NAC-250	8	250 mg* N-asetilsistein	3
CP+NAC	8	10 mg* Sisplatin + 4 saat sonra ve ardışık 2 gün 250 mg* N-asetilsistein	3

\*: /kg rat ağırlığı/gün

Son enjeksiyonu takiben, metabolik kafeslere alınan ratlar bir gece aç bırakıldı. Ertesi sabah, ratlar tartıldı ve ketamin (Ketalar®- Pfizer, 80 mg/kg rat ağırlığı)/ksilazin hidroklorür (Rompun®- Bayer, 10 mg/kg rat ağırlığı) anestezisi altında abdominal aortadan kanları alındı. Son kan

örnekleri alındıktan hemen sonra, ratların kalp dokuları da çıkarıldı. Kan örnekleri, +4°C'de 1500 g'de 15 dk santrifüj edilerek serumları elde edildi ve alikotlar halinde, kalp dokularıyla birlikte çalışma gününe kadar, -40°C'de saklandı.

### *Rutin biyokimya analizleri*

Aynı gün serum örneklerinde CK ve CK-MB, düzeyleri Roche Cobas 501 otoanalizöründe, uygun ticari kitleler kullanılarak ölçüldü.

### *Biyokimyasal çalışma*

Çalışma gününe kadar alikotlar halinde dondurularak saklanan; serum örneklerinde, iskemi modifiye albümin (İMA) düzeyleri; doku örneklerinde, 3-nitrotirozin (3-NT) ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) düzeyleri çalışıldı.

### *Kalp doku örneklerinin biyokimyasal ölçümlere hazırlanması*

Çalışma gününe kadar -40°C'de saklanan kalp parçalarından homojenatlar hazırlandı. Homojenizasyon işlemi, teflon uçlu homojenizatör ile gerçekleştirildi. 1/10 (w/v) oranında PBS ile hazırlanan doku homojenatları 3000 g' de 20 dk santrifüj edildi. Elde edilen süpernatantlar 3-NT ve 4-HNE tayininde kullanıldı.

### *Doku protein tayini*

Ratların kalp dokularında protein seviyeleri, Lowry metoduyla tayin edildi.<sup>13</sup>

### *İskemi modifiye albümin tayini*

Serum İMA düzeyleri, albüminin metal bağlama kapasitesinin, Co<sup>+2</sup> iyonlarının albümine bağlanma derecesi üzerinden gösterilmesine dayanan albümin kobalt bağlama (ACB®) testi ile ölçüldü.<sup>14</sup>

### *3-Nitrotirozin tayini*

Doku süpernatantlarında 3-NT tayini, Yehua marka (Katalog No:YHB0011Ra) ELISA kiti kullanılarak yapıldı.

### *4-HNE Tayini*

Doku süpernatantlarında 4-HNE tayini, Yehua marka (Katalog No:YHB0012Ra) ELISA kiti kullanılarak yapıldı.

### *İstatistiksel Değerlendirme*

Çalışma gruplarından elde edilen verilerin değerlendirilmesinde, "IBM SPSS

Statistics 22" paket programları kullanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin özet istatistikleri aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma (X $\pm$ SD) olarak verildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılması, "Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)" ve fark çıkan grupların çoklu karşılaştırılması da post ANOVA ile yapıldı. Tüm istatistiki karşılaştırmalarda, anlamlılık düzeyi p< 0.05 olarak kabul edildi.

### **Bulgular**

Kardiyotoksosite gelişimini destekler şekilde, CK ve CK-MB değerlerinin sisplatin uygulaması ile anlamlı şekilde arttığı; sisplatine ilave NAC uygulamasının ise, her ne kadar CK değerleri hala kontrol düzeylerine göre anlamlı yüksek olsa da, hem CK hem CK-MB değerlerini anlamlı şekilde azalttığı görülmüştür. Bununla birlikte, NAC grubunda, CK değerlerinin kontrol ve CP grubuna göre; CK-MB değerlerinin ise CP grubuna göre anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (Tablo 2).

Tablo 3' e bakıldığında, 4-HNE düzeyleri tüm gruplarda KONT grubuna göre anlamlı olarak artmış olmakla birlikte en belirgin artış CP grubunda izlenmektedir. Sisplatin uygulaması ile birlikte NAC uygulanan grupta ise CP grubuna göre anlamlı bir azalma görülmüştür. 3-NT düzeyleri açısından, kontrole göre NAC grubunda fark gözlenmezken, CP ve CP+NAC grubunda anlamlı artışlar izlenmiştir. Bununla birlikte CP+NAC grubunda hala kontrolle farklı olsa da CP grubuna göre anlamlı azalma vardır. İMA düzeyleri sisplatin grubunda kontrole göre anlamlı olarak artmış; CP+NAC grubunda ise sadece sisplatin verilen gruba göre kontrolle fark vermeyecek şekilde azalmıştır. Tek başına NAC uygulanan grupta ise kontrol ve CP grubuna göre anlamlı bir azalma görülmüştür (Tablo 3).

**Tablo 2.** Ratların rutin analiz sonuçları

Grup	n	CK	CK-MB
KONT	8	730.37±291.62	154.14±57.14
CP	8	1959.62±507.13*	412.32±118.87*
NAC-250	8	418.37±146.24 <sup>a</sup>	109.65±23.25 <sup>a</sup>
CP+NAC	8	1192.25±327.60 <sup>a,b</sup>	212.25±17.60 <sup>a,b</sup>

İstatistiki karşılaştırma: Gruplar arası karşılaştırmalarda ANOVA ve post-ANOVA test uygulandı. (Anlamli bulgular: \*:KONT grubu ile <sup>a</sup>: CP grubu <sup>b</sup>: NAC-250 grubu ile diğer grupların karşılaştırılması sonucu elde edildi; p< 0.05).

**Tablo 3.** Ratların biyokimyasal çalışma sonuçları

Grup	n	4-HNE (ng/ g protein )	3-NT (nmol/ g protein )	IMA (% ABS)
KONT	8	48.34±6.23	379.64±48.22	0.32±0,03
CP	8	90.67±11.30*	711.19±81.27*	0.50±0,05*
NAC-250	8	59.98±4.80 <sup>a</sup>	348.71±26.28 <sup>a</sup>	0.27±0.02 <sup>a</sup>
CP+NAC	8	70.70±4.50 <sup>a,b</sup>	471.01±55.43 <sup>a,b</sup>	0.33±0.04 <sup>a,b</sup>

İstatistiki karşılaştırma: Gruplar arası karşılaştırmalarda ANOVA ve post-ANOVA test uygulandı. (Anlamli bulgular: \*:KONT grubu ile <sup>a</sup>: CP grubu <sup>b</sup>: NAC-250 grubu ile diğer grupların karşılaştırılması sonucu elde edildi; p< 0.05).

## Tartışma

Kanser tedavisinde son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmiş; çoklu ilaç rejimleri ve farklı yöntemler, hastalarda mortalite oranlarını azaltmış ve beş yıllık yaşam süresi oranlarını artırmıştır.<sup>7</sup> Ancak, antikanser ajanlara bağlı olarak meydana gelen kardiyotoksisite, son dönemde kardiyologlar tarafından sıkça karşılaşılan klinik bir sorun haline gelmiştir. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve kalp yetmezliği meydana getirdikleri en önemli problemler arasında sayılsa da, neden olan ajana bağlı olarak, klinik tablo ve prognoz çok farklı karakterde olabilir.<sup>15</sup>

Sisplatin, çeşitli kanser türlerinde ilk akla gelen ve birçođunda alternatifsiz bir

kemoterapötiktir.<sup>1</sup> Bununla birlikte sisplatin gibi birçok kemoterapötigin oksidatif stres nedeniyle kardiyotoksisiteye neden olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bu ilaçlar kemoterapi esnasında serbest oksijen radikalleri (SOR) üretimini artırabildiği gibi, SOR'a karşı savaşta vücutta üretilen ya da dışarıdan alınan antioksidan seviyelerinin hem plazma hem de doku düzeylerinde azalmasına neden olmaktadır.<sup>3,15</sup>

Bu çalışmada sisplatin uygulanan ratlarda kardiyotoksisite gelişimi kontrol grubuna göre yaklaşık 2-3 kat artan CK ve CK-MB düzeyleri ile gösterilmiştir. Daha önceki çalışmalarda da gösterilen artan CK ve CK-MB seviyeleri lipid peroksidasyonu sonucu hasarlı kardiyomiyositlerden dolaşıma geçen miktardaki artışla



ilişkilendirilmiştir.<sup>16,17</sup> Bu sonuçlarla uyumlu olacak şekilde yine bu çalışmada lipit peroksidasyonunun kantitatif olarak en önemli ürünlerinden biri olan 4-HNE<sup>18</sup> düzeylerinin kardiyak markerlarla paralel olarak arttığı ortaya konulmuştur. Literatürde her ne kadar sisplatin uygulaması ile kalp dokularında 4-HNE seviyelerindeki değişimi gösteren bir çalışmaya rastlanılmamış olsa da sisplatin nefrotoksitesisi geliştirilen modellerde böbrek dokularında artan 4-HNE düzeyleri rapor edilmiştir.<sup>19,20</sup> Ayrıca kalp dokularında da yine lipit peroksidasyonunu destekler şekilde malondialdehit<sup>10,21</sup> ve tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS)<sup>4</sup> düzeylerinde artış da farklı çalışmalarla ortaya konulmuştur.

İMA; hipoksi, asidoz, SOR hasarı veya Fe/Cu iyonlarına maruziyet sonucu serum albüminin N terminal bölgesinin, geçiş metallerini bağlama özelliğini kaybetmesi ile oluşur.<sup>22</sup> İMA düzeyleri özellikle iskemik hastalarda artmış olarak gösterilmiş ve geri dönüşümsüz kardiyak hasarın ortaya çıkışından önce myokardiyal iskeminin erken tanısında bir biyomarker olarak ortaya konmuştur.<sup>23</sup> Sisplatin toksisitesinde İMA düzeylerinin ölçüldüğü tek çalışma Yuluğ ve ark.<sup>24</sup> tarafından yapılmış ve İMA düzeyleri açısından kontrol grubuna göre anlamlı bir fark gösterilememiştir. Ancak bu çalışmada İMA düzeyleri CP grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu durumun nedeni, Yuluğ ve ark.'nın<sup>24</sup> kullandıkları sisplatin dozunun daha düşük olması; dolayısıyla kardiyotoksitesinin tam olarak gelişmemesi olabilir. Bununla birlikte, Güneş<sup>25</sup>, siklofosfamid ile indükledikleri kardiyotoksitede İMA düzeylerinin CK-MB düzeyleri ile birlikte artış gösterdiğini rapor etmişlerdir.

Sisplatin kardiyotoksitesinin patogenezinde temelde oksidatif stresin yer aldığı öne sürülse de nitrozatif stresin de önemli bir payı olduğu farklı çalışmalarla gösterilmiştir.<sup>10,16</sup> Bu çalışmada nitrozatif stresin varlığı 3-NT düzeylerindeki artış ile gösterilmiştir. 3-NT, nitrik oksit (NO) ve peroksinitrit, peroksinitroz asit ve nitrojen dioksit radikali gibi NO kaynaklı radikaller aracılığı ile L-tirozin ve/veya proteinlerde bulunan tirozin rezidüleri üzerinde meydana

gelen bir post-translasyonel modifikasyondur.<sup>26</sup> Her ne kadar literatürde sisplatin uygulaması sonucu kalp dokularında 3-NT düzeylerindeki değişimi gösteren bir çalışmaya rastlanılmamışsa da Trujillo ve ark.<sup>27</sup> ve Chirino ve ark.<sup>28</sup> tarafından sisplatin uyguladıkları ratların böbrek dokularında artmış 3-NT düzeyleri rapor edilmiştir.

L-sisteinin asetillenmiş prekürsörü olan NAC mukolitik bir ajan olarak ve asetaminofen intoksikasyonu, doxorubisin kaynaklı kardiyotoksitesite, stabil anjina pektoris, akut respiratuvar distres sendromu, kemoterapi kaynaklı toksitesite ve psikiyatrik bozuklar gibi durumlarda klinikte uzun süredir kullanılmaktadır.<sup>29</sup>

Çeşitli radikaller tarafından okside edilebilen ve aynı zamanda da bir nükleofil olarak görev yapan NAC<sup>29,30</sup>, bu özelliklerinden dolayı proteinlerdeki disülfid bağlarını indirgeyebilir, serbest radikal yakalayıcısı olarak rol oynayabilir ve metal şelasyonu yapabilir.<sup>30</sup> Proinflamatuvar transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa-B 'yi inhibe ederek anti enflamatuvar ve anti apoptotik özellikler de sergilemektedir.<sup>31</sup> Ayrıca doğrudan etkilerinin yanısıra redükte glutatyon (GSH) düzeylerinin artışı ile de etkisini göstermektedir.<sup>29,30</sup>

Sisplatin kaynaklı kardiyotoksitesite mekanizması tam olarak anlaşılammış olsa da özellikle oksidatif/nitrozatif stres, enflamasyon ve apoptotik yolların katıldığı bir kaskadın sorumlu tutulması<sup>32</sup>, tüm bu faktörlere etkisi bilinen bir ajan olan NAC'ın kullanımının fayda sağlayacağını düşündürmektedir.

Literatürde NAC'ın sisplatin ile ortaya çıkan renal toksitesite üzerine olan etkileri farklı yollar üzerinden değerlendirilmiştir. Sisplatin uygulaması sonucu gösterilen apoptoz indüklenmesi ve kaspaz aktivasyonu<sup>11,33</sup>, oksidatif stres<sup>11,34</sup> ve enflamasyon<sup>11,35</sup> gibi parametrelerin NAC ile düzeltilebildiği gösterilmiştir. Doğrudan kardiyotoksik etkide NAC'ın etkinliğini araştıran ise sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Bu çalışmada tek başına NAC uygulamasının, CK ve İMA düzeylerinde azalmaya; aksine 4-HNE düzeylerinde ise artmaya neden olduğu görülmüştür. Bununla birlikte Rosic ve ark.<sup>4</sup>, da tek başına NAC uygulamasının CK ve LDH seviyelerine doğrudan etki etmediğini ancak, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da TBARS düzeylerinde azalmaya neden olduğunu bildirmişler ve bu durumu NAC'ın antioksidan ve anti apoptotik etkinliği ile açıklamışlardır. Bu çalışmada uygulanan NAC doz ve süresinin (250 mg/kg/rat vücut ağırlığı; 3 gün) Rosic ve ark.'nın<sup>4</sup> çalışması (500 mg/kg/ rat vücut ağırlığı; 5 hafta) ile karşılaştırıldığında çok daha düşük olması sonuçlardaki bu farklılığın nedeni olabilir.

Bu çalışmada sisplatin uygulaması ile artan oksidatif ve nitrozatif stres belirteçlerinin, NAC uygulaması sonucunda istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde azaldığı görüldü. Bu bulgular genel olarak sisplatin toksitesitesi üzerine NAC'ın etkinliğini gösteren benzer çalışmalarla uyumlu görünmektedir. Rosic ve ark.<sup>4</sup>, sisplatin ve NAC'ı birlikte uyguladıkları ratların kalp dokularında GSH düzeylerinde herhangi bir artış yokken; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve süperoksit seviyelerindeki azalmanın gözlenmesi sonucu, NAC'ın koruyucu etkisinin doğrudan NAC'ın içerdiği -SH gruplarından kaynaklanan antioksidan özelliği ile ilgili olduğunu öne sürmüşlerdir.

Bu çalışmada da oksidatif ve nitrozatif stresin NAC ile azaltıldığının gösterilmesi ve bununla birlikte kardiyak markırlardaki iyileşme göz önüne alındığında, sisplatin ile ortaya çıkacak kardiyak hasarın klinikte zaten uzun yıllardır güvenle kullanılagelen NAC ile önlenebileceği söylenebilir.

**Yazar Katkıları:** Ertuğrul Emre Güntürk makalenin tasarımına, veri analizine ve yorumuna ve makalenin hazırlanmasına katkıda bulunmuştur. Bilal Yücel deneylerin gerçekleştirilmesine, veri analizi ve yorumlamasına katkıda bulunmuştur. İnalet Güntürk deneylerin gerçekleştirilmesine, makalenin tasarımına, veri analizi ve yorumlanmasına katkıda bulunmuştur.

Cevat Yazıcı makalenin tasarımına, veri analizine ve yorumuna katkıda bulunmuştur. Kader Köse makalenin tasarımına ve makalenin eleştirel revizyonuna katkıda bulunmuştur.

**Çıkar çatışması:** Yazarların çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2015-6134 kodlu proje ile desteklenmiştir.

### **Kaynaklar**

1. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol* 2014;740:364-378.
2. Perše M, Večerić-Haler Ž. Cisplatin-induced rodent model of kidney injury: characteristics and challenges. *Biomed Res Int*. 2018 Sep 12;2018:1462802. doi: 10.1155/2018/1462802. eCollection 2018.
3. Demkow U, Stelmaszczyk-Emmel A. Cardiotoxicity of cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;187(1):64-67.
4. Rosic G, Selakovic D, Joksimovic J, Srejavic I, Zivkovic V, Tatalovic N, Orescanin-Dusic Z, Mitrovic S, Ilic M, Jakovljevic V. The effects of N-acetylcysteine on cisplatin-induced changes of cardiodynamic parameters within coronary autoregulation range in isolated rat hearts. *Toxicol Lett* 2016;242:34-46.
5. Patanè S. Cardiotoxicity: cisplatin and long-term cancer survivors. *Int J Cardiol* 2014;175(1):201-202.
6. Vincent DT, Ibrahim YF, Espey MG, Suzuki YJ. The role of antioxidants in the era of cardio-oncology. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;72(6):1157-1168.
7. O'Hare M, Sharma A, Murphy K, Mookadam F, Lee H. Cardio-oncology Part I: chemotherapy and cardiovascular toxicity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;13(5):511-518.

8. Florea A-M, Büsselberg D. Cisplatin as an anti-tumor drug: Cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects. *Cancers* 2011;3(1):1351-1371.
9. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardiooncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(1):14-25.
10. Hussein A, Ahmed AA, Shouman SA, Sharawy S. Ameliorating effect of DL- $\alpha$ -lipoic acid against cisplatin-induced nephrotoxicity and cardiotoxicity in experimental animals. *Drug Discov Ther* 2012;6(3):147-156.
11. Luo J, Tsuji T, Yasuda H, Sun Y, Fujigaki Y, Hishida A. The molecular mechanisms of the attenuation of cisplatin-induced acute renal failure by N-acetylcysteine in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(7):2198-2205.
12. Muldoon LL, Wu YJ, Pagel MA, Neuwelt EA. N-acetylcysteine chemoprotection without decreased cisplatin antitumor efficacy in pediatric tumor models. *J Neurooncol* 2015;121(3):433-440.
13. Lowry HO, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193(1):265-275.
14. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19(4):311-315.
15. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol* 2010;7(10):564-75.
16. El-Sawalhi MM, Ahmed LA. Exploring the protective role of apocynin, a specific NADPH oxidase inhibitor, in cisplatin-induced cardiotoxicity in rats. *Chem Biol Interact* 2014;207:58-66.
17. Xing JJ, Hou JG, Liu Y, Zhang RB, Jiang S, Ren S, Wang YP, Shen Q, Li W, Li XD, Wang Z. Supplementation of saponins from leaves of panax quinquefolius mitigates cisplatin-evoked cardiotoxicity via inhibiting oxidative stress-associated inflammation and apoptosis in mice. *Antioxidants (Basel)* 2019;8(9). pii: E347. doi: 10.3390/antiox8090347.
18. Castro JP, Jung T, Grune T, Siems W. 4-Hydroxynonenal (HNE) modified proteins in metabolic diseases. *Free Radic Biol Med* 2017;111:309-315.
19. Sahin K, Tuzcu M, Gencoglu H, Dogukan A, Timurkan M, Sahin N, Aslan A, Kucuk O. Epigallocatechin-3-gallate activates Nrf2/HO-1 signaling pathway in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Life Sci* 2010;87(7-8):240-245.
20. Razo-Rodríguez AC, Chirino YI, Sánchez-González DJ, Martínez-Martínez CM, Cruz C, Pedraza-Chaverri J. Garlic powder ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity and oxidative stress. *J Med Food* 2008;11(3):582-586.
21. Topal İ, Özbek Bilgin A, Keskin Çimen F, Kurt N, Süleyman Z, Bilgin Y, Özçiçek A, Altuner D. The effect of rutin on cisplatin-induced oxidative cardiac damage in rats. *Anatol J Cardiol* 2018;20(3):136-142.
22. Collinson PO, Gaze DC. Ischaemia-modified albumin: clinical utility and pitfalls in measurement. *J Clin Pathol* 2008;61(9):1025-1028.
23. Coverdale JPC, Katundu KGH, Sobczak AIS, Arya S, Blindauer CA, Stewart AJ. Ischemia-modified albumin: Crosstalk between fatty acid and cobalt binding. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2018;135:147-157.
24. Yuluğ E, Türedi S, Yıldırım Ö, Yenilmez E, Aliyazıcıoğlu Y, Demir S, Özer-Yaman S, Menteşe A. Biochemical and morphological evaluation of the effects of propolis on cisplatin induced kidney damage in rats. *Biotech Histochem* 2019 ;94(3): 204-213.
25. Güneş S, Sahinturk V, Karasati P, Sahin IK, Ayhanci A. Cardioprotective effect of selenium against cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in rats. *Biol Trace Elem Res* 2017;177(1):107-114.
26. Ahsan H. 3-Nitrotyrosine: A biomarker of nitrogen free radical species modified proteins in systemic autoimmunogenic

- conditions. *Hum Immunol* 2013;74(10):1392-1399.
27. Trujillo J, Molina-Jijón E, Medina-Campos ON, Rodríguez-Muñoz R, Reyes JL, Loredó ML, Tapia E, Sánchez-Lozada LG, Barrera-Oviedo D, Pedraza-Chaverri J. Renal tight junction proteins are decreased in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Toxicol Mech Methods* 2014;24(7):520-528.
28. Chirino YI, Pedraza-Chaverri J. Role of oxidative and nitrosative stress in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Exp Toxicol Pathol* 2009;61(3):223-242.
29. Samuni Y, Goldstein S, Dean OM, Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochim Biophys Acta* 2013;1830(8):4117-4129.
30. Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA. N-Acetylcysteine--a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7(4): 355-359.
31. Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2003;60(1):6-20.
32. Oun R, Moussa YE, Wheate NJ. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. *Dalton Trans* 2018;47(19):6645-6653.
33. Wu YJ, Muldoon LL, Neuwelt EA. The chemoprotective agent N-acetylcysteine blocks cisplatin-induced apoptosis through caspase signaling pathway. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;312(2):424-431.
34. Nematbakhsh M, Pezeshki Z. Sex-Related Difference in Nitric Oxide Metabolites Levels after Nephroprotectant Supplementation Administration against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Wistar Rat Model: The Role of Vitamin E, Erythropoietin, or N-Acetylcysteine. *ISRN Nephrol.* 2013;2013:612675.
35. Huang S, You J, Wang K, Li Y, Zhang Y, Wei H, Liang X, Liu Y. N-Acetylcysteine attenuates cisplatin-induced acute kidney injury by inhibiting the C5a receptor. *Biomed Res Int* 2019;2019:4805853.

## Araştırma makalesi

Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2020;13(2):227-234

doi:10.26559/mersinsbd.693663

### Baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastaların yutma güçlüğü, ağız kuruluğu ve beslenme durumunda oluşan değişiklikler açısından değerlendirilmesi

Ferah Onay Karakaş<sup>1</sup>, Cansu Alpaslan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ankara

#### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada, baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastaların ağız içi muayenesinin yapılması ve sık görülen yan etkilerden olan ağız kuruluğu, yutma güçlüğü ve beslenme durumunda oluşan değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. **Yöntem:** Çalışmaya primer baş boyun kanseri nedeniyle radyoterapi veya kemoradyoterapi uygulaması yapılan, cerrahi tedavi uygulanmamış 18-80 yaş arası 26 hasta dahil edilmiştir. **Bulgular:** Tedavi başlangıcında çalışmaya dahil edilen hastaların tamamında (%100) yutkunmada güçlük ve ağız kuruluğu tespit edildi, 21 tane hastada (%80.2) beslenme problemi bulunmaktaydı. **Sonuç:** Değişen ve gelişen tedavi seçenekleri ve organ koruyucu yaklaşımla sağ kalımın artması, koruyucu önlemlerin alınmasının, tedavi sonrası oluşan yan etkilerin ortadan kaldırılmasının ve gerek tıp gerekse diş hekimliği için bu konuda farkındalığın geliştirilmesinin önemini daha da arttırmaktadır. Her ne kadar radyoterapi teknikleri ve teknolojisi gelişim kaydetse de çalışmamız tedavi sonrası ağız kuruluğu, yutma güçlüğü ve beslenme bozukluğu gibi morbiditelerin hastalarda halen önemli bir sorun olduğunu ortaya koymuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Ağız kuruluğu, baş-boyun kanseri, radyoterapi, yutma güçlüğü

### Evaluation of the changes in swallowing disorder, dry mouth and nutritional status of patients receiving radiotherapy to the head and neck region

#### Abstract

**Aim:** The aim in this study is to perform an oral examination of the patients who have received radiotherapy, mainly of the head and neck region, also, to evaluate the common side effects of radiotherapy (i.e: dysphagia, dry mouth and nutritional problems). **Methods:** The study included 26 patients ages 18-80 who underwent radiotherapy or chemo radiotherapy for primary head and neck cancer without surgical treatment. **Results:** At the beginning of treatment all patients(100%) had disphagia and dry mouth, 21 patients (80.2%) had nutritional problems.

Yazının geliş tarihi: 24.02.2020

Yazının kabul tarihi: 04.05.2020

**Sorumlu yazar:** Ferah Onay Karakaş, Emek Mah. Bışkek Cad. Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi E blok Kat:3, Ankara

Tel: 03122034338 E-posta: [fokarakas@yahoo.com.tr](mailto:fokarakas@yahoo.com.tr)

**Conclusion:** Due to the changing and improving treatment alternatives and organ-sparing modality, the increase in the survival rate raises the significance of taking protective precautions, eliminating the post-treatment side effects and raising awareness on this issue in terms of both medicine and dentistry. Although radiotherapy and technology have improved, our study has revealed that post-treatment morbidities as dry mouth, dysphagia and nutrition problems are still significant problems for the patients.

**Keywords:** Dry mouth, dysphagia, head and neck cancer, radiotherapy

## Giriş

Baş-boyun kanserlerinin insidansı az olmasına rağmen, solunum yolları ve beslenmeyle yakın ilişkisi nedeniyle tüm kanserler arasında önemli bir yere sahiptir.<sup>1</sup> Baş-boyun kanserleri dudaklar, ağız boşluğu, orofarinks, nazofarinks, hipofarinks, larinks, burun boşluğu ve paranasal sinüsler, tiroid bezi ve tükürük bezlerinde lokalize olan kanserlerdir.<sup>2</sup> Baş-boyun bölgesinde en sık görülen tümör tipi Skuamöz Hücreli Karsinom (SCC)'dur; tüm tümör tiplerinin %90'ını oluşturmaktadır.<sup>3</sup>

Baş-boyun kanserleri genel olarak cerrahi, radyoterapi (RT) ve\veya kemoterapi (KT) ile tedavi edilir. RT, baş boyun kanserlerinde uygulanan önemli tedavi yöntemlerinden biridir. Birçok erken evre malignansinin primer tedavisinde, cerrahi rezeksiyonu takiben destek tedavi olarak veya kemoterapiyle eşzamanlı küratif tedavi amacıyla uygulanır.<sup>4</sup>

RT, uygulama sırasında ya da sonrasında sağlıklı dokuları da etkileyerek, hastanın yaşam kalitesini düşüren, hatta bazı durumlarda tedaviye ara verilmesine ya da sonlandırılmasına sebep olabilen çeşitli akut ya da kronik yan etkilere sebep olur. Bu durum özellikle radyasyona farklı tepkiler veren, birbirine benzemeyen örtücü mukoza, cilt, cilt altı bağdoku, kas, tükürük bezleri, dişler ve kemik gibi yapıların bir arada olduğu baş boyun bölgesinde daha sık ortaya çıkar.<sup>5</sup>

Ağız kuruluğu (kserestomi) ve yutma güçlüğü (disfaji), baş-boyun bölgesinde kanser varlığı nedeniyle RT uygulanmış hastalarda görülen sık görülen yan etkilerdir. Tedavinin KT ile kombine olması, hastanın konuşması, beslenmesi, günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesi üzerindeki bu olumsuz etkilerini artırmaktadır.<sup>6</sup>

Tükürük bezlerinin yüksek radyasyon dozlarına maruz kalması, tükürük üretimini olumsuz etkileyerek, baş-boyun bölgesine RT uygulanan hastalarda en sık bildirilen yan etkilerinden biri olan ağız kuruluğuna neden olur.<sup>7</sup> Ağız kuruluğu, tükürük bezlerinin radyasyona maruz kalan hacmine, toplam radyasyon dozuna ve hastanın özelliklerine bağlı olarak birkaç ay veya yıl boyunca sürebilir ya da kalıcı olabilir.<sup>8,9</sup> Azalan tükürük akışının yanı sıra tükürüğün viskozitesinde, sodyum, klor, kalsiyum, magnezyum ve protein konsantrasyonlarında artış, pH, bikarbonat konsantrasyonu ve IgA miktarında azalma görüldüğü bildirilmiştir.<sup>10</sup> Tükürükteki fonksiyon bozuklukları yaşamsal tehlike yaratmasa da, hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.

Yutma güçlüğü, alınan gıdanın ağızdan mideye transferinin mekanik olarak gerçekleştirilememesi, yutma hareketini sağlayan kasların gücünün azalması veya koordinasyonunun bozulması sonucu oluşan ve baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastalarda sık görülen yan etkilerden biridir.<sup>6</sup> Radyoterapi kaynaklı yutma güçlüğü etiyolojik faktörleri arasında tat tomurcuklarını da etkileyen nörotoksisite, ağız kuruluğu, enfeksiyon ve psikolojik koşullanma sayılabilir.<sup>11</sup>

Baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastalarda ihmal edilen veya gerektiği kadar üzerinde durulmayan bir diğer faktör de hastaların beslenme (nütrisyon) durumlarıdır. Mukozit, yutma güçlüğü, ağız kuruluğu, tat almada bozukluk (disguzi), bulantı, kusma, iştahsızlık, ishal ve ateş gibi radyoterapi veya kemoradyoterapinin (KRT) primer yan etkileri, tedavi sırasında genellikle kilo kaybıyla sonuçlanan beslenme bozukluklarına sebep olur.<sup>12,13</sup>

Kemoradyoterapinin uzun vadeli etkilerini araştıran birçok çalışma, yutma ve beslenmedeki işlev bozukluğunun kalıcı ve şiddetli olabileceği sonucuna varmıştır.<sup>14</sup>

Bu çalışmada, baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastaların ağız içi muayenesinin yapılması ve sık görülen yan etkilerden olan ağız kuruluğu, yutma güçlüğü ve beslenme durumunda oluşan değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

## **Yöntem**

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında, Aralık 2017 ve Ekim 2018 tarihleri arasında, primer baş boyun kanseri nedeniyle radyoterapi uygulaması yapılan 18-80 yaş arası 26 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce hasta sayısı 40 olarak planlandığı halde, bazı hastalarla iletişimin kesilmesi, hastanın kendi isteğiyle takipten çıkması, uzak organ metastazı görülmesi, hastaya cerrahi tedavi uygulanması veya hastanın hayatını kaybetmesinden dolayı çalışma 26 hastayla sonlandırılmıştır. Çalışma Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır. Hastaların çalışmaya katılmadan önce aydınlatılmış onamları alındı ve hastalara istedikleri zaman, hiçbir neden göstermeden çalışmadan ayrılacakları ve bu nedenle tedavilerinde herhangi bir aksama olmayacağı bildirildi. Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan izin alındı.(Tarih:13.11.2017, Karar no:527)

### *Çalışmaya dahil edilme kriterleri*

Çalışmaya 18-80 yaş arası, baş boyun bölgesine kanser varlığı nedeniyle radyoterapi veya kemoradyoterapi uygulanmış hastalar dahil edildi. Çalışmaya, total radyoterapi dozu 65-70 Gy (Gray) olan hastalar dahil edilmiştir.

### *Çalışmadan dışlanma kriterleri*

Cerrahi işlemler radyoterapiden bağımsız olarak dokularda fonksiyon kayıplarına sebep olabileceğinden, baş-boyun bölgesine onkolojik ve rekonstrüktif

cerrahi uygulanmış hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bunun dışında, kanser tanısından önce ağız kuruluğuna sebep olan bir hastalığı olan, uzak organ metastazı görülen, daha önce baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanmış ve baş-boyun bölgesinde kanser nüksü görülen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalara radyoterapinin uygulandığı ilk hafta, yutkunma güçlüğü ve ağız kuruluğu varlığı ve hangi tür yiyecekleri (katı, püre ya da sıvı) tüketebildiği soruldu. Radyoterapi uygulaması bittikten altı ay sonra hastalara aynı sorular tekrar sorulup sonuçlar kıyaslandı.

Başlangıç oranı 0.99 olacak şekilde power analizi yapılmıştır. Analiz esnasında  $\alpha$  hatası 0.05 ve  $\beta$  hatası 0.20 olarak alınmıştır, %90 güç ile en az 25 birim ile çalışılmaya karar verilmiştir. İstatistiksel analiz, Windows SPSS 21. sürümü (SPSS, Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki değerlendirmede Wilcoxon Signed Ranks Testi kullanılmıştır. P değeri 0.003 olarak kabul edilmiştir.

## **Bulgular**

Hastaların yaş ortalaması 56 olup, 21'i (%80.8) erkek, beşi (%19.2) kadındır. Hastaların 12 tanesi (%46.2) nazofarinks, dokuz tanesi (%34.6) larinks, üç tanesi (%11.5) orofarinks, bir tanesi (%3.8) maksiller sinüs ve bir tanesi (%3.8) de palatinal mukozada kanser tanısı almıştır. Hastaların 18 tanesi (%69.2) skuamöz hücreli karsinom (SCC), yedi tanesi (%26.9) indifferansiye tip, bir tanesi (%3.8) adeno karsinom tanısı almıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalara toplamda 68-70 Gy radyoterapi uygulanmıştır.

### *Yutma güçlüğü*

Hastaların tamamında (%100) tedavi başlangıcında yutkunmada güçlük tespit edildi. Tedavi bittikten altı ay sonra hastaların 12 tanesinde (%46.2) yutkunma güçlüğü'nün devam ettiği, 11 tanesinde (%42.3) azalma ve üç tanesinde (%11.5) yutma güçlüğü olmadığı tespit edildi. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda,

yutma güçlüğü için yapılan altıncı ay değerlendirmesinde başlangıca göre anlamlı bir azalma olduğu belirlenmiştir. (p=0.003)

#### *Ağız kuruluğu*

Bu çalışmada değerlendirilen hastaların tamamında (%100) tedavi başlangıcında ağız kuruluğu mevcuttu. Tedavi bittikten altı ay sonra hastaların dokuz tanesinde (%34.6) ağız kuruluğunun hala devam ettiği, 17 tanesinde ise (%65.4) ağız kuruluğunda kısmi düzelme olduğu tespit edildi. Tedavinin altıncı ayında yapılan değerlendirmede ağız kuruluğunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu belirlenmiştir.(p=0.003)

#### *Beslenme durumu*

Bizim çalışmamızda, tedavi başlangıcında hastaların beş tanesinin (%19.2) katı yiyecekleri zorlanmadan tüketebildikleri, 18 tanesinin (%69.2) katı yiyeceklerle birlikte enteral beslenme ürünü (mama) ya da püre tükettikleri, üç tanesinin (%11.6) ise hiç katı gıda tüketemedikleri tespit edildi. Tedavi bittikten altı ay sonra hastaların beş tanesinin (%19.2) katı yiyecekleri zorlanmadan tüketebildikleri, 15 tanesinin (%57.7) katı yiyeceklerle birlikte enteral beslenme ürünü veya püre tükettikleri, hastaların üç tanesinin (%11.5) sadece püre veya mama tüketebildikleri, hastaların üç tanesinin ise (%11.5) sadece sıvı tüketebildikleri tespit edildi. Çalışmanın sonunda elde edilen verilere göre, hastaların beslenme durumunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluştuğu tespit edilmiştir.

#### **Tartışma**

Bu çalışmada, baş-boyun kanseri nedeniyle radyoterapi uygulanan hastalarda sık görülen yan etkilerden olan ağız kuruluğu, yutma güçlüğü ve beslenme durumunda oluşan değişikliklerin sıklığını ve tedavi bittikten altı ay sonra bu yan etkilerin hala mevcut olup olmadığını değerlendirdik.

Baş-boyun kanserlerinde sıklıkla kullanılan bir tedavi yöntemi olan RT'ye

bağlı olarak, hastalarda günlük yaşam aktivitelerini sınırlayacak birçok semptom eş zamanlı ya da ayrı ayrı olarak ortaya çıkabilmektedir. Literatürde RT uygulanan baş-boyun kanserli hastaların neredeyse tamamında oral komplikasyonların geliştiği bildirilmiştir.<sup>15-17</sup> Bizim çalışmamızda da, radyoterapi uygulamasının ilk haftasında tüm hastalarda (%100) oral yan etkilerin mevcut olduğu görüldü.

Ağız kuruluğu, baş boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastalarda görülen muhtemel en yaygın kalıcı hasardır.<sup>18</sup> Tükürük akışının azalması veya kesilmesi radyoterapinin majör tükürük bezlerine uygulandığı 1-2. haftada başlar.<sup>19,20</sup> 2,25 Gy lik tek doz uygulamasından 24 saat sonra tükürük salgısında azalma olduğu bildirilmiştir.<sup>21</sup> Bizim çalışmamızda radyoterapinin ilk haftasında, değerlendirilen hastaların tamamında (%100) ağız kuruluğu mevcuttu. Parotis bezinin 60 Gy ve daha fazla dozda radyasyona maruz kalmasının kalıcı hasara yol açtığı kabul edilmektedir.<sup>22,23</sup> Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalara 68-70 Gy radyoterapi uygulanmıştır. Tedavi bittikten altı ay sonra hastaların dokuz tanesi (%34.6) ağız kuruluğunun hala mevcut olduğunu, 17 tanesi ise (%65.4) ağız kuruluğunda kısmi düzelme olduğunu bildirdi. Nazofarinks bölgesine radyoterapi uygulanması esnasında her iki parotis bezi de radyasyondan etkilenir ve ağız kuruluğu şiddetli ve kalıcı olur.<sup>18</sup> Bizim çalışmamızdaki hastaların 12 tanesi (%46.2) nazofarinks kanseri tanısı almıştır ve bu hastaların tamamında (%100) ağız kuruluğu tedaviden altı ay sonra da devam etmiştir.

Bizim çalışmamızda, radyoterapi uygulanan ilk haftada hastaların tamamında (%100) yutma güçlüğü görüldü. Radyoterapi uygulandıktan altı ay sonra 12 hastada (%46.2) yutma güçlüğünün devam ettiği, 11 hastada (%42.3) yutma güçlüğünde azalma olduğu ve üç hastada (%11.3) yutma güçlüğü olmadığı tespit edildi.

Honghong Li ve arkadaşlarının<sup>11</sup> yayınladığı bir çalışmada da nazofarinks kanserli hastaların %42.8'inde radyoterapi kaynaklı disfaji geliştiği ve radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi uygulandığında bu



oranın artabileceği bildirilmiştir. Orofarenks kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada üst ve alt konstrüktör kasların RT dozlarındaki her 10 Gy artış disfaji şikayetinde %19 artışa yol açtığı gösterilmiştir.<sup>24</sup>

Yutma fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen disfaji, kilo kaybı, aspirasyon ve benzeri morbiditelerin baş-boyun kanserli hastalarda konstrüktör farengeal kaslar, glottik, supra glottik larenks, dil kökünün fonksiyon bozukluğuna bağlı geliştiği tespit edilmiştir.<sup>25</sup> Jensen ve arkadaşlarının<sup>26</sup> yaptıkları bir çalışmada ise hastaların fonksiyonel endoskopik incelemelerinde supraglottik ve glottik larinksteki anatomik yapıların uygulanan RT dozlarının yutma güçlüğü şikayeti ile önemli derecede ilgili olduğunu göstermişlerdir.

Kanserin psikolojik, fizyo-patolojik etkisine ek olarak cerrahi, RT ve KT gibi tedavilerin etkisi ile yetersiz enerji alımı, birçok sitokin ve indükleyici faktör salınımı ile oluşan artmış metabolik ihtiyaçla kanser hastalarında sıklıkla kilo kaybı, bununla birlikte malnutrisyon tablosu ile de karşılaşılmaktadır. Baş boyun kanseri olan hastalarda özellikle eş zamanlı KRT alan hastalarda bu şikâyetlerin daha sık çıkması beklenen bir sonuçtur.<sup>27</sup>

Yutma bozukluğu, ağız kuruluğu ve bunların varlığı sonucu ortaya çıkan beslenme bozuklukları, baş boyun kanseri tedavisi gören hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen problemlerdir. Baş-boyun kanserli hastaların %40'ında beslenme bozukluğunun olduğunu bildiren bir çalışma mevcuttur.<sup>28</sup> Bizim çalışmamızda, hastaların 18 tanesi (%69.2) tedavi başlangıcında katı gıdayla birlikte enteral beslenme ürünü ya da püre tüketirken, tedaviden altı ay sonra bu hastaların beş tanesinin (%19.2) artık hiç katı gıda tüketemedikleri görüldü.

Hollanda'da 2015 yılında baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanmış hastaların değerlendirildiği 10 yıllık takipli bir çalışmada, 10 yılın sonunda hastaların %46'sının herhangi bir yiyeceği zorlanmadan ve ilave bir işlemle geçirmeye gerek duymadan tüketebildiklerini bildirmişlerdir.<sup>29</sup> Bizim çalışmamızda, hastaların beş tanesinin

(%19.2) tedavi başlangıcında katı gıdaları rahatça tüketebildikleri görüldü. Tedaviden altı ay sonra aynı hastaların üç tanesi (%11.5) yeterli katı gıda tüketemediğinden, katı gıdaya ilave olarak enteral beslenme ürünü (mama) ya da püre tükettiği görüldü. Yeterli beslenme ve sıvı alımı hastaların özellikle performans durumunu ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilediğinden, oral ve enteral alımın sürdürülebilmesi gerekir. Aksi takdirde bozulmuş besin alımı neoplastik kaşeksi riskinin oluşmasına neden olur.<sup>30</sup> Bozulmuş oral alım, kanser tedavisinden sonraki ilk yıl içinde de devam eder. Starr ve arkadaşlarının<sup>31</sup> yayınladığı bir çalışmada, kemoradyoterapi ile tedavi edilen hastalarda çiğneme güçlüğünde artış ve sürekli beslenme tüpü gereksinimi olduğu bildirilmiştir. Akman<sup>32</sup> tarafından yayınlanmış bir çalışmada da kemoradyoterapi uygulanan hastaların tümünde oral beslenme ürünü veya parenteral destek tedavi gereksiniminin olduğu ve hastaların %10'una hospitalizasyon gerektiği bildirilmiştir. Aktaş ve ark.<sup>33</sup> 82 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada baş boyun kanserli hastalarda tedavi başından itibaren yeterli beslenme desteğinin sağlanması yan etkilerin azalmasına neden olduğundan tedaviye uyumun artacağını bildirmişlerdir.

Radyoterapi sırasında yutma bozukluğunu önlemek ve/veya azaltmak için beslenme danışmanlığı, enteral beslenme, yutma egzersizleri ve profilaktik perkütan endoskopik gastrotomi (PEG) gibi farklı stratejiler uygulanabilir.<sup>30</sup>

Baş boyun kanserlerinde tedavi tamamlandıktan sonra yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkiler aylar ya da yıllar boyunca devam eder. Uluslararası kılavuzlar baş-boyun kanserleri için uygulanan radyoterapi sonrası oluşan komplikasyonların yönetimine vurgu yapmışlarsa da bu komplikasyonlardan kaynaklı problemlerin desteklenmesi konusunda fikir birliğine varılamamıştır.<sup>34</sup>

Sonuç olarak, değişen ve gelişen tedavi seçenekleri ve organ koruyucu yaklaşımla sağ kalımın artması, koruyucu önlemlerin alınmasının, tedavi sonrası

oluşan yan etkilerin ortadan kaldırılmasının ve gerek tıp gerekse diş hekimliği için bu konuda farkındalığın geliştirilmesinin önemini daha da arttırmaktadır. Her ne kadar radyoterapi teknikleri ve teknolojisi gelişim kaydetse de çalışmamız tedavi sonrası ağız kuruluğu, yutma güclüğü ve beslenme durumunun bozulması gibi morbiditelerin hastalarda halen önemli bir sorun olduğunu ortaya koymuştur.

**Yazarların katkısı:** Araştırmacıların tümü çalışmanın planlanması, yürütülmesi, çalışma metninin yazılması aşamalarına aktif olarak katılmıştır.

**Çıkar çatışması:** Bu makale yazarlarından hiçbirinin makalede bahsi geçen konu veya malzemeyle ilgili herhangi bir ilişkisi, bağlantısı veya parasal çıkar durumu söz konusu değildir.

**Finansal destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Teşekkür

İstatistiksel analiz konusundaki katkıları için Doktor Deniz Yüce'ye (deniz.yuce@hacettepe.edu.tr) teşekkür ederiz.

### Kaynaklar:

1. Çıtlak K, Kapucu S. Kemoterapi ve radyoterapi uygulanan baş-boyun kanserli hastalarda mukozit yönetimine yönelik kullanılan oral ajanların retrospektif olarak incelenmesi. *Journal of Hacettepe University Faculty of Nursing*. 2017; 4(1), 15-27.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
3. Sanderson R, Ironside J. Squamous cell carcinomas of the head and neck. *BMJ*. 2002;325(7368):822-827.
4. Kent ML, Michael T, Brennan, Jenene L, Noll, Philip C, Fox, Stuart H, Burri, Jane C, Hunter, Peter B, Lockhart. Radiation-induced trismus in head and neck cancer patients. *Supportive care in cancer*. 2008;16(3):305-309.
5. Freitas DA, Caballero AD, Pereira MM, Oliveira SKM, Silva GPE, Hernández CIV. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Revista CEFA*. 2011;13(6):1103-1108.
6. Kraaijenga SA, van der Molen L, Jacobi I, Hamming-Vriese O, Hilgers FJ, van den Brekel MW. Prospective clinical study on long-term swallowing function and voice quality in advanced head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy and preventive swallowing exercises. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2015;272(11):3521-3531.
7. Likhterov I, Ru M, Ganz C, Urken M, Chai R, Okay D, Liu J, Stewart R, Culliney B, Palacios D, Lazarus C. Objective and subjective hyposalivation after treatment for head and neck cancer: Long-term outcomes. *The Laryngoscope*. 2018;128(12):2732-2739.
8. Kuhnt T, Jirsak N, Müller AC, Pelz T, Gernhardt C, Schaller HG, Janich M, Gerlach R, Dunst J. Quantitative and qualitative investigations of salivary gland function in dependence on irradiation dose and volume for reduction of xerostomia in patients with head-and-neck cancer. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft* 2005;181(8):520-528.
9. Marmiroli L, Salvi G, Caiazza A, Di Rienzo L, Massaccesi M, Murino P, Macchia G. Dose and volume impact on radiation-induced xerostomia. *Rays*. 2005;30(2):145-148.
10. Franzén L, Funegård U, Ericson T, Henriksson R. Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck: A

- consecutive study of salivary flow and patient discomfort. *European Journal of Cancer*. 1992;28(2-3):457-462.
11. Li H, Li L, Huang X, Li Y, Zou T, Zhuo X, Chen Y, Liu Y, Tang Y. Radiotherapy-induced dysphagia and its impact on quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2019;195(6):457-467
  12. Kufeldt J, Viehrig M, Schweikert D, Fritsche A, Bamberg M, Adolph M. Treatment of malnutrition decreases complication rates and shortens the length of hospital stays in a radiation oncology department. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2018;194(11):1049-1059.
  13. Small W, Woloschak GE. Management of Radiation-Induced Head and Neck Injury. Radiation toxicity: a practical medical guide. 1. Baskı, New York, Springer Science & Business Media, 2006: 23-42.
  14. Van der Molen L, van Rossum MA, Burkhead LM, Smeele LE, Rasch CR, Hilgers FJ. A randomized preventive rehabilitation trial in advanced head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy: Feasibility, compliance, and short-term effects. *Dysphagia*. 2011;26(2):155-170.
  15. Rosenthal D, Mendoza T, Cleeland C. Identifying head and neck cancer patients at risk for high symptom burden during treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(15\_suppl):6066-6066.
  16. Haisfield-Wolfe ME, McGuire DB, Soeken K, Geiger-Brown J, De Forge B, Suntharalingam M. Prevalence and correlates of symptoms and uncertainty in illness among head and neck cancer patients receiving definitive radiation with or without chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*. 2012;20(8):1885-1893.
  17. Kirca K, Kutlutürkan S. Control of early and late stage symptoms related to radiotherapy in head and neck cancers. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2018;9(2):110-117.
  18. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *The lancet oncology*. 2006;7(2):175-183.
  19. Ahadian H, Yassaei S, Bouzarjomehri F, Targhi MG, Kheirollahi K. Oral complications of the oromaxillofacial area radiotherapy. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2017;18(3):721.
  20. Greenberg M, Glick M. Burket's Oral Medicine, Diagnosis & Treatment. 10. Baskı, Hamilton, BC Decker. 2003: 194-234.
  21. Mira JG, Wescott WB, Starcke EN, Shannon IL. Some factors influencing salivary function when treating with radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 1981;7(4):535-541.
  22. Karadayı B, Akmansu M, Dirier A, Akdemir Ö. Amifostinin sitoprotektif etkinliğinin kantitatif tükürük bezi sintigrafisi ile değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2005;32(4):183-189.
  23. Roesink JM, Moerland MA, Battermann JJ, Hordijk GJ, Terhaard CH. Quantitative dose-volume response analysis of changes in parotid gland function after radiotherapy in the head-and-neck region. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2001;51(4):938-946.
  24. Levendag PC, Teguh DAN, Voet P, van der Est H, Noever I, de Kruijf W, Kolkman-Deurloo IK, Prevost JB, Poll J, Schmitz PIM, Heijmen BJ. Dysphagia disorders in patients with cancer of the oropharynx are significantly affected by the radiation therapy dose to the superior and middle constrictor muscle: A dose-effect relationship. *Radiotherapy and Oncology*. 2007;85(1):64-73.
  25. Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, Marsh LH, Dawson LA, Ship JA. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2001;50(3):695-704.

26. Jensen K, Lambertsen K, Grau C. Late swallowing dysfunction and dysphagia after radiotherapy for pharynx cancer: frequency, intensity and correlation with dose and volume parameters. *Radiotherapy and Oncology*. 2007;85(1):74-82.
27. Akın MM. Nazofarenks kanserlerinde farklı radyoterapi tekniklerinde normal doku dozlarının yaşam kalitesine etkisi (Uzmanlık Tezi). Fadime Akman. Yayınlanmamış Tezi. İzmir. 2013.
28. Yanni A, Dequanter D, Lechien J, Loeb I, Rodriguez A, Javadian R, Van Gossum M. Malnutrition in head and neck cancer patients: Impacts and indications of a prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*. 2019;6:27-33.
29. Kraaijenga S, Oskam I, van der Molen L, Hamming-Vriese O, Hilgers F, Van Den Brekel M. Evaluation of long term (10-years+) dysphagia and trismus in patients treated with concurrent chemo-radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Oral oncology*. 2015;51(8):787-794.
30. Volpe S, Marvaso G, Alterio D, Ciardo D, Sabbatini A, Zagallo E, Valoriani F, Fanetti G, Ferrari A, Rocca MC, Ansarin M, Jereczek-Fossa BA. Nutritional Intervention for Nonsurgical Head and Neck Cancer Patients Treated with Radiation Therapy: Results from a Prospective Stepped-Wedge Clinical Protocol. *Nutrition and cancer*. 2018:1-9.
31. Staar S, Rudat V, Stuetzer H, Dietz A, Volling P, Schroeder M, Flentie M, Eckel HE, Mueller RP. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy—results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2001;50(5):1161-1171.
32. Akman F. Yerel ileri baş-boyun kanserlerinde kemoradyoterapi. *Turkiye Klinikleri Medical Oncology-Special Topics*. 2010;3(1):36-40.
33. Akkaş EA, Yücel B, Kılıçkap S, Babacan NA, Altuntaş E. Baş boyun kanserli hastalarda tedavi sonuçları ve prognostik faktörler. *Cumhuriyet Medical Journal*. 2013;35(1):66-75.
34. Moroney LB, Helios J, Ward EC, Crombie J, Burns CL, Yeo SQ, Pelecanos A, Spurgin AL, Blake C, Kenny L, Chua B, Hughes BGM. Radiotherapy for cutaneous head and neck cancer and parotid tumours: a prospective investigation of treatment-related acute swallowing and toxicity patterns. *Supportive Care in Cancer*. 2019;27(2):573-581.

## Araştırma Makalesi

Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2020;13(2):235-240

doi: 10.26559/mersinsbd.689505

### Postmenopozal dönemde endometrial poliplerin obezite ile ilişkisi

Susan Mammadova<sup>1</sup>, Hüseyin Durukan<sup>1</sup>, Faik Gürkan Yazıcı<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Mersin

#### Öz

**Amaç:** Postmenopozal dönemde endometrial biyopsi yapılan hastalarda endometrial polip sıklığı ve obezite ile ilişkisi incelenmiştir. **Yöntem:** Ocak 2016- Haziran 2019 yılları arasında FSH değeri >30 olan ve en az bir yıldır adet görmeyen menopozdaki hastalarda farklı endikasyonlarla endometrial biyopsi yapılan toplam 310 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. **Bulgular:** En sık biyopsi endikasyonunun %53.8 ile postmenopozal kanama olduğu izlendi. Patoloji sonuçlarında endometrial polip oranının %25.80 olduğu saptandı. Vücut kitle indeksine göre hastalar gruplandırıldığında VKİ 25'in altında olan olgularda %19.65, VKİ 25 ve üzerinde olan hastalarda %26.89 oranında endometrial polip gözlemlendi. **Sonuç:** Vücut kitle indeksi 25'in üzerinde olan hastalarda endometrial polip oranı yaklaşık %7 daha fazla olmasına rağmen VKİ 25'in altında olan hastalarla aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

**Anahtar kelimeler:** Endometrial polip, menopoz, obezite

### Evaluation of the relationship between endometrial polyps and obesity in postmenopausal period

#### Abstract

**Aim:** The aim of this study to investigate the relationship of obesity and postmenopausal endometrial polyps. **Method:** 310 patients with FSH> 30 between January 2016 and June 2019 who underwent endometrial biopsy with different indications were included in the study. **Results:** The most common indication for biopsy was postmenopausal bleeding with 53.8%. In pathology results, the rate of endometrial polyps was found 25.80%. When the patients were grouped according to body mass index (BMI), endometrial polyps were observed in 19.65% of patients with BMI below 25, and 26.89% in patients with BMI of 25 and above. **Conclusion:** Although the endometrial polyps rate is about 7% higher in patients with BMI above 25, there was no statistically significant difference between patients with BMI below 25.

**Keywords:** Endometrial polyp, menopause, obesity

---

**Yazının geliş tarihi:** 15.02.2020

**Yazının kabul tarihi:** 02.06.2020

**Sorumlu yazar:** Uzm.Dr.Susan Mammadova, Mersin Üniversitesi Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Yenişehir/ Mersin. **E-posta:** susanmammadova080@gmail.com **Tel:** 0324 2410070

**Not:** Bu çalışma Dr. Susan Mammadova'nın 14 Kasım 2019 tarihinde kabul edilen tıpta uzmanlık tezinden yararlanılarak hazırlanmıştır.

## Giriş

Endometrial polipler; kavite içerisinde endometrial dokudan köken alan, epitelle örtülü düzensiz bez ve stroma proliferasyonundan oluşan lezyonlardır.<sup>1</sup> Perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda görülen endometrial polipler sıklıkla anormal uterin kanamaya neden olurlar. Değişken miktarda salgı bezleri, stroma ve kan damarları içerirler; yumuşak kistik veya sert ve lifli, sferik veya silindirik tek veya multiple olabilirler.<sup>2</sup> Poliplerde %2-3 oranında malign değişiklikler ortaya çıkabilir ve poliplerin epitel tabakası, normal endometriyumdan basit veya kompleks hiperplaziye kadar değişiklik gösterebilir.<sup>3</sup>

Menopoz sonrası hastalarda premenopozal hastalarla karşılaştırıldığında endometrial polip görülme sıklığının yaşla arttığı ve daha yüksek olduğu bulunmuştur. Etiyolojileri net olarak bilinmemektedir.<sup>2</sup> Hormonal faktörler, obezite, geç menopoz, hormon replasman tedavisi, polikistik over sendromu ve tamoksifen kullanımı endometrial polip oluşumu ile ilişkilendirilmiştir.<sup>4</sup> Bu çalışmada postmenopozal dönemde saptanan endometrial poliplerin obezite ile ilişkisi araştırılmıştır.

## Yöntem

Bu çalışma Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 26/06/ 2019 tarih ve 273 sayılı kurul kararı ile onam alındıktan sonra Haziran 2019-Temmuz 2019 tarihleri arasında T.C Mersin Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde gerçekleştirilmiştir.

Ocak 2016-Haziran 2019 yılları arasında postmenopozal dönemde saptanan endometrial poliplerin obezite ile ilişkisi araştırılmıştır. Veriler hastane bilgi işlem sistemi ve ameliyat defterleri geriye dönük taranarak elde edilmiştir. Tüm hastaların sistemde kayıtlı olan boy ve kilolarına bakılıp; kilonun (kg) boyun karesine (m<sup>2</sup>) bölünmesi ile vücut kitle indeksi (VKİ),

hesaplanmış, vücut kitle indeksi 18.5-24.9 kg/metrekaire arasında olanlar normal kilolu, 25 kg/metrekaire üzerinde olanlar fazla kilolu ve obez olarak değerlendirilmiştir. Hastaların menopoz durumları FSH değerinin 30'un üzerinde olması ve en az bir yıldır adet görmüyor olması şeklinde değerlendirilmiştir. Ayrıca hastaların yaşı, gravida ve pariteleri kaydedilmiştir. Hastalar biyopsi endikasyonları, patoloji sonuçları, vücut kitle indekslerinin 25'ten küçük ve 25'ten büyük olmasına göre gruplandırılarak incelenmiştir.

Menopozda olmayan kadınlar, hormon replasman tedavisi alan kadınlar ve meme kanseri nedeniyle tamoksifen kullanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 21,0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığının belirlenmesinde Shapiro-Wilk testi, iki grup arasında fark olup olmadığının kontrolünde Mann-Whitney U testi, oranların karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

## Bulgular

Postmenopozal dönemde Ocak 2016-Haziran 2019 tarihlerinde biyopsi yapılan toplam 310 hasta olduğu ve bunlara genel anestezi altında sharp küretaj, histeroskopik olarak endometrial biyopsi veya pipella yardımıyla endometrial örnekleme yapıldığı görüldü. En sık biyopsi endikasyonunun %53.54 (n:166) ile postmenopozal kanama olduğu izlendi. Hastaların %32.58'ine (n:101) endometrial kalınlık artışı nedeni ile %13.54'üne (n:42) ise ultrasonografide polip görünümü nedeniyle, %0.3'üne (n:1) ise düzensiz endometrial görünüm nedeniyle biyopsi yapıldığı saptanmıştır (Tablo 1).

**Tablo 1:** Postmenopozal hastalarda biyopsi endikasyonları

Biyopsi endikasyonu	Sayı (n)	Oran (%)
Postmenopozal kanama	166	53.54
Endometrial kalınlık artışı	101	32.58
USG'de polip görünümü	42	13.54
Düzensiz endometrium	1	0.32

Patoloji sonuçlarına göre en sık %28.70 (n:89) oranında sonucun mukus ve glandüler yıkım ürünleri şeklinde raporlandığı izlenmiştir. Bunu %25.80 (n:80) ile endometrial polip, %24.51 (N:76) ile proliferatif endometrium, %8.70 (n:27) ile sekretuar endometrium, %8.06 (n:25) ile atrofi, %1.93 (n:6) ile atipisiz hiperplazi ve aynı oranda (n:6) endometrium kanseri, %0.32 (n:1) ile kronik endometritin izlediği görülmüştür (Tablo 2).

**Tablo 2:** Postmenopozal dönemde endometrial biyopsi yapılan hastalarda patoloji sonuçları

Patoloji Sonucu	Sayı (n)	Oran (%)
Mukus ve glandüler yıkım	89	28.70
Endometrial polip	80	25.80
Proliferatif endometrium	76	24.51
Sekretuar endometrium	27	8.70
Atrofi	25	8.06
Atipisiz hiperplazi	6	1.93
Endometrium kanseri	6	1.93
Kronik endometrit	1	0.30

Vücut kitle indeksine göre hastalar iki gruba ayrıldığında VKİ 25 altında olan toplam 46 hasta saptanmıştır. Bu hastaların 9'unda (%19.57) endometrial polip bulunmuş, 35 (%79.55) hastada ise diğer patolojik bulgular gözlenmiştir. VKİ 25 ve üzerinde olan 264 hastanın ise 71 inde (%26.89) endometrial polip gözlenmiştir. VKİ 25 üzerinde olan hastalarda endometrial polip görülme sıklığı daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0.295). Vücut kitle indeksine göre hastaların özellikleri tablo 3'de karşılaştırılmıştır.

## Tartışma

Endometrial polipler uterusu sıklıkla gözlenen benign lezyonlardır.<sup>2</sup> Etiyolojisi ve patogenezi tam olarak halen açıklanamamıştır. Endometrial poliplerin patogenezinde çeşitli hormonal, biyokimyasal ve genetik faktörlerin rol oynadığı kabul edilmektedir.

Obezite ile endometrial polipler arasındaki ilişkinin gösterilmesi, diyabet hipertansiyon vb. gibi eşlik eden diğer faktörlerinde etkisi nedeniyle oldukça karmaşık hal almaktadır.<sup>4</sup> Dreisler<sup>5</sup> postmenopozal kadınlarda endometrial polipler ile hormon tedavisi kullanımının ve VKİ> 25 kg olması arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Onalan ve arkadaşları<sup>6</sup> VKİ'si 30'dan büyük olan kadınların, VKİ'si 30'dan küçük olanlara göre endometrial poliplere sahip olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Buna

karşın endometrial poliplerin obezite ile anlamlı ilişkinin bulunmadığı araştırmalar da mevcuttur. İtalya, Foggia Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı diyabet, hipertansiyon ve obezitenin, endometrial polipler için yaş ve menopoz durumundan bağımsız olarak risk faktörü olup olmadığını araştırmıştır.<sup>7</sup> Araştırmaya alınan 353 vakanın 134'ünde (%38) endometrial polip bulunmuştur. Yaş, menopoz, hipertansiyon, obezite, diyabet (bağımsız değişkenler) ve poliplerin varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin varlığını doğrulamak için tek değişkenli ve çok değişkenli analizler

yapılmıştır. Tek değişkenli lojistik analizler yaş, menopoz, hipertansiyon, obezite ve endometrial poliplerin varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, çok değişkenli lojistik regresyon yapıldığında, yaş hariç tüm bağımsız değişkenler istatistiksel olarak anlamlılığını kaybetmiştir.<sup>7</sup> Bizim çalışmamızda, VKİ 25 ve üzerinde olan 264 hastanın ise 71'inde (%26.69) endometrial polip gözlenmiştir. VKİ 25'in üzerinde olan hastalarda endometrial polip oranı daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0.38).

**Tablo 3: Vücut kitle indeksine göre hastaların özelliklerinin karşılaştırılması**

	VKİ <25 n=46	VKİ ≥25 n=264	p
N=310			
Yaş	55.24 ± 4.33	55.83 ± 3.91	0.258
Gravida	2.50 ± 1.41	3.11 ± 2.055	0.035*
Parite	2.33 ± 1.28	2.63 ± 1.715	0.218
Yaşayan çocuk sayısı	2.33 ± 1.28	2.61 ± 1.692	0.248
Boy	16.48 ± 3.64	161.15 ± 4.231	0.702
Kilo	61.17 ± 3.44	78.83 ± 10.926	<0.001*
VKİ	23.452 ± 1.20	30.35 ± 3.95	<0.001*
Polip sıklığı	9 (%19.56)	71 (%26.89)	0.295

VKİ: Vücut kitle indeksi, \*İstatistiksel olarak anlamlı

Obezite dünya çapında en önemli sağlık sorunlarından biridir ve kadınlarda kilo alımı, endometrial patoloji de dâhil olmak üzere birçok komorbid durum için risk faktörü oluşturmaktadır. Obezite, endometrial polip gelişimi için birçok mekanizma üzerinden rol oynayabilir. Obezitenin neden olduğu daha yüksek bir leptin konsantrasyonu, endometriyumda siklooksijenaz-2'nin üretimini ve etkisini arttırmaktadır.<sup>8</sup> Endometrial poliplerin stromal kompartmanlarında siklooksijenaz-

2 enzim ekspresyonunda bir artış olduğu da gözlemlenmiştir.<sup>9</sup> Ayrıca obezite, aromataz enzim aktivitesini artırır ve seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) miktarını azaltır ve böylece serbest östrojen seviyelerini artırmış olur.<sup>1</sup> Obezitede oluşan insülin direnci de patogenezinde önemli bir rol oynayabilir. Hücre proliferasyonundaki etkinliği, insülini majör bir anabolik hormon yapar.<sup>10</sup> İnsülin, karaciğerde Insulin like growth faktör bağlayıcı protein (IGF-BP)-1 ve IGF-BP-2 salgılanmasını azaltır ve



biyolojik olarak aktif olan serbest insuline like growth faktör (IGF) miktarını artırır.<sup>10</sup> IGF-1, insülin gibi hücrel proliferasyonda kritik bir rol oynar. Yine polip epitelinde östrojen ve progesteron reseptörü ekspresyonunu araştıran birçok araştırma vardır. Endometrial poliplerin hem glanduler kısmında hem de epitelinde normal endometrium epiteli ve stromasından daha fazla östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu olduğunu gösteren çalışmalar vardır.<sup>11,12,13</sup> Bütün bu fizyopatolojik problemler obezitede endometrial polip gelişimi için hazırlayıcı sebepler olabilir.

Endometrial polipler, çoğunlukla asemptomatik lezyonlardır.<sup>2</sup> Ancak anormal uterin kanama, endometrial poliplerde en sık görülen semptomdur ve bu durum hem menopoz öncesi hem de postmenopozal kadınların yaklaşık %68'inde ortaya çıkabilir.<sup>13</sup> Bizim 310 kişilik olgu çalışmamızda, en sık postmenopozal biyopsi endikasyonunun %53.54 ile postmenopozal kanama olduğu izlendi. Bunu sırasıyla %32.58 oranla endometrial kalınlık artışı %13.54 oranla USG'de polip görünümü, %0.32 oranda ise düzensiz endometriumun izlediği görülmüştür. Postmenopozal dönemde farklı endikasyonlarla endometrial biyopsi yapılan kadınlarda en sık görülen histopatolojik bulgulardan biri polip olup prevalansı %6 ile %32 arasında değişmektedir. Bu çalışmada da farklı endikasyonlarla biyopsi yapılan postmenopozal hastaların yaklaşık %26'sında endometrial polip saptanmıştır.

Çalışmamızın sonucunda, VKİ yüksek olan kadınlarda polip görülme sıklığı daha yüksektir ancak endometrial poliplerle obezite arasında istatistiksel olarak net bir ilişki kurulamamıştır. Bunun sebebi BMI 25 altında olan hasta sayısının diğer gruba göre daha az olması ve örneklem büyüklüğünün yeterli olmaması olabilir. Daha geniş olgu serileriyle yapılacak benzer çalışmalardan, daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

**Yazar Katkısı:** SM: Proje geliştirme, veri toplama ve yorumlama, analiz, makale yazma ve inceleme HD: Proje geliştirme, veri

toplama, analiz, makale yazma ve gözden geçirme, FGY: Proje geliştirme, makale inceleme ve değişiklikler.

**Çıkar Çatışması:** Yoktur

**Mali Destek:** Yoktur

### Kaynaklar

1. Reslova T, Tosner J, Resl M, et al. Endometrial polyps. A clinical study of 245 cases. *Arch Gynecol Obstet* 1999;262(3-4):133-139.
2. Nijkang NP, Anderson L, Markham R, Manconi F. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE Open Med*. 2019 doi: 10.1177/2050312119848247.
3. Giordano G, Gnetti L, Merisio C, Melpignano M. Postmenopausal status, hypertension and obesity as risk factors for malignant transformation in endometrial polyps. *Maturitas*. 2007;56(2):190-197.
4. Indraccolo U, Di Iorio R, Matteo M, et al. The pathogenesis of endometrial polyps: A systematic semi-quantitative review *Eur J Gynaecol Oncol*. 2013;34(1):5-22.
5. Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, Lose G Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(1):102-108.
6. Onalan R, Onalan G, Tonguc E, et al. Body mass index is an independent risk factor for the development of endometrial polyps in patients undergoing in vitro fertilization *Fertil Steril*. 2009;91(4):1056-1060.
7. Nappi L, Indraccolo U, Di Spiezio Sardo A, Gentile G, Palombino K, Castaldi MA, Spinelli M, Greco P. Are diabetes, hypertension, and obesity independent risk factors for endometrial polyps? *J Minim Invasive Gynecol*. 2009;16(2):157-62.

8. Gao J, Tian J, Lv Y, Shi F, Kong F, Shi H, et al. Leptin induces functional activation of cyclooxygenase-2 through JAK2/STAT3, MAPK/ERK, and PI3K/AKT pathways in human endometrial cancer cells. *Cancer Sci.*2009. 100:389-395
9. Erdemoglu E, Güney M, Karahan N and Mungan T. Expression of cyclooxygenase-2, matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in premenopausal and postmenopausal endometrial polyps. *Maturitas.* 2008.59:268-274
10. Giovannucci E. Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: A review of the evidence. *J Nutr.* 2001;131(11Suppl):3109S-20S.
11. Belisário MS, Vassallo J, Andrade LA, et al. The expression of the hormone receptors in the endometrium and endometrial polyps in postmenopausal women and its relationship to body mass index. *Maturitas.* 2006;53(1):114-118.
12. Gul A, Ugur M, Iskender C, Zulfikaroglu E and Ozaksit G, Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and its relationship to clinical parameters. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(3):479-483.
13. Sant'Ana de Almeida EC, Nogueira AA, et al. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and adjacent endometrium in postmenopausal women. *Maturitas.* 2004;49(3):229-233.
14. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, Campbell N, Abbott J. Diagnosis and management of endometrial polyps: A critical review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011;18(5):569-581

## Derleme

*Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2020;13(2):241-248*

*doi:10.26559/mersinsbd.675368*

### **Ateroskleroz patofizyolojisinde Kruppel Benzeri Faktör 14'ün rolü**

**Ulaş Değirmenci, Metin Yıldırım, Serap Yalın**

Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin

#### **Öz**

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünya genelinde ölümlerin üçte birinden sorumludur. Bu hastalıklarda görülen ortak patolojik durum aterosklerozdur. Ateroskleroz, erken safhalarında endotelial hücre aktivasyonu/disfonksiyonunun görülmesi sebebiyle inflamatuvar bir hastalık olarak nitelendirilmektedir. Ateroskleroz patolojisinin kötü kolesterol olarak bilinen düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün (LDL-C) kandaki düzeyinin artması ve iyi kolesterol olarak bilinen yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolün (HDL-C) düzeyinin ise azalması gibi lipit metabolizma bozuklukları (dislipidemi) ile karakterize olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda Tip II diyabetli (T2D) hastaların ateroskleroz ve Koroner Arter Hastalığı (KAH) komplikasyonları geliştirme riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Çinko parmak motif transkripsiyon faktörü ailesinin üyesi olan Kruppel benzeri faktörler (KLF) normal biyolojik süreçlerde ve patolojik durumlarda gerekli olan genlerin aktivitesini düzenlemektedirler. Yapılan çalışmalarda KLF14'ün aterosklerotik KVH'da önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Bu derlemede KLF14'ün ateroskleroz patofizyolojisindeki rolüne değinilecektir.

**Anahtar kelimeler:** Ateroskleroz, Kruppel benzeri faktör 14, dislipidemi, obezite, diyabet

### **The role of Kruppel-Like Factor 14 in the pathophysiology of atherosclerosis**

#### **Abstract**

Cardiovascular diseases (CVD) are responsible for one third of deaths worldwide. The common pathological condition seen in these diseases is atherosclerosis. Atherosclerosis is characterized as an inflammatory disease due to endothelial cell activation / dysfunction in its early stages. It has been shown in many studies that atherosclerosis pathology is characterized by lipid metabolism disorders (dyslipidemia), such as increased levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) known as bad cholesterol and decreased levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) known as good cholesterol. Various epidemiological studies have reported that patients with Type II diabetes (T2D) have a higher risk of developing complications of atherosclerosis and Coronary Artery Disease (CAD). Kruppel-like factors (KLF), a member of the zinc-finger motif transcription factor family, regulate the activity of genes required in normal biological processes and pathological conditions. KLF 14 has been shown to play an important role in atherosclerotic CVDs. In this review, the role of KLF14 in the pathophysiology of atherosclerosis will be discussed.

**Key words:** Atherosclerosis, Kruppel-like Factor 14, dyslipidemia, obesity, diabetes

**Yazının geliş tarihi:15.01.2020      Yazının kabul tarihi: 19.03.2020**

Sorumlu Yazar: PhD, Ulaş Değirmenci, Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yenişehir Kampüsü 33160 Yenişehir/ Mersin, Türkiye, Tlf: 0 505 716 05 07, Eposta: ulas\_degirmenci@yahoo.com

## **Giriş**

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) üzerinde en çok çalışılan hastalıklardan biri olmasına rağmen dünya genelindeki ölümlerin başlıca nedenidir. Koroner Arter Hastalığı, Periferik Arter Hastalıkları ve İskemik İnme gibi KVH'da ortak görülen patolojik durum kan damarlarında plak oluşumu ile başlayan ve stenoz ile sonuçlanan aterosklerozdur.<sup>1,2</sup> Ateroskleroz hayatın erken evrelerinde başlayan, akut koroner sendromlar ve inme gibi trombotik komplikasyonlar ortaya çıkıncaya kadar belirti vermeyen bir hastalıktır.<sup>3</sup>

Aterosklerotik hastalıklarla ilgili birçok genetik ve çevresel risk faktörü bulunmaktadır (Tablo 1). Klinik olarak anlamlı kabul edilen aterosklerotik lezyonlar genellikle dislipidemi, sigara kullanımı, diyabet, hipertansiyon, obezite, fiziksel inaktivite ve aile öyküsü ile ilişkilendirilmektedir.<sup>3,4</sup>

Son yıllarda yapılan çalışmalarda inflamasyon, dislipidemi, obezite, insülin direnci ve diyabet gibi aterosklerotik risk faktörlerinin KLF14 ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>5-12</sup>

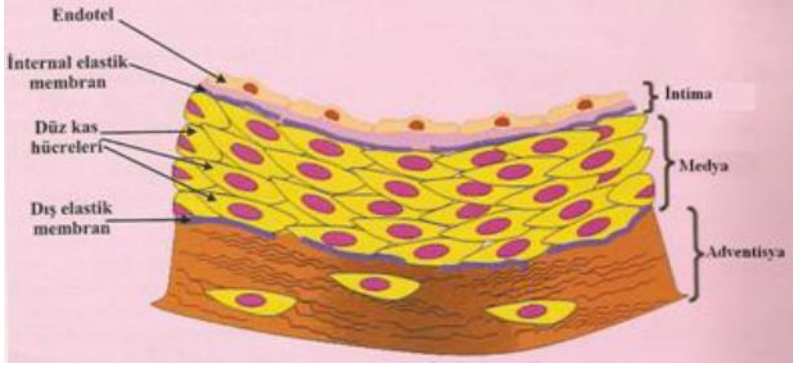
**Tablo 1.** Aterosklerotik hastalıklarda risk faktörleri (13)

<b>Değiştirilebilir Risk Faktörleri</b>	
<b>Majör Risk Faktörleri</b>	1. Dislipidemi <ul style="list-style-type: none"><li>• Hiperkolesterolemi</li><li>• HDL kolesterol düşüklüğü</li></ul>
	2. Hipertansiyon
	3. Sigara
	4. Diabetes Mellitus
<b>Değiştirilemeyen Risk Faktörleri</b>	
<b>Minör Risk Faktörleri</b>	1. Yaş
	2. Cinsiyet
	3. Kalıtım
	1. Hipertrigliseridemi
2. Fiziksel aktivite azlığı	
3. Obezite	
4. Stresli kişilik yapısı	
<b>Yeni Risk Faktörleri</b>	1. Koagülasyon eğilimini arttıran faktörler <ul style="list-style-type: none"><li>• Fibrinojen</li><li>• Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)</li><li>• Hiperhomosisteinemi</li><li>• Lipoprotein (a) yüksekliği</li><li>• F-VII, F-VIII, V-WF yüksekliği</li></ul>
	2. İnflamasyon göstergeleri (fibrinojen, CRP, Cu, Fe, IL-6, TNF- $\alpha$ gibi)

**Ateroskleroz**

Arter duvarı morfolojik olarak intima, medya ve adventisya olmak üzere üç tabakaya ayrılmaktadır. İntima tabakası tek sıra halinde dizili endotel hücreleri,

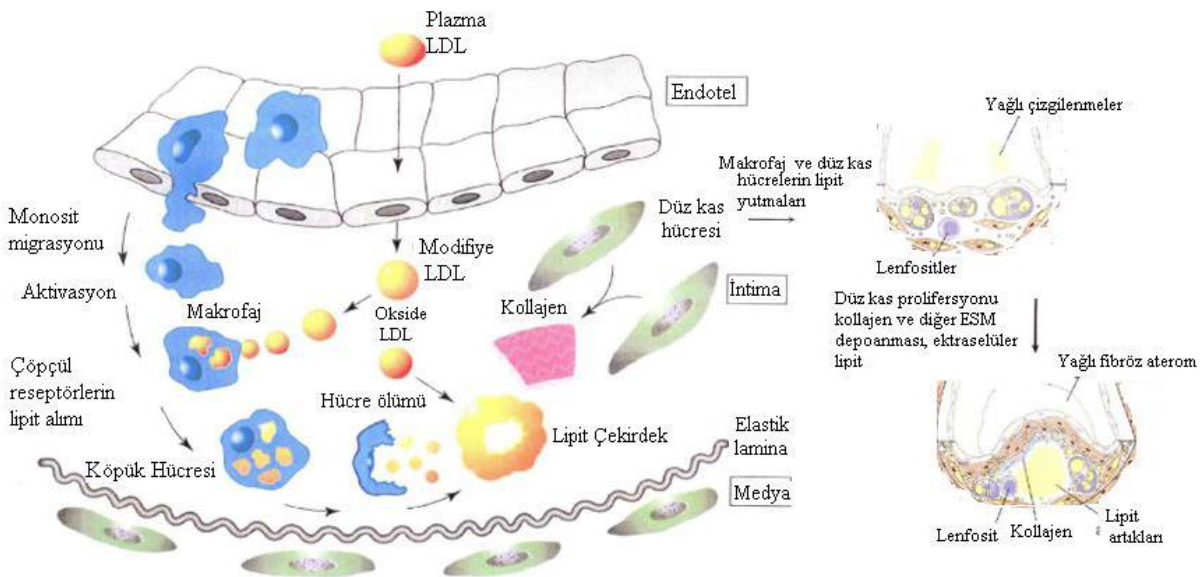
subendotelyal matriks, bazal membran ve az sayıda düz kas hücrelerinden oluşur. Medya tabakası kollajen ve elastin lifleriyle sarılı düz kas hücrelerinden, adventisya tabakası ise kollajen lifleri ve sinir uçlarından oluşmaktadır (Şekil 1).<sup>14</sup>



**Şekil 1.** Arter duvarının yapısı<sup>14</sup>

Ateroskleroz orta ve büyük çaplı arterlerin endotel disfonksiyonuna bağlı olarak, subendotelyal bölgelerinde (intima) lipit birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Aterosklerotik süreç kan dolaşımındaki lipoproteinlerin (başta LDL olmak üzere IDL, VLDL ve şilomikron kalıntıları) subendotelyal bölgeye geçişi ve okside olması, okside olan lipoproteinlerin immün hücrelerin göçünü sağlayan sitokin, kemokin ve adezyon moleküllerini salgılamasıyla başlar. Aterosklerotik plaktaki ilk oluşum monositlerden türeyen makrofajların okside düşük yoğunluklu lipoproteinleri (oxLDL)

fagosite ederek birikmesiyle ortaya çıkan yağ çizgileridir.<sup>15</sup> Daha sonra intima tabakasında monosit ve T lenfosit infiltrasyonu, düz kas hücre proliferasyonu, kolesterol ve bağ dokusu matriksi elemanları (kollajen ve elastin lifler) birikimi görülmektedir.<sup>16</sup> Plağın iç kısmı lipit, hücre artıkları, kollajen, kalsiyum ve düz kas hücrelerinden oluşurken, dış kısmı ise fibröz bir tabaka ile kaplıdır (Şekil 2).<sup>17</sup> Aterosklerotik plaklar damarlarda daralmaya (stenoza) neden olarak ya da plakların yırtılması sonucunda akut koroner sendromlara yol açabilmektedirler.<sup>18</sup>



**Şekil 2.** Ateroskleroz süreci<sup>19</sup>

### Kruppel Benzeri Faktör 14

Kruppel benzeri faktörler DNA'daki hedef gen bölgesine bağlanarak inflamasyon, proliferasyon, apoptoz, hücre farklılaşması ve plastisitesi, migrasyon gibi hücrel olayları düzenleyen, çinko parmak motif sınıfı transkripsiyon faktörleridir. KLF ailesinin ilk üyesi 1993 yılında eritrositlerde keşfedilmiş ve *Drosophila melanogaster*'de sentezlenen kruppel proteinine benzerliğinden dolayı eritroid kruppel benzeri faktör olarak adlandırılmıştır.<sup>20</sup> Takip eden yıllarda toplamda onsekiz KLF keşfedilmiş ve kronolojik olarak 1'den 18'e kadar (KLF1-18) adlandırılmışlardır. KLF proteinin karboksi terminalinde (C-terminal) herbiri iki sistein ve iki histidin amino asidi (Cys2/His2) içeren toplamda üç adet çinko parmak motifi bulunur.<sup>21-23</sup> 2000 yılında Scohy ve ark.<sup>24</sup> tarafından keşfedilen KLF ailesi üyesi KLF14 olarak adlandırılmıştır. KLF14 geni insan koromozomunda 7q32.2 bölgesinde lokalize olup 323 amino asit uzunluğundaki KLF14 proteinini sentezlemektedir. KLF14, çinko parmak motifi vasıtasıyla hedef genin CACCC ya da CGCCC dizilimli motiflerine bağlanarak ekspresyonunu aktive eder veya baskılar.<sup>25</sup>

### Kruppel Benzeri Faktör 14'ün inflamasyon ile ilişkisi

Ateroskleroz, erken safhalarında endotel hücre aktivasyonu/disfonksiyonunun görülmesi sebebiyle inflamatuvar bir hastalık olarak nitelendirilmektedir. Kan damarlarının iç çeperini tek sıra halinde kaplayan endotel hücreleri vasküler inflamasyon, trombosit agregasyonu, vasküler tonüs ve kapiller permeabilityi düzenlemektedir. Normal endotel hücreleri adezyon moleküllerini çok az üretir ya da hiç üretmezler, bu sayede lökositlerin yüzeylerine bağlanmalarına direnç gösterirler. Ancak tümör nekroz faktörü  $\alpha$ , interlökin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) okside lipoproteinler gibi proaterojenik faktörler endotel hücreleri inflamatuvar kaskadı nükleer faktör-kapa B (NF- $\kappa$ B) yolağı üzerinden aktive edebilirler. Bu faktörler vasküler hücre adezyon protein 1, endotel selektin, hücrelerarası adezyon molekül 1 gibi

adezyon moleküllerinin ve monosit çeken protein 1, IL-1 $\beta$  gibi kemokinlerin endotel hücrelerdeki ekspresyonlarını başlatır. Bu moleküllerin ekspresyonlarının artması üzerine inflamatuvar hücrelerin endotel yüzeyine yönelmeleri, yuvarlanmaları (rolling), yapışmaları ve damar duvarı içine migrasyonları gerçekleşmektedir. Endotel hücre altına giren monositler makrofajlara farklılaşarak sırasıyla oxLDL'yi fagosite eder, köpük hücrelerine dönüşür ve ömürlerini tamamlayıp lipit birikimine neden olarak aterosklerotik plak oluşturmaya başlarlar. Aterosklerotik plakta kolesterol birikimi lokal inflamasyonu tetikleyerek habis bir döngüye sebep olur.<sup>26</sup>

NF- $\kappa$ B, ateroskleroz patogenezinde rol oynayan birçok genin ekspresyonunu düzenlemektedir. Bu genlerin bir kısmı monositlerin endotel yüzeyine yönelmelerini ve yapışmalarını sağlayan proinflamatuvar sitokinler, kemotaktan faktörler ve adezyon moleküllerini sentezleyen genlerdir (Şekil 3).<sup>27</sup>

Hu ve ark.<sup>26</sup> yapmış olduğu çalışmada KLF14'ün endotelial inflamasyonu NF- $\kappa$ B yolağı üzerinden inhibe ettiği gösterilmiştir.

### Kruppel Benzeri Faktör 14'ün dislipidemi ve obezite ile ilişkisi

Ateroskleroz patolojisinin kötü kolesterol olarak bilinen LDL-C'nin kandaki düzeyinin artması ve iyi kolesterol olarak bilinen HDL-C düzeyinin ise azalması gibi lipit metabolizma bozuklukları (dislipidemi) ile karakterize olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Son yıllarda KLF14'ün lipit metabolizmasında kritik bir düzenleyici olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) KLF14 genindeki tek nükleotid polimorfizminin (SNP) Avrupalılarda HDL-C ve trigliserit (TG) düzeyleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.<sup>28</sup> Huang ve ark.<sup>12</sup> yapmış olduğu çalışmada rs4731702 T allelini taşıyan bireylerin HDL-C düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur. Sfingozin kinaz 1 (SK1) enziminin ürünü olan sfingozin-1-fosfat HDL-C fonksiyonelliğini sağlayarak lipit sinyalizasyonunda görev yapar. Khera ve

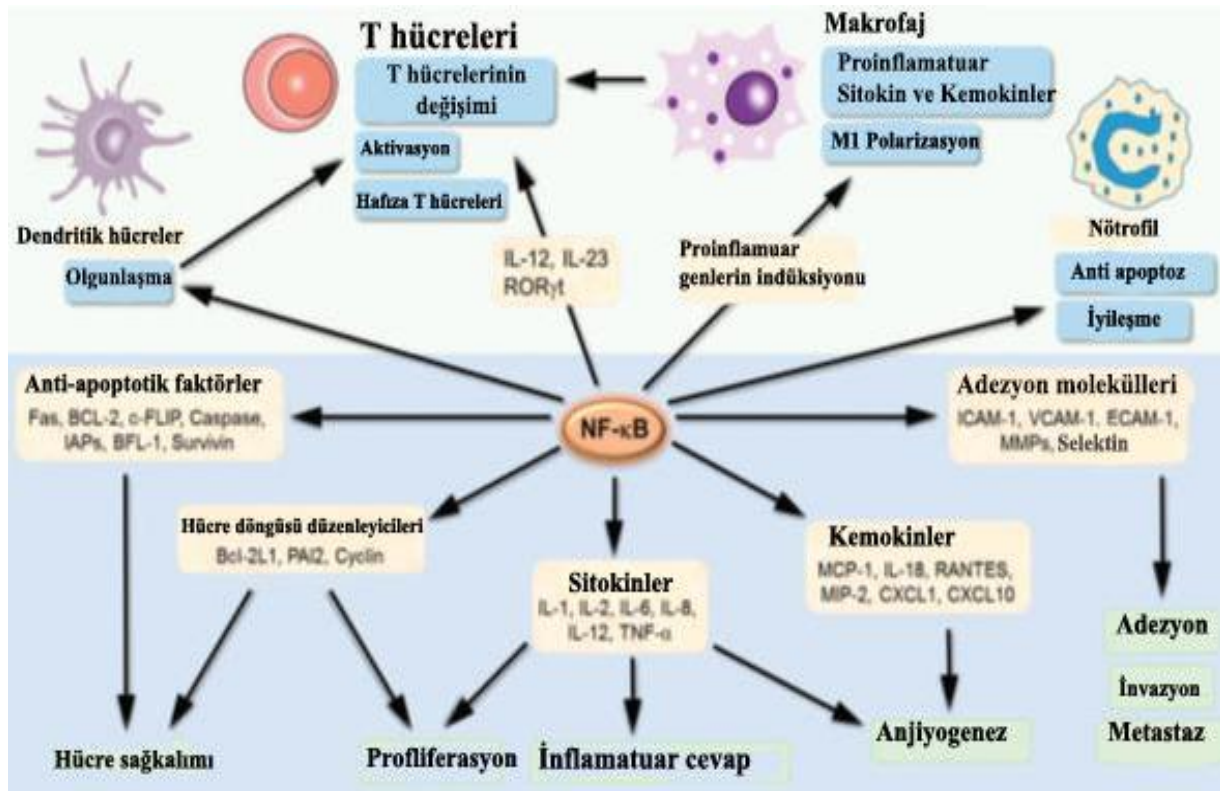


ark.<sup>29</sup> yapmış olduğu çalışmada HDL fonksiyonelliğinin kandaki HDL-C konsantrasyonundan daha önemli olduğu bildirilmiştir. KLF14'ün lipit metabolizmasındaki düzenleyici etkisini hepatik SK1 geninin transkripsiyonunu düzenleyerek gösterdiği düşünülmektedir.<sup>6,30</sup> Ayrıca Guo ve ark.<sup>31</sup> yapmış olduğu çalışmada KLF14'ün HDL-C konsantrasyonunu hepatik apoA-I üretimi üzerinden düzenlediği gösterilmiştir.

Kanda TG konsantrasyonunun yükselmesi aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda risk belirteci olarak bilinmektedir.<sup>32</sup> Kong ve ark.<sup>33</sup> çalışmasında Çin popülasyonunda KLF14 gen bölgesi yakınındaki rs972283 allelinin TG konsantrasyonunun yükselmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Farklı bir çalışmada KLF14 genindeki rs1562398 polimorfizminin Avrupalı kadınlarda TG düzeyleri ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur.<sup>7</sup> Small ve ark.<sup>34</sup> yapmış olduğu GWAS çalışmasında da KLF14'ün lipit

metabolizmasını düzenlediği gösterilmiştir. Bu çalışmalar KLF14'ün ateroskleroz ilişkili serum lipit profilini düzenleyebileceğini göstermektedir.

Lipit metabolizma ve enerji homeostazisinin sürdürülmesi büyüme, gelişme ve üreme için gereklidir. Lipit depolanması ve kullanılması arasındaki dinamik dengenin bozulması ateroskleroz ile ilişkilendirilmektedir.<sup>28</sup> Lipit metabolizması ve sinyalizasyonu ile ilişkilendirilen KLF14'ün aynı zamanda adipoz gen ekspresyonunda ana düzenleyici olduğu gösterilmiştir.<sup>11</sup> Voight ve ark.<sup>35</sup> yapmış olduğu çalışmada KLF14 genindeki rs738134 ve rs972283 SNP'lerinin adipoz dokudaki KLF14 ekspresyonu ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Koza ve ark.<sup>9</sup> yaptığı çalışmada dört hafta obezjenik diyetle beslenen farelerin normal diyetle beslenen farelerle karşılaştırılması sonucunda, obez farelerin kasık yağ dokusunda KLF14 ekspresyonunun anlamlı düzeyde arttığı gözlenmiştir.



**Şekil 3.** NF-κB'nin transkripsiyonunu düzenlediği moleküller<sup>27</sup>

### Kruppel Benzeri Faktör 14'ün diyabet ile ilişkisi

Birçok epidemiyolojik çalışmada T2D'li hastaların ateroskleroz ve KAH komplikasyonları geliştirme riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Günümüzde T2D ile korele genetik faktörlerle ilgili çalışmalar artmaktadır.<sup>28</sup> Yaş ile pankreas adacıklarında artan KLF14 metilasyonunun T2D şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu da kandaki metilasyona uğramış KLF14 düzeylerinin pankreas adacıklarının fonksiyonelliği ile ilgili belirteç olabileceğini düşündürmektedir.<sup>36,37</sup> GWAS çalışmalarında KLF14 lokusundaki SNP'lerin hem dislipidemi hem de T2D ile ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>34,35,38</sup> Daha ileri araştırmalar KLF14 gen bölgesi veya yakınındaki rs1562398, rs972283, rs4731702, rs738134 ve rs 13234269 gibi SNP'lerin açlık kan şekeri düzeyi ve T2D görülme sıklığıyla ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>39-41</sup> Bunların yanında KLF14'ün HDL-C düzeyini arttırdığı gösterilmiş olup, HDL-C'nin de pankreatik beta hücrelerinden insülin sekresyonunu ve 5'AMP aktive protein kinaz yolağı üzerinden kas hücrelerinin glukoz alımını arttırdığı bilinmektedir.<sup>42,43</sup>

### Sonuç

KLF 14'ün serum lipit profilini, lipit metabolizmasını ve glukoz metabolizmasını düzenleyerek aterosklerotik risk faktörlerinden dislipidemi, obezite, insülin direnci ve diyabetle ilişkili olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. KLF14'ün söz konusu metabolik faaliyet ve yolaklar üzerindeki etkisini ortaya çıkarmaya yönelik daha ileri araştırmalar KVH'nın tedavisinde yeni bir teröpatik hedef olup olmayacağını anlamasını sağlayacaktır.

**Yazar katkıları:** UD ve MY literatür taraması yaptı ve derlemeyi hazırladı. SY derlemeyi revize etti.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Mali destek:** Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmadı.

### Kaynaklar

1. Değirmenci U. Koroner Arter Hastalıklarında Kruppel Benzeri Faktör 2 gen varyasyonlarının araştırılması (Doktora Tezi), Serap Yalın, Mersin, 2019.
2. Khera AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nat Rev Genet* 2017;18(6): 331-344.
3. Charakida M, Tousoulis D, Stefanadis C. Early atherosclerosis in childhood: diagnostic approaches and therapeutic strategies. *Int J Cardiol* 2006;109(2):152-159.
4. Waqar AB, Koike T, Yu Y, Inoue T, Aoki T, Liu E, Fan J. High-fat diet without excess calories induces metabolic disorders and enhances atherosclerosis rabbits. *Atherosclerosis* 2010;213(1):148-155.
5. Wei X, Yang R, Wang C, Jian X, Li L, Liu H, Yang G, Li Z. A novel role for the Kruppel-like factor 14 on macrophage inflammatory response and atherosclerosis development. *Cardiovasc Pathol* 2017; 27: 1-8.
6. Sarmiento OF, Svingen PA, Xiong Y, Xavier RJ, McGovern D, Smryk TC, Papadakis KA, Urrutia RA, Faubion WA. A novel role for KLF14 in T regulatory cell differentiation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2015; 1(2): 188-202.
7. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 2010; 466 (7307): 707-713.
8. Anunciado-Koza RP, Manuel J, Koza RA. Molecular correlates of fat mass expansion in C57BL/6J mice after short-term exposure to dietary fat. *Ann NY Acad Sci* 2016; 1363: 50-58.
9. Koza RA, Nikonova L, Hogan J, et al. Changes in gene expression foreshadow diet-induced obesity in genetically identical mice. *PLoS Genet* 2006; 2(5):81.
10. Yang M, Ren Y, Lin Z, et al. Kruppel-like factor 14 increases insulin sensitivity through activation of PI3K/Akt signal



- pathway. *Cell Signal* 2015; 27(11): 2201-2208.
11. Civelek M, Lusis AJ. Conducting the metabolic syndrome orchestra. *Nat Genet* 2011; 43(6): 506-508.
  12. Huang P, Yin RX, Huang KK, et al. Association of the KLF14 rs4731702 SNP and serum lipid levels in the Guangxi Mulao and Han populations. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 231515.
  13. Tanrıverdi B, Savaş TŞ. Aterosklerozun patofizyolojisi ve risk faktörleri. *Marmara Pharmaceutical Journal* 2017; 21: 1-9.
  14. Özcan N. Koroner Kalp Hastalıkları. Kişisel Yayın: Ankara, 1997; s31-58.
  15. Seidman MA, Mitchell RN, Stone JR. Pathophysiology of Atherosclerosis. Willis MS, Homeister JW, Stone JR (editors). Cellular And Molecular Pathobiology Of Cardiovascular Disease. Kindle Edition, San Diego: Elsevier Inc., 2014: 221-237.
  16. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-1143.
  17. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Hurst's The Heart. 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2000; 35: 1065-1093.
  18. Andrassy M, Volz HC, Schuessler A, Gitsioudis G, Hofmann N, Laohachewin D, et al. HMGB1 is associated with atherosclerotic plaque composition and burden in patients with stable coronary artery disease. *PLoS One* 2012; 7: 52081.
  19. Davies MJ. Atlas of Coronary Artery Disease, atherosclerosis. Lippincott Raven Publishers 1998.
  20. Preiss A, Rosenberg UB, Kienlin A, et al. Molecular genetics of Kruppel, a gene required for segmentation of the Drosophila embryo. *Nature* 1985; 313:27-32.
  21. Bieker JJ. Kruppel-like factors: three fingers in many pies. *J Biol Chem* 2001; 276:34355-34358.
  22. Bieker JJ. Isolation, genomic structure, and expression of human erythroid Kruppel-like factor (EKLF). *DNA Cell Biol* 1996; 15:347-352.
  23. Turner J, Crossley M. Basic Kruppel-like factor functions within a network of interacting haematopoietic transcription factors. *Int J Biochem Cell Biol* 1999; 31:1169-1174.
  24. Scohy S, Gabant P, Van Reeth T, et al. Identification of KLF13 and KLF14 (SP6), novel members of the SP/XKLF transcription factor family. *Genomics* 2000; 70(1):93-101.
  25. McConnell BB, Yang VW. Mammalian Kruppel like factors in health and diseases. *Physiol Rev* 2010; 90(4):1337-1381.
  26. Hu W, Lu H, Zhang J, et al. Kruppel-like factor 14, a coronary artery disease associated transcription factor, inhibits endothelial inflammation via NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Atherosclerosis* 2018; 278: 39-48.
  27. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF- $\kappa$ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther* 2017; 2: 17023.
  28. Xie W, Li L, Zheng XL, Yin WD, Tang CK. The role of Kruppel-like factor 14 in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2017; 263: 352-360.
  29. Khera AV, Demler OV, Adelman SJ, et al. Cholesterol efflux capacity, HDL particle number, and incident cardiovascular events. An analysis from the jupiter trial (justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin). *Circulation* 2017; 135(25): 2494-2504.
  30. Sattler K, Gräler M, Keul P, et al. Defects of high-density lipoproteins in coronary artery disease caused by low sphingosine-1-phosphate content: correction by sphingosine1-phosphate-loading. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(13): 1470-1485.
  31. Guo Y, Fan Y, Zhang J, et al. Perhexiline activates KLF14 and reduces atherosclerosis by modulating ApoA-I production. *J Clin Invest* 2015; 125(10): 3819-3830.
  32. Rosenson RS1, Davidson MH2, Hirsh BJ3, Kathiresan S4, Gaudet D. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(23): 2525-2540.
  33. Kong X, Zhang X, Xing X, Zhang B, Hong J, Yang W. The association of type 2 diabetes loci identified in genome-wide association studies with metabolic

- syndrome and its components in a Chinese population with type 2 diabetes. *PLoS One*2015; 10(11): 143607.
34. Small KS, Hedman AK, Grundberg E, et al. Identification of an imprinted master trans regulator at the KLF14 locus related to multiple metabolic phenotypes. *Nat Genet* 2011; 43(6): 561-564.
  35. Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet*2010; 42(7): 579-589.
  36. Kananen L, Marttila S, Nevalainen T, et al. Aging-associated DNA methylation changes in middle-aged individuals: The Young Finns study. *BMC Genomics*2016; 17: 103.
  37. Bacos K, Gillberg L, Volkov P, et al. Blood-based biomarkers of age-associated epigenetic changes in human islets associate with insulin secretion and diabetes. *Nat Commun* 2016; 7: 11089.
  38. Nair AK, Piaggi P, McLean NA, et al. Assessment of established HDL-C loci for association with HDL-C levels and type 2 diabetes in Pima Indians. *Diabetologia*2016; 59(3):481-491.
  39. Elouej S, Rejeb I, Attaoua R, et al. Gender-specific associations of genetic variants with metabolic syndrome components in the Tunisian population. *Endocr Res* 2016; 41(4): 300-309.
  40. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. The road ahead. *Cell*2001; 104(4):503-516.
  41. Wang J, Zhang J, Shen J, et al. Association of KCNQ1 and KLF14 polymorphisms and risk of type 2 diabetes mellitus: a global meta-analysis. *Hum Immunol*2014; 75(4): 342-347.
  42. Fryirs MA, Barter PJ, Appavoo M, et al. Effects of high-density lipoproteins on pancreatic beta-cell insulin secretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*2010; 30(8): 1642-1648.
  43. Drew BG, Rye KA, Duffy SJ, Barter P, Kingwell BA. The emerging role of HDL in glucose metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8(4): 237-245.

## Derleme

*Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2020;13(2):249-271*

*doi:10.26559/mersinsbd.708821*

### **Aralıklı açlık uygulamalarının vücut bileşimi ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi: Bir literatür derlemesi**

**Özge Mengi Çelik<sup>1</sup>, Eda Köksal<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Araş.Gör. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik

<sup>2</sup>Prof. Dr. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik

#### **Öz**

Son dönemlerde popüler bir konu haline gelen aralıklı açlık uygulamaları, alternatif bir enerji kısıtlama yöntemidir. 'Zaman kısıtlı beslenme', 'alternatif gün açlığı', '5:2 diyet' ve 'ramazan açlığı' literatürde en sık kullanılan açlık protokolleridir. Yapılan çalışmalarda, bu uygulamaların obezite, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon, inflamasyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve nörodejeneratif hastalıklarda etkili olabileceği üzerinde durulmaktadır. Günümüzde aralıklı açlık uygulamaları için yapılan sağlık önerileri daha çok hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlara dayanmaktadır. İnsan çalışmalarından elde edilen veriler, bu uygulamaların vücut bileşimi, kan lipitleri, glukoz ve insülin düzeyleri, inflamatuvar sitokinler, açlık-tokluk hormonları ve kan basıncı üzerine olumlu etkilerinin olabileceğini desteklemektedir. Ancak, toplumda beslenme açısından yüksek risk grubu olan kronik hastalığı olan bireyler, gebe ve emziren kadınlar, küçük çocuklar ve yaşlı bireyler açlık uygulamalarının yan etkileri açısından risk altındadır ve açlık uygulamaktan kaçınmalıdır. Sağlıklı popülasyonda ve kronik hastalığı olan bireylerde aralıklı açlık uygulamalarının etkilerinin açığa kavuşturulması için uzun süreli sağlık sonuçlarını değerlendiren araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu derlemede aralıklı açlık uygulamalarının vücut bileşimi ve biyokimyasal parametreler üzerine olan etkisi insan çalışmaları ile irdelenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Aralıklı açlık, vücut bileşimi, biyokimyasal parametreler

### **The effects of intermittent fasting practices on body composition and biochemical parameters: A review of literature**

#### **Abstract**

Intermittent fasting practices, which have recently become a popular topic, are an alternative energy restriction method. 'Time-restricted feeding', 'alternate day fasting', 'the 5: 2 diet' and 'Ramadan fasting' are the most frequently used fasting protocols in the literature. Studies have been emphasized that these practices can be effective in obesity, insulin resistance, dyslipidemia, hypertension, inflammation, diabetes, cardiovascular diseases, cancer, and neurodegenerative diseases.

---

**Yazının geliş tarihi:24.03.2020      Yazının kabul tarihi:30.06.2020**

**Sorumlu yazar:** Araş.Gör. Özge Mengi Çelik, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Emniyet Mah. Muammer Yaşar Bostancı Cad. No:16 06560 Beşevler/Ankara, Tlf(iş): 0 312 216 29 34, Eposta: ozgeemengi@gmail.com

Today, health recommendations for intermittent fasting practices are mostly based on results from animal studies. Data from human studies support that these practices may have positive effects on body composition, blood lipids, glucose and insulin levels, inflammatory cytokines, hunger-satiety hormones and blood pressure. However, individuals with chronic disease, pregnant and lactating women, young children and elderly individuals who are at high risk of nutrition in the society are at risk for the side effects of fasting practices and should avoid fasting. There is need for research evaluating the long-term health outcomes to clarify the effects of intermittent fasting practices in healthy populations and individuals with chronic disease. In this review, the effect of intermittent fasting practices on body composition and biochemical parameters was investigated by human studies.

**Keywords:** Intermittent fasting, body composition, biochemical parameters

### Giriş

Obezite, kronik pozitif enerji dengesi sonucu ortaya çıkan bir sağlık sorunudur. Son yıllarda dünya genelinde obezite ve hafif şişmanlık prevalansı giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü 2016 verilerine göre, dünya genelinde yetişkin bireylerin %39'u hafif şişman iken %13'ü obezdir. Dünya genelindeki obezite prevalansı 1975 ile 2016 yılları arasında yaklaşık üç kat artmıştır.<sup>1</sup> Obezite; hiperglisemi, hiperlipidemi, sistemik inflamasyon, insülin direncine sebep olarak tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbiditelerin görülme sıklığını arttırmaktadır.<sup>2,3</sup>

Vücut ağırlığı kaybının sağlanmasında, vücut bileşimi ve metabolik sağlığın geliştirilmesinde her ne kadar günlük enerji kısıtlaması en yaygın kullanılan diyet modeli olsa da, aralıklı açlık uygulamaları son yıllarda önemli bir ilgi alanı haline gelmiştir. Aralıklı açlık uygulamaları alternatif bir enerji kısıtlama yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Aralıklı açlık, tamamen veya kısmen enerji kısıtlaması yaklaşımları ile yeme alışkanlıklarındaki zamanlama değişikliklerini içeren geniş bir terimdir.<sup>2,3</sup> Aslında aralıklı açlık çeşitli toplumlar tarafından farklı biçimlerde uygulanan eski bir uygulamadır. Aralıklı açlık uygulamaları konusunda halk sağlığına yönelik öneriler getirmek için kanıta dayalı bilgi eksikliği bulunmaktadır.<sup>4</sup> Bu derlemede aralıklı açlık türleri ile aralıklı açlık uygulamalarının vücut bileşimi ve biyokimyasal parametreler üzerine olan etkisi insan çalışmaları ile irdelenmiştir.

### Aralıklı açlık uygulamaları

Aralıklı açlık protokolleri çeşitli şekillerde sınıflandırılmaktadır. Sınıflandırma konusunda ortak bir görüş bulunmamakla birlikte literatürde en çok dört çeşit uygulama yer almaktadır. Bunlar zaman kısıtlı beslenme (time-restricted feeding; TRF), alternatif gün açlığı (alternate day fasting; ADF), 5:2 diyet ve ramazan açlığıdır.<sup>2,4</sup> Zaman kısıtlı beslenme, aralıklı açlık uygulamalarının majör türlerinden biridir ve gün içerisinde çeşitli sürelerde (12-21 saat/gün) açlık periyodunu içermektedir. Bu diyet yaklaşımı, alınan enerji hesabı yapmaya gerek kalmadan bireylere açlık periyodu dışındaki zamanlarda ad libitum (enerji kısıtlaması olmadan istenildiği kadar) beslenme imkanı sağlamaktadır.<sup>5</sup> Bir diğer aralıklı açlık uygulaması olan alternatif gün açlığında, bireyler gün aşırı olan açlık günlerinde enerji ihtiyacının %25'ini tüketmekte iken, diğer günler ad libitum beslenmekte ya da enerji ihtiyacının %125'ini tüketmektedir.<sup>6</sup> 5:2 diyet olarak adlandırılan aralıklı açlık uygulamasında, bireyler haftanın iki günü açlık uygulamaktadır. Açlık günlerinde şiddetli (400-600 kkal) veya %100 enerji kısıtlaması yapılmakta iken, diğer günler ad libitum beslenilmektedir.<sup>7</sup> Ramazan ayında tutulan oruç, herhangi bir enerji kısıtlamasının olmadığı, aralıklı açlık türlerinden biridir. Açlık süresi bulunulan coğrafi bölge ve yılın zamanına bağlı olarak değişmektedir. Her gün şafak ve gün batımı süresi değiştikçe açlık süresi de değişmekte, bireyler ortalama 16-17 saat açlık uygulamaktadır.<sup>8</sup> Tablo 1'de literatürde en sık kullanılan aralıklı açlık protokolleri verilmiştir.

**Tablo 1.** Aralıklı açlık protokolleri

<b>Açlık protokolleri</b>	<b>1.gün</b>	<b>2.gün</b>	<b>3.gün</b>	<b>4.gün</b>	<b>5.gün</b>	<b>6.gün</b>	<b>7.gün</b>
<b>Zaman kısıtlı beslenme</b>	Bireyler 12-21 saat açlık, 3-12 saat ad libitum beslenme uygulamaktadır.						
<b>Alternatif gün açlığı</b>	Ad libitum beslenme veya enerji ihtiyacının %125'i	Enerji ihtiyacının %25'i	Ad libitum beslenme veya enerji ihtiyacının %125'i	Enerji ihtiyacının %25'i	Ad libitum beslenme veya enerji ihtiyacının %125'i	Enerji ihtiyacının %25'i	Ad libitum beslenme veya enerji ihtiyacının %125'i
<b>5:2 diyet</b>	Ad libitum beslenme	Ad libitum beslenme	Ad libitum beslenme	24 saat açlık periyodu (400-600 kkal ile sınırlı beslenme)	Ad libitum beslenme	Ad libitum beslenme	24 saat açlık periyodu (400-600 kkal ile sınırlı beslenme)
<b>Ramazan açlığı</b>	Ramazan ayı boyunca bireyler her gün şafak ve gün batımı saatleri arasında açlık uygulamaktadır.						

### **Aralıklı açlık uygulamalarının sağlık üzerine olan etkileri**

Aralıklı açlık, diyet modifikasyonlarıyla vücut ağırlık kaybının sağlanması, vücut bileşiminin geliştirilmesi, obezite ve kronik hastalıkların önlenmesi veya tedavi edilmesi amacıyla son yıllarda karşımıza çıkan bir uygulamadır. Obezite ile mücadele de tipik olarak karşımıza çıkan enerji kısıtlaması uygulamalarından farklılığı, enerji kısıtlamasının her gün uygulanmak zorunda olmamasıdır. Başlangıçta aralıklı açlık uygulamaları obezite ile mücadele yöntemi olarak karşımıza çıkmış olsa da gerek sağlık üzerine olan bazı olumlu etkilerinin ortaya çıkması gerekse toplum tarafından popüler bir diyet yaklaşımı olarak benimsenmesi sebebiyle hem normal vücut ağırlığına sahip hem de çeşitli kronik hastalığı olan bireyler tarafından da uygulanmaya başlanmıştır.<sup>3,9</sup>

Aralıklı açlık ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda, ilk olarak vücut ağırlık kaybı ve vücut ağırlık kaybının olumlu sağlık etkileri üzerine

odaklanılmaktadır.<sup>10</sup> Günümüzde açlık uygulamaları için yapılan sağlık önerileri daha çok vücut ağırlık kaybı ve hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlara dayandırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, bu uygulamalarının obezite, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon, inflamasyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve nörodejeneratif hastalıklarda etkili olabileceği üzerinde durulmaktadır.<sup>11</sup> Hayvan çalışmaları, aralıklı açlığın sağlık yararlarının sadece enerji kısıtlaması sonucu azalan serbest radikal üretimi veya ağırlık kaybının sonucu olmadığını göstermektedir. Aralıklı açlık uygulamalarının, glukoz regülasyonunu sağlayarak, stres direncini artırarak, inflamasyonu baskılayarak organizmada hücrel yanıt oluşmasını sağladığı bildirilmiştir. Açlığın hücrel yolları aktive ederek oksidatif ve metabolik strese karşı savunmayı artırdığı ve hasarlı hücre onarımını sağladığı gözlenmiştir. Bu nedenle aralıklı açlık uygulamalarının, organizmada DNA onarımı, antioksidan savunma sistemine ait bileşenlerin

ekspresyonu, mitokondriyal biyogenez ve otofajide artış göstererek sağlık üzerinde olumlu etkilerinin olabileceğinden söz edilmektedir.<sup>12,13</sup>

Vücut, bu uygulamalar sırasında açlık metabolizmasını taklit etmektedir. Açlık süresince vücutta yağ yıkımı artmakta, depo trigliseridler enerji için yağ asidi ve gliserole ayrılmaktadır. Karaciğer, yağ asitlerini, açlık sırasında birçok doku, özellikle beyin için büyük bir enerji kaynağı sağlayan keton cisimlerine dönüştürmektedir. Keton cisimleri sadece açlık dönemlerinde kullanılan yakıt değildir; hücre ve organ üzerinde büyük etkileri olan güçlü sinyal molekülleridir. Keton cisimlerinin sağlığı ve yaşlanmayı etkilediği bilinen birçok protein ve molekülün ekspresyonunu ve aktivitesini düzenlediği ifade edilmektedir. Bunlar arasında peroksizom proliferatör-aktive edilmiş reseptör gama koaktivatörü-1alfa (PGC- $\alpha$ ), fibroblast büyüme faktörü 21, nikotinamid adenin dinükleotid (NAD), sirtuinler, poli (adenosin difosfat [ADP] -riboz) polimeraz 1 (PARP1), ve ADP ribosil siklaz (CD38) sayılmaktadır.<sup>13,14</sup>

Son yıllarda, kronik hastalıkların önlenmesinde veya tedavi edilmesinde aralıklı açlık uygulamalarının rolü ile ilgili çalışmalar giderek artmaktadır. İnsan çalışmalarında, bu uygulamaların kardiyovasküler ve metabolik sağlık etkileri üzerine yoğunlaştığı görülmektedir. Aralıklı açlık uygulamalarının, kardiyovasküler risk faktörlerini azaltarak, uzun dönem sağlık sonuçları üzerinde olumlu etkilerinin olabileceği rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, bu uygulamaların insülin, insülin direnci, total kolesterol (TK), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), trigliserid (TG) ve açlık glukozu düzeylerinde azalma sağladığı sonucuna varılmıştır.<sup>15-22</sup> Ayrıca bu uygulamaların sistemik inflamasyon ve oksidatif stres üzerine olan olumlu etkileri ile de kardiyovasküler hastalıklara karşı önleyici bir yaklaşım olabileceği bildirilmiştir.<sup>7</sup> Hayvan çalışmalarında, aralıklı açlık uygulamalarının, dolaşımdaki beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) konsantrasyonunu etkileyerek kognitif fonksiyon üzerine olumlu etkilerinin olduğu rapor edilmiştir. Bu etkinin, keton

cisimlerinin beyin sağlığı ve psikiyatrik ve nörodejeneratif bozukluklar için etkileri olan BDNF gen ekspresyonunu uyarması ile oluştuğu bildirilmiştir.<sup>23,24</sup> Yine hayvan çalışmalarında açlık uygulamasının tümör oluşumunu azalttığı, kemoterapi ve ışın tedavisine olan duyarlılığı arttırdığı ve birçok indüklenmiş tümör türünün büyümesini baskıladığı gösterilmiştir. Ancak yapılan bu çalışmalar oldukça sınırlıdır ve çalışma sonuçlarının güvenilirlikleri tam olarak değerlendirilmemiştir.<sup>25</sup>

Bununla birlikte aralıklı açlık uygulamalarının sağlık üzerine olumsuz etkilerinin rapor edildiği çalışmalar da literatürde yer almaktadır. Aralıklı açlık uygulamaları, insülin ve antidiyabetik ilaç kullanan bireylerde hipoglisemi açısından büyük bir risk oluşturmaktadır. Glukoz izlemi, ilaç ayarlaması, sıvı alımı kontrolü olmadan yapılan aralıklı açlık uygulamaları bu grupta sağlık açısından olumsuz etkiler yaratabilir.<sup>26,27</sup> Diyabetli bireylerde açlık uygulamalarının vücut ağırlık kaybı ve insülin düzeylerinde olumlu etki sağladığı ile ilgili literatürde oldukça sınırlı çalışma mevcuttur.<sup>15,28</sup> Her ne kadar sonuçlar heyecan verici olsa da açlık uygulamalarının bu popülasyonda uzun süreli uygulanabilmesi literatürdeki veriler ışığında akılcı değildir. Aralıklı açlığın, kanser hücrelerinde enerji metabolizmasını bozarak, tümör büyümelerini inhibe ettiği ve klinik tedavilere olan duyarlılığı artırdığı düşünülmektedir. Ancak bu çalışmalar hayvan çalışmaları ile sınırlıdır.<sup>29</sup> Bireylerde kanser varlığında katabolizmada ve günlük enerji ihtiyacında artış meydana gelmektedir.<sup>30</sup> Bu hasta grubunda açlık uygulaması ile yaşanan katabolik süreç ek olarak enerji alımının kısıtlanması sağlık açısından risk teşkil etmektedir. Literatürde açlık protokollerinin böbrek hastalarında uygulanması ile ilgili çeşitli endişeler mevcuttur. Açlığı uygulayan hemodiyaliz hastaları, aşırı sıvı yüklemesi, elektrolit dengesi, kan basıncı değişimleri ve hiperkalemi açısından risk altındadır.<sup>18,19</sup> Yine Alzheimer, Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarda bireyler malnütrisyon açısından yüksek risk altındadır, hastalık semptomlarına bağlı olarak besin alımlarında azalma ve

beslenme problemleri yaygın olarak görülmektedir.<sup>31</sup> Hayvan çalışmalarında aralıklı açlığın mitokondriyal fonksiyonu, otofajiyi, nörotrofik faktör üretimini, antioksidan savunma sistemini ve DNA onarımını geliştirerek nörodejeneratif hastalıklarda etkili olabileceği rapor edilse de literatürde bu konu ile ilgili insan çalışmalarında eksiklik mevcuttur.<sup>13</sup> Nörodejeneratif bir hastalık için risk altında olan veya bundan etkilenen kişilerde yapılan aralıklı açlık çalışmalarından elde edilen veriler bulunmamaktadır, bu grupta yüksek malnütrisyon riskine karşın aralıklı açlık uygulamalarının uygulanması akılcı değildir.

Literatürden elde edilen sonuçlara göre, aralıklı açlık uygulamaları vücutta çeşitli mekanizmalarla uzun vadede hastalık risklerinin azaltılmasında ve kronik hastalıkların oluşumunu engelleme veya geciktirmede etkili olabilir. Ancak bu diyet uygulamalarının kronik hastalığı olan bireylerde uygulanması ile ilgili endişeler mevcuttur. Kronik hastalığı olan bireylerin açlığa karşı vereceği tepkilerin araştırıldığı çalışmalar literatürde oldukça sınırlıdır ve bu bireylerin açlık uygulaması önerilmemektedir. Ayrıca açlık uygulamalarının sadece kronik hastalığı olan bireylerde değil, sağlıklı popülasyonda da etkinliği ve güvenliği ile ilgili çalışmalar netlik kazanmamıştır. Açlık ile birlikte bireylerde protein malnütrisyonu, vitamin ve mineral eksiklikleri görülebilir. Haftalık açlık uygulanan gün sayısı ve açlık uygulanmayan günlerde tüketilen diyetin kalitesine bağlı olarak bireylerin vitamin ve mineral desteği kullanmaları gerekebilir. Açlık sonucu yetersiz enerji alımı ve dehidratasyon, baş dönmesi, bulantı, uykusuzluk, migren atakları ve günlük aktiviteleri sınırlayan güçsüzlüğe sebep olabilir. Kronik hastalığı olan bireylerde bu olumsuz sonuçlar daha şiddetli görülebilir. Kronik hastalığı olan bireyler dışında gebe ve emziren kadınlar, küçük çocuklar, yaşlı bireyler, immün yetmezliği olan bireyler de açlığın yan etkileri açısından risk altındadır ve açlık uygulamaktan kaçınmalıdır.<sup>32</sup>

### Aralıklı açlık ile ilgili olası mekanizmalar

Aralıklı açlık uygulamaları, bireylerde enerji alımını sınırlayarak vücut ağırlık kaybı sağlayabilmektedir.<sup>33-35</sup> Vücut ağırlık kaybının sağlanması lipit profilinin geliştirilmesi açısından oldukça önemlidir. Obezite de yağ dokudan salgılanan pro-inflamatuar sitokinler ile dislipidemi arasında önemli bir bağlantı vardır. Vücut ağırlık kaybının inflammatuar belirteçler üzerine olumlu etkileri çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir.<sup>14,36</sup> Açlık durumunda lipit profilindeki iyileşme, karaciğerdeki peroksizom proliferatör aktif reseptör- alfa (PPAR- $\alpha$ ) ve PGC-1 $\alpha$  ekspresyonu ile ilişkilendirilmektedir. PPAR- $\alpha$  ve PGC-1 $\alpha$  ekspresyonu, yağ asit oksidasyonu ve apolipoprotein A sentezinin artmasına, apolipoprotein B sentezinin azalmasına yol açmaktadır. Yağ asit oksidasyonu, hepatik TG düzeyinin dolayısıyla çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) üretiminin azalmasına neden olmaktadır. Bu durum serum kolesterol ve TG düzeyinin azalmasını sağlamaktadır. Apolipoprotein A, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) prokürsörüdür ve serumda HDL düzeyinin artışına neden olabilir. Ayrıca HDL düzeyinin artışından PPAR- $\alpha$  ekspresyonunun artışı da sorumlu olabilir. Aralıklı açlık uygulamaları, hepatik apolipoprotein B sentezini azaltarak serum LDL ve VLDL düzeylerini azaltabilir.<sup>37</sup>

Sirkadiyen ritim, 24 saatlik döngü içerisindeki biyokimyasal ve davranışsal değişimlerin tümüdür. Memelilerde sirkadiyen ritim hipotalamus tarafından kontrol edilir, ancak periferik dokular (karaciğer, yağ ve iskelet kas hücreleri) da bir sirkadiyen ritme sahiptir. Besin alımı ile ilgili sinyallerin vücutta sirkadiyen ritmi etkilediği ile ilgili kanıtlar giderek artmaktadır. Postprandiyal insülin ve glukoz yanıtı gün içerisinde ve gece büyüme hormonunun etkisiyle artmaktadır. Gece yenilen yemekler postprandiyal insülin ve glukoz yanıtında, gün içerisinde göre daha fazla artışa sebep olmakta, bu durum HbA1c düzeylerinde artış ile sonuçlanmaktadır. Akşam ve gece saatleri enerji alımının kısıtlanmasını içeren açlık ve zaman kısıtlı beslenme uygulamaları, sirkadiyen ritim gen ekspresyonu ile vücut ağırlığı regülasyonu ve optimal postprandial

hormon yanıtlarının oluşmasında etkili olabilir.<sup>4</sup> Ayrıca açlık, lipoliz ve keton cisimciklerinin üretimi ile vücut yağ kütlelerinde azalmaya neden olabilir, adiponektin salınımını ve insülin duyarlılığını arttırıcı etki gösterebilir.<sup>38,39</sup>

Aralıklı açlık uygulamaları, nöronal ağ aktivitesini, beyin fonksiyonunu ve enerji metabolizmasını değiştirebilir. Beyin enerji metabolizmasında yer alan tüm periferik organlarla iletişim kurmaktadır. Aralıklı açlık uygulamaları, bağırsak, kalp ve arterleri innerve eden otonom nöronlarda parasempatik aktiviteyi artırarak, bağırsak motilitesinin artmasına, kalp hızı ve kan basıncının azalmasına neden olabilir.<sup>38</sup> Görüldüğü gibi aralıklı açlık uygulamaları çeşitli olası mekanizmalar ile vücut bileşimi, biyokimyasal parametreler ve kan basıncı üzerinde etkili olabilmektedir. Aşağıda farklı aralıklı açlık protokollerinin vücut bileşimi ve biyokimyasal parametreler üzerine olan etkileri özetlenmiştir.

### **Zaman kısıtlı beslenme**

Bu aralıklı açlık uygulamasında, bireyler gün içerisinde açlık ve 'ad libitum' periyotlarını birlikte uygulamaktadır. Tablo 2 'de zaman kısıtlı beslenme uygulamalarının vücut bileşimi ve biyokimyasal parametreler üzerine olan etkileri verilmiştir. Yapılan çalışmalarda çalışma süreleri, çalışmaya katılan bireylerin BKİ sınıflandırmaları, diyeti uygulayan grup (sporcu, hasta ve sağlıklı bireyler) ile uygulanan zaman kısıtlı beslenme protokolleri farklılık göstermektedir. Sutton ve arkadaşlarının<sup>40</sup> yapmış olduğu çalışmada zaman kısıtlı beslenmenin bireylerde vücut ağırlığı kaybı olmaksızın kardiyometabolik parametrelere olan etkisi araştırılmış, bu amaçla bireylere vücut ağırlıklarını korumaya yönelik günlük enerji gereksinimini sağlayan diyet verilmiştir. Çalışma sonucunda prediyabetli bireylerin açlık insülini, insülin direnci, sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinde azalma gözlemlenmiştir. Moro ve arkadaşlarının<sup>14</sup> dayanıklılık sporcuları ile yapmış olduğu çalışmada bireylerin günlük enerji ihtiyaçlarını üç öğün şeklinde, belirli saatlerde ve sekiz saat içerisinde almaları

sağlanmış, böylece öğün sayısının değerlendirilen parametrelerde yaratacağı farklılıklar ortadan kaldırılmıştır. Çalışma sonucunda zaman kısıtlı beslenme uygulamasının interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF-alfa), leptin değerlerinde azalma, adiponektin değerlerinde artış sağladığı sonucuna varılmıştır. Tinsley ve arkadaşlarının<sup>41</sup> yapmış olduğu çalışmada bireyler haftanın dört günü dört saat ile sınırlı beslenme düzenini uygulamış, çalışma sonucunda bireylerin açlık günlerinde enerji alımlarında azalma olmasına rağmen, vücut bileşimlerinde herhangi bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Yapılan diğer çalışmalara bakıldığında ise zaman kısıtlı beslenmenin vücut ağırlığı, vücut yağ kütleleri, bel çevresi değerlerinde azalma sağladığı sonucuna varılmıştır.<sup>14,33,34,42</sup> Ayrıca bu beslenme şeklinin HbA1c, açlık insülini, inflamatuvar belirteçler, açlık-tokluk hormonları ve kan basıncı üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir.<sup>14,33,40,42</sup>

### **Alternatif gün açlığı (ADF)**

Alternatif gün açlığı protokolleri enerji kısıtlı diyet uygulamalarından biridir ve bireyler gün aşırı günlük enerji ihtiyacının az bir kısmını tüketmektedir.<sup>43</sup> Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda ortak bir metodoloji bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmaları metodolojik olarak üç farklı şekilde incelemek mümkündür. İlk olarak, yapılan çalışmalarda ADF grubundaki bireyler açlık günlerinde enerji ihtiyacının %25'ini, diğer günler enerji ihtiyacının %125'ini tüketmiştir. İkinci olarak, yapılan çalışmalarda ADF grubundaki bireyler açlık günlerinde %100 enerji kısıtlaması uygulamış, diğer günler ad libitum beslenmişlerdir. Son olarak, yapılan çalışmalarda ise ADF grubundaki bireyler açlık günlerinde enerji ihtiyacının %25'ini tüketmiş, diğer günler ad libitum beslenmiştir. Yapılan çalışmalarda alternatif gün açlığının insülin, insülin direnci, leptin, TK, HDL, LDL, TG, total yağ asit konsantrasyonu ve açlık glukozu düzeylerinde azalma sağladığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca alternatif gün açlığı uygulamalarının vücut bileşimi üzerinde



olumlu etkilerinin olduğu, bireylerde vücut ağırlığı, vücut yağ kütlesi, bel çevresi değerlerinde azalma sağladığı sonucuna varılmıştır.<sup>15-22</sup> Tablo 3'te alternatif gün açlığı uygulama protokollerinin bireylerin vücut ağırlığı ve biyokimyasal parametreleri üzerine olan etkisi özetlenmiştir.

### **5:2 diyet**

Tablo 4'te görüldüğü gibi yapılan çalışmalarda 5:2 diyet grubundaki bireyler haftanın 2 günü şiddetli enerji kısıtlaması (400-600 kkal) uygulamış, haftanın 5 günü 'ad libitum' beslenmiştir. Çalışmalarda sürekli enerji kısıtlaması (continuous energy restriction;CR) ve 5:2 diyet uygulayan gruplar karşılaştırılmıştır. Genel olarak 5:2 diyet uygulamasının bireylerin insülin, HOMA-IR, HbA1c, C- reaktif protein (CRP), TK, TG, LDL, leptin, sistolik ve diastolik kan basıncı düzeylerinde azalma sağladığı ve bu değişimlerin CR uygulayan bireyler ile benzer olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca yapılan çalışmalar bireylerin vücut ağırlığı ve vücut bileşiminde olumlu değişimler olduğunu ve bu değişimlerin yine CR uygulayan bireyler ile benzer olduğunu göstermektedir.<sup>7,15-17</sup> Çalışmalar 5:2 diyet uygulamasının, CR ile karşılaştırıldığında vücut bileşimi ve biyokimyasal parametreler üzerine herhangi bir üstünlüğünün olmadığı yönündedir.

### **Ramazan açlığı**

Tablo 5'te ramazan açlığının, bireylerin vücut bileşimi ve biyokimyasal parametreleri üzerine olan etkileri verilmiştir. Salahuddin ve ark.<sup>44</sup>, Nachvak ve ark.<sup>45</sup>, Yeoh ve ark.<sup>22</sup>, Lopez-Bueno ve ark.<sup>46</sup> ve Kiyani ve ark.<sup>47</sup> yaptığı çalışmalarda ramazan açlığının vücut bileşimi üzerine olumlu etkileri gözlemlenirken, Harder-Lauridsen ve ark.<sup>48</sup>, Rohin ve ark.<sup>49</sup>, Ongsara ve ark.<sup>50</sup> yaptığı çalışmalarda ise ramazan açlığının vücut bileşimi üzerine herhangi bir etkisi gözlemlenmemiştir. Ramazan açlığının biyokimyasal parametrelerden açlık glukozu, HOMA-IR, LDL, HDL, TG düzeyleri üzerine olumlu etkileri çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir.<sup>45,47,51</sup>

Ramazan açlığının vücut bileşimi ve biyokimyasal parametrelere olan etkisinin netlik kazanabilmesi için bu konuda daha fazla çalışmaya gerek vardır.

### **Sonuç**

Aralıklı açlık, farklı açlık protokollerini içeren geniş bir terimdir. 'Zaman kısıtlı beslenme', 'alternatif gün açlığı', '5:2 diyet' ve 'ramazan açlığı' literatürde en sık kullanılan açlık protokolleridir. Literatürde, bu uygulamalarının obezite, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon, inflamasyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve nörodejeneratif hastalıklarda etkili olabileceği üzerinde durulmaktadır. Ancak günümüzde aralıklı açlık uygulamaları için yapılan sağlık önerileri daha çok hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlara dayandırılmaktadır. İnsan çalışmaları, farklı aralıklı açlık uygulamalarının vücut bileşimi ve biyokimyasal parametrelere olan etkileri üzerine yoğunlaşmıştır. İnsan çalışmalarından elde edilen veriler, bu uygulamaların vücut bileşimi, kan lipitleri, glukoz ve insülin düzeyleri, inflamatuvar sitokinler, açlık-tokluk hormonları ve kan basıncı üzerine olumlu etkilerinin olabileceğini desteklemektedir. Ancak kronik hastalığı olan bireyler ile özellikle toplumda beslenme açısından yüksek risk grubu olan gebe ve emziren kadınlar, küçük çocuklar, yaşlı bireyler ve immün yetmezliği olan bireyler açlık uygulamalarının yan etkileri açısından risk altındadır ve açlık uygulamaktan kaçınmalıdır. Sağlıklı popülasyonda ve kronik hastalığı olan bireylerde aralıklı açlık uygulamalarının etkilerinin açığa kavuşturulması için uzun süreli sağlık sonuçlarını değerlendiren araştırmalara ihtiyaç vardır. Özellikle uygulanan açlık protokolü, müdahale süresi, günlük enerji alımı, diyet kompozisyonu, cinsiyet ve genetik özelliklerin yapılan çalışmalardaki farklılıkları etkileyebileceği düşünüldüğünde bu konuda yapılan çalışmaların geliştirilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Literatürde mevcut olan bilgiler, hangi aralıklı açlık uygulamasının sağlık çıktıları üzerine daha üstün etkileri olduğu ve bu uygulamaların enerji kısıtlı diyet uygulamalarından herhangi bir

üstünlüğü olup olmadığını söylemek konusunda oldukça yetersizdir. Ayrıca insan çalışmalarında bu uygulamalar ile bireylerin sağladığı enerji kısıtlamasının sağlık üzerine olumlu etkilerinden bahsedilse de yapılan çalışmalarda bireyler beslenme açısından sadece enerji alımı açısından değerlendirilmekte, diyetin makro ve mikro besin ögesi içerikleri ve diyet kalitesi değerlendirilmemektedir.

Açlık uygulamaları sadece enerji değil besin ögesi alımını da etkilemektedir. Bireyler tarafından tüketilen diyetin besin ögesi içeriği sağlık açısından oldukça önemlidir. Besin ögesi içeriğinden yoksun ve düşük diyet kalitesine sahip diyetler sağlık açısından risk teşkil etmektedir. Dengesiz beslenme obezite, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, hipertansiyon, osteoporoz gibi pek çok hastalığın oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Ne yazık ki bu önemli konuda literatürde bilgi eksikliği mevcuttur, aralıklı açlık uygulamalarının diyet kalitesi ve diyet örüntüsü üzerine olan etkileri ileri çalışmalarla mutlaka değerlendirilmelidir. Bu diyet modellerinin hem sağlıklı hem de hasta bireylerdeki etkileri bilimsel olarak netlik kazanana dek halk sağlığına yönelik öneriler getirmek mümkün değildir. İnsanlarda aralıklı açlık uygulamalarının etkilerinin açığa kavuşturulması için çalışmalar devam etmektedir. Bu uygulamaların etkilerinin ortaya çıkarılması uzun yıllar gerektirebilir. Günümüzde sağlık için en etkili beslenme şekli, yeterli ve dengeli beslenmedir. Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) önerileri doğrultusunda bireyler yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite ve hastalık durumlarına ilişkin önerilen enerji ve besin ögesi gereksinimlerini karşılamalıdır. Bireyler besin çeşitliliğini arttırmalı, her gün çeşitli besin gruplarında yer alan besinleri gereksinimleri kadar her öğünde tüketmelidir. Toplam ve doymuş yağ, kolesterol, tuz ile şeker alımı azaltılmalıdır. Kemik sağlığı için süt ve süt ürünleri tüketimine dikkat edilmelidir. Sebze, meyve, tam tahıl, kurubaklagil tüketimi dolayısıyla posa alımı artırılmalıdır. Sıvı tüketimi artırılmalı, günde en az 8-10 su bardağı su içilmelidir. Ayrıca ağırlık kontrolü konusunda aralıklı açlık uygulamalarının etkinliği ve güvenliği

kanıtlanana dek en uygun ağırlık yönetim şekli alanında uzman kişiler tarafından oluşturulmuş kişiye özel gereksinimlerine uygun olarak enerji kısıtlaması yapılmış diyetlerdir. Şu anki veriler ışığında açlık bir vücut ağırlığı kaybetme yöntemi olabilir, ancak en iyi vücut ağırlığı kaybetme yöntemi değildir.

**Yazar katkıları:** Her iki yazar metnin tamamına katkı sağlamıştır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Mali destek:** Bu çalışma sırasında kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki fon ajanslarından herhangi bir destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. World Health Organization. Obesity and overweight. Erişim yeri: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>, Erişim Tarihi: 24.03.2020.
2. Templeman I, Gonzalez JT. The role of intermittent fasting and meal timing in weight management and metabolic health. *Proc Nutr Soc* 2019;1-12.
3. Tinsley GM, La Bounty PM. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutr Rev* 2015;73(10):661-74.
4. Patterson RE, Sears DD. Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr* 2017;37:371-93.
5. Rothschild J, Hoddy KK, Jambazian P, Varady KA. Time-restricted feeding and risk of metabolic disease: a review of human and animal studies. *Nutr Rev* 2014;72(5):308-18.
6. Varady KA, Hellerstein MK. Do calorie restriction or alternate-day fasting regimens modulate adipose tissue physiology in a way that reduces chronic disease risk? *Nutr Rev* 2008;66(6):333-42.
7. Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, Frystyk J, Dillon B, Evans G, Cuzick J, Jebb

- SA, Martin B, Cutler RG, Son TG, Maudsley S, Carlson OD, Egan JM, Flyvbjerg A, Howell A. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *Int J Obes (Lond)* 2011;35(5):714-27.
8. Nugraha B, Ghashang SK, Hamdan I, Gutenbrunner C. Effect of Ramadan fasting on fatigue, mood, sleepiness, and health-related quality of life of healthy young men in summer time in Germany: A prospective controlled study. *Appetite* 2017;111:38-45.
9. Horne BD, Muhlestein JB, Anderson JL. Health effects of intermittent fasting: hormesis or harm? A systematic review. *Am J Clin Nutr* 2015;102(2):464-70.
10. Harris L, Hamilton S, Azevedo LB, Olajide J, De Brun C, Waller G. Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults: a systematic review and meta-analysis. *JBIM Database System Rev Implement Rep* 2018;16(2):507-47.
11. Malinowski B, Zalewska K, Wesierska A, Sokolowska MM, Socha M, Liczner G. Intermittent Fasting in Cardiovascular Disorders-An Overview. *Nutrients* 2019;11(3).
12. Paoli A, Tinsley G. The Influence of Meal Frequency and Timing on Health in Humans: The Role of Fasting. *Nutrients* 2019;11(4).
13. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med* 2019;381(26):2541-51.
14. Moro T, Tinsley G. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. *J Transl Med* 2016;14(1):290.
15. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. The effects of intermittent compared to continuous energy restriction on glycaemic control in type 2 diabetes; a pragmatic pilot trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;122:106-12.
16. Conley M, Le Fevre L, Haywood C, Proietto J. Is two days of intermittent energy restriction per week a feasible weight loss approach in obese males? A randomised pilot study. *Nutr Diet* 2018;75(1):65-72.
17. Sundfor TM, Svendsen M, Tonstad S. Effect of intermittent versus continuous energy restriction on weight loss, maintenance and cardiometabolic risk: A randomized 1-year trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018;28(7):698-706.
18. Khazneh E, Qaddumi J, Hamdan Z, Qudaimat F, Sbitany A, Jebrin K, Sawalmeh O, Abuiram Y, Shraim M. The effects of Ramadan fasting on clinical and biochemical markers among hemodialysis patients: A prospective cohort study. *PloS one* 2019;14(6).
19. Einollahi B, Shahyad S, Lotfiazar A. Re: Clinical and Biochemical Parameters of Hemodialysis Patients before and during the Islamic Ramadan Month. *Iran J Kidney Dis* 2017;11(2):168.
20. Imtiaz S, Salman B, Dhrolia MF, Nasir K, Abbas HN, Ahmad A. Clinical and Biochemical Parameters of Hemodialysis Patients Before and During Islamic Month of Ramadan. *Iran J Kidney Dis* 2017;11(2):168. 2016;10(2):75-8.
21. Alshamsi S, Binsaleh F, Hejaili F, Karkar A, Moussa D, Raza H, et Parbat P, Al Suwida A, Alobaili S, AlSehli R, Al Sayyari A. Changes in biochemical, hemodynamic, and dialysis adherence parameters in hemodialysis patients during Ramadan. *Hemodial Int* 2016;20(2):270-6.
22. Yeoh EC, Zainudin SB, Loh WN, Chua CL, Fun S, Subramaniam T, Sum CF, Lim SC. Fasting during Ramadan and Associated Changes in Glycaemia, Caloric Intake and Body Composition with Gender Differences in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2015;44(6):202-6.
23. Mattson MP, Moehl K, Ghena N, Schmaedick M, Cheng A. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat Rev Neurosci* 2018;19(2):63.
24. Swindell WR. Dietary restriction in rats and mice: a meta-analysis and review of the

evidence for genotype-dependent effects on lifespan. *Ageing Res Rev* 2012;11(2):254-70.

25. Nencioni A, Caffa I, Cortellino S, Longo VD. Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application. *Nat Rev Cancer* 2018;18(11):707.

26. Corley BT, Carroll RW, Hall RM, Weatherall M, Parry-Strong A, Krebs JD. Intermittent fasting in Type 2 diabetes mellitus and the risk of hypoglycaemia: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2018;35(5):588-94.

27. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. Effect of Intermittent Compared With Continuous Energy Restricted Diet on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Noninferiority Trial. *JAMA Netw Open* 2018;1(3):e180756.

28. Parvaresh A, Razavi R, Abbasi B, Yaghoobloo K, Hassanzadeh A, Mohammadifard N. Modified alternate-day fasting vs. calorie restriction in the treatment of patients with metabolic syndrome: A randomized clinical trial. *Complement Ther Med* 2019;47:102187.

29. O'Flanagan CH, Smith LA, McDonnell SB, Hursting SD. When less may be more: calorie restriction and response to cancer therapy. *BMC Med* 2017;15(1):106.

30. Rohm M, Zeigerer A, Machado J, Herzig S. Energy metabolism in cachexia. *EMBO Rep* 2019;20(4).

31. Wlodarek D. Role of Ketogenic Diets in Neurodegenerative Diseases (Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease). *Nutrients* 2019;11(1).

32. Grajower MM, Horne BD. Clinical Management of Intermittent Fasting in Patients with Diabetes Mellitus. *Nutrients* 2019;11(4).

33. Gabel K, Hoddy KK, Haggerty N, Song J, Kroeger CM, Trepanowski JF, Panda S, Varady KA. Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: A pilot study. *Nutr Healthy Aging* 2018;4(4):345-53.

34. LeCheminant JD, Christenson E, Bailey BW, Tucker LA. Restricting night-time

eating reduces daily energy intake in healthy young men: a short-term cross-over study. *Br J Nutr* 2013;110(11):2108-13.

35. Catenacci VA, Pan Z, Ostendorf D, Brannon S, Gozansky WS, Mattson MP, Martin B, MacLean PS, Melanson EL, Troy Donahoo W. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24(9):1874-83.

36. Unalacak M, Kara IH, Baltaci D, Erdem O, Bucaktepe PG. Effects of Ramadan fasting on biochemical and hematological parameters and cytokines in healthy and obese individuals. *Metab Syndr Relat Disord* 2011;9(2):157-61.

37. Santos HO, Macedo RCO. Impact of intermittent fasting on the lipid profile: Assessment associated with diet and weight loss. *Clin Nutr ESPEN* 2018;24:14-21.

38. Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab* 2014;19(2):181-92.

39. Golbidi S, Daiber A, Korac B, Li H, Essop MF, Laher I. Health Benefits of Fasting and Caloric Restriction. *Curr Diab Rep* 2017;17(12):123.

40. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metab* 2018;27(6):1212-21.e3.

41. Tinsley GM, Forsse JS, Butler NK, Paoli A, Bane AA, La Bounty PM, Morgan GB, Grandjean PW. Time-restricted feeding in young men performing resistance training: A randomized controlled trial. *Eur J Sport Sci* 2017;17(2):200-7.

42. Kesztyus D, Cermak P, Gulich M, Kesztyus T. Adherence to Time-Restricted Feeding and Impact on Abdominal Obesity in Primary Care Patients: Results of a Pilot Study in a Pre-Post Design. *Nutrients* 2019;11(12).

43. Varady KA, Hellerstein MK. Alternate-day fasting and chronic disease prevention:

a review of human and animal trials. *Am J Clin Nutr* 2007;86(1):7-13.

44. M S, Ah SA, Sr S, Km B. Effect of Ramadan Fasting on Body Weight, (BP) and Biochemical Parameters in Middle Aged Hypertensive Subjects: An Observational Trial. *J Clin Diagn Res* 2014;8(3):16-8.

45. Nachvak SM, Pashar Y, Pirsahab S, Darbandi M, Niazi P, Mostafai R, Speakman JR. Effects of Ramadan on food intake, glucose homeostasis, lipid profiles and body composition. *Eur J Clin Nutr* 2019;73(4):594-600.

46. Lopez-Bueno M, Gonzalez-Jimenez E, Navarro-Prado S, Montero-Alonso MA, Schmidt-RioValle J. Influence of age and religious fasting on the body composition of Muslim women living in a westernized context. *Nutr Hosp* 2014;31(3):1067-73.

47. Kiyani MM, Memon AR, Amjad MI, Ameer MR, Sadiq M, Mahmood T. Study of Human Biochemical Parameters During and After Ramadan. *J Relig Health* 2017;56(1):55-62.

48. Harder-Lauridsen NM, Rosenberg A, Benatti FB, Damm JA, Thomsen C, Mortensen EL, Pedersen BK, Krogh-Madsen R. Ramadan model of intermittent fasting for 28 d had no major effect on body composition, glucose metabolism, or cognitive functions in healthy lean men. *Nutrition* 2017;37:92-103.

49. Rohin MA, Rozano N, Abd Hadi N, Mat Nor MN, Abdullah S, Dandinasivara Venkateshaiah M. Anthropometry and body composition status during Ramadan among higher institution learning centre staffs with different body weight status. *ScientificWorldJournal* 2013;2013:308041.

50. Ongsara S, Boonpol S, Prompalad N, Jeenduang N. The Effect of Ramadan Fasting on Biochemical Parameters in Healthy Thai Subjects. *J Clin Diagn Res* 2017;11(9):Bc14-bc8.

51. Al-Barha NS, Aljaloud KS. The Effect of Ramadan Fasting on Body Composition and Metabolic Syndrome in Apparently Healthy Men. *Am J Mens Health* 2019;13(1):1557988318816925.

52. Gabel K, Kroeger CM, Trepanowski JF, Hoddy KK, Cienfuegos S, Kalam F, Varady KA. Differential Effects of Alternate-Day Fasting Versus Daily Calorie Restriction on Insulin Resistance. *Obesity (Silver Spring)* 2019;27(9):1443-50.

53. Kroeger CM, Trepanowski JF, Klempel MC, Barnosky A, Bhutani S, Gabel K, Varady KA. Eating behavior traits of successful weight losers during 12 months of alternate-day fasting: An exploratory analysis of a randomized controlled trial. *Nutr Health* 2018;24(1):5-10.

54. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel M, Bhutani S, Hoddy KK, Rood J, Ravussin E, Varady KA. Effects of alternate-day fasting or daily calorie restriction on body composition, fat distribution, and circulating adipokines: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2018;37(6 Pt A):1871-8.

55. Hoddy KK, Gibbons C, Kroeger CM, Trepanowski JF, Barnosky A, Bhutani S, Gabel K, Finlayson G, Varady KA. Changes in hunger and fullness in relation to gut peptides before and after 8 weeks of alternate day fasting. *Clin Nutr* 2016;35(6):1380-5.

56. Varady KA, Hoddy KK, Kroeger CM, Trepanowski JF, Klempel MC, Barnosky A, Bhutani S. Determinants of weight loss success with alternate day fasting. *Obes Res Clin Pract* 2016;10(4):476-80.

57. Varady KA, Dam VT, Klempel MC, Horne M, Cruz R, Kroeger CM, Santosa S. Effects of weight loss via high fat vs. low fat alternate day fasting diets on free fatty acid profiles. *Sci Rep* 2015;5:7561.

58. Hoddy KK, Kroeger CM, Trepanowski JF, Barnosky A, Bhutani S, Varady KA. Meal timing during alternate day fasting: Impact on body weight and cardiovascular disease risk in obese adults. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22(12):2524-31.

Tablo 2. Zaman Kısıtlı Beslenme Uygulamalarının Vücut Bileşimi ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi

Referans/Sağlık Etkisi	Örneklem	Metodoloji	Vücut bileşimi	Biyokimyasal bulgular	Diğer bulgular
Kesztyüs ve ark.,2019 <sup>42</sup>  Abdominal obezite ve kardiyometabolik sağlık üzerine olumlu etki saptanmıştır.	Metabolik sendrom kriterlerinden en az birini taşıyan 40 birey,  BKİ sınırlaması yok BKİ ortalaması 31.3±5.9 kg/m <sup>2</sup>  Yaş ortalaması 49.1±12.4 yıl  Abdominal obez bireyler (bel/boy oranı≥0.5)	16/8 beslenme  12 hafta boyunca	Vücut ağırlığında 1.7±2.5 kg, bel çevresinde  5.3 ± 3.1 cm, BKİ de 0.6±0.9 kg/m <sup>2</sup> , bel/boy oranında 0.03±0.02 azalma gözlemlenmiştir.	HbA1c düzeyinde 1.4±3.5 mmol/mol  azalma gözlemlenmiştir.  LDL, HDL, TK, TG, CRP düzeylerinde değişim yok.	
Sutton ve ark., 2018 <sup>40</sup>  Kardiyometabolik sağlık üzerine olumlu etki saptanmıştır.	8 hafif şişman prediyabetli erkek birey  Yaş ortalaması 56±9 yıl	Crossover çalışma (7 hafta washout periyodu)  18/6 ve 12/12 beslenme  5 hafta boyunca		Açlık insülininde 3.4±1.6 mU/l,  insülin direncinde 36±10 U/mg azalma gözlemlenmiştir.  LDL, HDL, CRP, IL-6, leptin, adiponektin, ghrelin düzeylerinde değişim yok.	Sistolik kan basıncında 11±4 mmHg, diastolik kan basıncında 10±4 mmHg azalma gözlemlenmiştir.
Moro ve ark., 2016 <sup>14</sup>  Vücut bileşimi ve inflamasyon üzerine olumlu etki saptanmıştır.	34 erkek dayanıklılık sporcusu  Yaş ortalaması 29.9±4.1 yıl	16/8 beslenme  8 hafta boyunca  Haftada 3 gün dayanıklılık egzersizi	Vücut ağırlığında 0.97±1.6 kg, vücut yağ kütlesinde 1.6±1.5 kg azalma gözlemlenmiştir.	Leptin (-0.4±0.3 ng/mL), IL-6 (-0.3±0.3 ng/L), TNF-α (-0.5±0.4 ng/L), testosteron (-4.4±3.0 nmol/L), IGF-1 (-28.0±40.1 ng/mL) düzeylerinde azalma	Dinlenme enerji harcamasında değişim yok.

## Aralıklı açlık uygulamaları

				gözlemlenmiştir. Adiponektin ( $2\pm 1.5$ mcg/mL) düzeyinde artma gözlemlenmiştir. LDL, HDL, TK, TG düzeylerinde değişim yok..	
Tinsley ve ark., 2017 <sup>41</sup>  Sağlık etkisi gözlenmemiştir.	18 erkek dayanıklılık sporcusu  Yaş ortalaması $22.9\pm 4.1$ yıl	Haftada 4 gün 20/4 beslenme  8 hafta boyunca  Haftada 3 gün dayanıklılık egzersizi	Vücut bileşiminde değişiklik gözlemlenmemiştir.		Açlık günlerinde enerji alımında 650 kkal/gün azalma gözlemlenmiştir.
Gabel ve ark., 2018 <sup>33</sup>  Vücut ağırlığı ve kan basıncı üzerine olumlu etki saptanmıştır.	23 obez birey  25-65 yaş arası	16/8 beslenme  12 hafta boyunca	Vücut ağırlığında $\%2.6\pm 0.5$ azalma gözlemlenmiştir.	LDL, HDL, TG, glukoz, homosistein, insülin, insülin direncinde değişim yok.	Sistolik kan basıncında $7\pm 2$ mm Hg azalma  Enerji alımında $341\pm 53$ kkal azalma
LeCheminant ve ark., 2013 <sup>34</sup>  Vücut ağırlığı üzerine olumlu etki saptanmıştır.	29 erkek birey,  Normal BKİ,  18-26 yaş arası	Crossover çalışma (1 hafta washout periyodu)  Gece açlığı (11 saat)  14 gün boyunca	Vücut ağırlığında $-0.4\pm 1.1$ kg azalma gözlemlenmiştir.		Enerji alımında 146 kJ/gün azalma gözlemlenmiştir.

*BKİ: Beden kütle indeksi, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TK: Total kolesterol, TG: Trigliserid CRP: C-reaktif protein, IL-6: İnterlökin-6, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1*

Tablo 3. Alternatif Gün Açlığı Uygulamalarının Vücut Bileşimi ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi

Referans/Sağlık Etkisi	Örneklem	Metodoloji	Vücut bileşimi	Biyokimyasal bulgular	Diğer bulgular
Gabel ve ark., 2019 <sup>52</sup> Vücut ağırlığı ve insülin direnci üzerine olumlu etki saptanmıştır.	43 hafif şişman ve obez insülin direnci olan birey	ADF /CR/ Kontrol grubu ADF grubu açlık günlerinde enerji ihtiyacının %25'ini, diğer günler enerji ihtiyacının %125'ini tüketmiştir. CR grubundaki bireyler her gün enerji ihtiyacının %75'ini tüketmişlerdir. 12 ay boyunca	ADF ve CR gruplarında vücut ağırlık kaybı benzer bulunmuştur (%8 ± 2; %6 ± 1). Yağsız doku ve viseral yağ kütlelerinde değişim yok.	ADF grubunda CR grubuna kıyasla açlık insülini ve insülin direncinde azalma daha fazla bulunmuştur (-%52 ± 9, -%53 ± 9; -%14 ± 9; -%17 ± 11). LDL, HDL, TG, CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 değişim yok.	Kan basıncında değişim yok.
Parvaresh ve ark., 2019 <sup>28</sup> Vücut ağırlığı ve kardiyometabolik sağlık üzerine olumlu etki saptanmıştır.	69 metabolik sendromlu birey 25 ≤ BKİ ≤ 40 kg/m <sup>2</sup> 25-60 yaş arası	ADF /CR grubu ADF grubu cumartesi, pazartesi ve Çarşamba günleri enerji ihtiyacının %25'ini, Cuma günleri dışındaki diğer günler enerji ihtiyacının %100'ünü tüketmiştir. Cuma günleri ad libitum beslenmişlerdir. CR grubundaki bireyler her gün enerji ihtiyacının %75'ini tüketmişlerdir. 8 hafta boyunca	ADF grubunda CR grubuna kıyasla vücut ağırlığı, bel çevresinde azalma daha fazla bulunmuştur (4.1 ± 3.6 5 kg, 4 ± 4.0 cm; 1.7 ± 1.49 kg, 1 ± 3.44 cm)	ADF grubunda CR grubuna kıyasla açlık glukozunda azalma daha fazla bulunmuştur (-5 ± 6.82 mg/dl; -0 ± 6.85 mg/dl). TG, TK, LDL, HDL, açlık insülini, insülin direncinde değişim yok.	ADF grubunda sistolik kan basıncında azalma daha fazla bulunmuştur (13 ± 24.00 mmHg; 1 ± 14.42 mmHg). Diastolik kan basıncında değişim yok.



<p>Kroeger ve ark., 2018<sup>53</sup> Vücut ağırlığı üzerine olumlu etki saptanmıştır.</p>	<p>34 obez birey 18-65 yaş arası</p>	<p>ADF/CR grubu İlk 6 ay vücut ağırlık kaybı, ikinci 6 ay vücut ağırlık kaybının korunması fazı ADF grubu ilk 6 ay açlık günlerinde enerji ihtiyacının %25'ini, diğer günler enerji ihtiyacının %125'ini tüketmiştir. İkinci 6 ay açlık günlerinde enerji ihtiyacının %50'sini, diğer günler enerji ihtiyacının %150'sini tüketmiştir. CR grubundaki bireyler ilk 6 ay her gün enerji ihtiyacının %75'ini tüketirken, ikinci 6 ay enerji ihtiyacının %100'ünü tüketmiştir. 12 ay boyunca Çalışma sonucunda bireyler vücut ağırlık kaybının <math>\geq 5\%</math> ve <math>&lt; 5\%</math> olma durumuna göre 2 gruba ayrılarak değerlendirilmiştir</p>	<p>Bireylerin %41.2'si <math>\geq 5\%</math>'in üzerinde vücut ağırlık kaybı sağlamıştır.</p>		<p><math>\geq 5\%</math>'in üzerinde vücut ağırlık kaybının sağlandığı grupta doyunluğun arttığı, açlığın azaldığı, diyetle protein alımının %15'ten %20'ye yükseldiği sonucuna varılmıştır.</p>
<p>Trepanowski ve ark., 2018<sup>54</sup> Vücut bileşimi üzerine olumlu etki saptanmıştır.</p>	<p>100 hafif şişman ve obez birey <math>25 \leq BKİ \leq 40 \text{ kg/m}^2</math> 18-65 yaş arası</p>	<p>ADF/CR/Kontrol grubu ADF grubu açlık günlerinde enerji ihtiyacının %25'ini, diğer günler enerji ihtiyacının %125'ini tüketmiştir. CR grubundaki bireyler her</p>	<p>Yağsız vücut kütle/vücut ağırlığı oranı her iki müdahale grubunda da artmıştır, gruplar arasında fark yoktur (<math>0.03 \pm 0.00</math>; <math>0.03 \pm 0.01</math>).</p>	<p>Leptin düzeyleri her iki müdahale grubunda da azalmıştır, gruplar arasında fark yoktur (<math>-18 \pm 6</math>; <math>-31 \pm 10</math>) Adiponektin, resistin, IL-6, TNF-<math>\alpha</math> düzeylerinde</p>	

		gün enerji ihtiyacının %75'ini tüketmişlerdir. Kontrol grubundaki bireyler enerji ihtiyacının %100' ünü tüketmişlerdir. 24 hafta boyunca		değişim yok.	
Catenacci ve ark., 2016 <sup>35</sup> Vücut bileşimi ve kan lipitleri üzerine olumlu etki saptanmıştır.	26 birey BKİ ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> 18-55 yaş arası	ADF/CR grubu ADF grubundaki bireyler açlık günlerinde %100 enerji kısıtlaması uygulamışlardır. Diğer günler ad libitum beslenmişlerdir. CR grubundaki bireylere toplam enerji gereksinimlerinden 400 kkal/gün eksik diyet verilmiştir. Her 2 gruptaki bireyler enerji gereksinmesinin %20'sini kahvaltıda, %30'unu öğle yemeğinden, %40'ını akşam yemeğinden, %10'unu ara öğünlerde tüketmiştir. 8 haftalık müdahale	Her 2 grupta da vücut ağırlık kaybı (8.2±0.9 kg; 7.1±1.0 kg), yağ kütlelerinde azalma (3.7±0.5 kg; 3.7±0.5 kg), BKİ de azalma (3.2±0.3 kg/m <sup>2</sup> ; 2.4±0.3 kg/m <sup>2</sup> ) görülmüştür. Gruplar arasında vücut ağırlığı ve vücut bileşimindeki değişim açısından fark bulunmamıştır.	Her 2 grupta da kolesterol (-31.8±6.5mg/dL; -21.7±6.8mg/dL), HDL (-4.2 ±1.9 mg/dL; -4.2 ±1.9 mg/dL), LDL (-22.6 ±4.7 mg/dL; 16.9 ±4.9 mg/dL), leptin (-13.9 ±2.4 ng/mL; -11.3 ±2.3 ng/mL) düzeylerinde azalma görülmüştür. ADF grubunda TG (-25.0±10.9 mg/dL) ve açlık glukoz (-6.0 ±2.1 mg/dL) düzeylerinde azalma, ghrelin (124.4±46.2 pg/mL) düzeyinde artma görülmüştür. CR grubunda BDNF (-4042.1±2124.3pg/mL) düzeyinde azalma görülmüştür.	ADF grubundaki bireylerin enerji alımı CR grubuna kıyasla 376 kkal/gün daha azdır. Her iki grupta da dinlenme metabolik hızda azalma görülmüştür (-100.4±34.1 kkal; -173.2±35.2 kkal).
Hoddy ve ark., 2016 <sup>55</sup> Vücut bileşimi ve glukoz homeostazi üzerine olumlu etki saptanmıştır.	59 obez birey 30 ≤ BKİ ≤ 39.9 kg/m <sup>2</sup> 25-65 yaş arası	ADF grubu ADF grubu açlık günlerinde enerji ihtiyacının %25'ini tüketmiş, diğer günler ad libitum beslenmiştir.	ADF grubunda vücut ağırlığı (3.9 ± 0.6 kg), yağ kütleleri (2.2 ± 0.2 kg), visseral yağ kütlelerinde (0.1 ± 0.1 kg) azalma	Leptin (-8.9±2.4 ng/mL), insülin (-2.9±0.7 mcgIU/ml) ve açlık glukoz (-3.8 ± 1.3 mg/dL) düzeylerinde azalma görülmüştür.	Dinlenme metabolik hızda azalma görülmüştür (-104 ± 28 kkal).

		8 haftalık müdahale	görölmüştür.		
Varady ve ark., 2016 <sup>56</sup> Vücut ağırlığı üzerine olumlu etki saptanmıştır.	121 obez birey 30 ≤ BKİ ≤ 45 kg/m <sup>2</sup> 25-65 yaş arası	ADF grubu ADF grubu açlık günlerinde enerji ihtiyacının %25'ini tüketmiş, diğer günler ad libitum beslenmiştir. 8 haftalık müdahale	50-59 yaş grubunda vücut ağırlık kaybı diğer yaş gruplarına göre daha fazla bulunmuştur. Kadın ve erkek bireylerde vücut ağırlık kaybı benzerdir.		
Varady ve ark., 2015 <sup>57</sup> Vücut bileşimi ve kardiyovasküler sağlık üzerine olumlu etki saptanmıştır.	29 birey 30 ≤ BKİ ≤ 39.9 kg/m <sup>2</sup> 25-65 yaş arası	Yüksek yağ içeren ADF diyeti / düşük yağ içeren ADF diyeti Bireyler açlık günlerinde enerji ihtiyacının %25'ini tüketmektedir. Bu günlerde yüksek yağ içeren ADF grubunda diyet enerjisinin %45'i yağdan sağlanıyorken, düşük yağ içeren ADF grubunda diyet enerjisinin %25'i yağdan sağlanmaktadır. Diğer günler bireyler ad libitum beslenmiştir. 8 haftalık müdahale	Her 2 grupta da vücut ağırlığı (88.0±3.0kg, 83.7±2.7kg; 89.2±2.8 kg, 84.5±2.7 kg), BKİ (34.4±0.8, 32.7±0.7; 34.6±0.7, 32.8±0.7 kg/m <sup>2</sup> ), yağ kütlelerinde (36.9±1.9 kg, 35.4±1.9 kg; 36.1±1.4 kg, 33.2±1.5 kg) azalma görölmüştür.	Her 2 grupta da kolesterol (5.0±0.2, 4.2±0.2; 5.0±0.3, 4.3±0.2 mmol/L), LDL (3.0±0.2, 2.3±0.2; 2.8±0.2, 2.3±0.2 mmol/L), TG (1.1±0.1, 0.9±0.1; 1.4±0.2, 1.3±0.2 mmol/L), total serbest yağ asidi konsantrasyonunda azalma görölmüştür. Düşük yağ içeren ADF diyet grubunda serbest yağ asidi konsantrasyonunda azalma daha fazladır (-98.62±3.66 mcgmol/L; -53.93±3.73 mcgmol/L).	
Hoddy ve ark., 2014 <sup>58</sup> Vücut ağırlığı üzerine olumlu etki saptanmıştır.	74 obez birey	3 ayrı ADF grubu ADF-L (öğle yemeği) ADF-D (akşam yemeği) ADF- SM (küçük öğünler) Bireyler açlık günlerinde	3 grupta da vücut ağırlık kaybı benzerdir (ADF-L: 3.5 ± 0.4 kg, ADF-D: 4.1 ± 0.5 kg, ADF-SM: 4.0 ± 0.5 kg).	TK, LDL, HDL, TG, açlık glukoz, insülin ve insülin direncinde değişme gözlemlenmemiştir.	ADF-SM grubunda sistolik kan basıncında azalma görölmüştür (-6±3 mmHg).

		enerji ihtiyacının %25'ini tüketmiş, diğer günler ad libitum beslenmiştir. Açlık günlerinde gruplar %25'lik enerji ihtiyacının tamamını ya öğle öğününde ya akşam öğününde ya da gün içinde küçük öğünler şeklinde tüketmiştir. 8 haftalık müdahale			
--	--	--	--	--	--

*ADF: Alternatif gün açlığı, CR: Sürekli enerji kısıtlaması, BKİ: Beden kütle indeksi, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TK: Total kolesterol, TG: Trigliserid CRP: C-reaktif protein, IL-6: İnterlökin-6, BDNF: Beyin türevli nörotrofik faktör, TNF- $\alpha$ : Tümör nekrozis faktör-alfa*

Tablo 4. 5:2 Diyet Uygulamalarının Vücut Bileşimi ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi

Referans/Sağlık Etkisi	Örneklem	Metodoloji	Vücut bileşimi	Biyokimyasal bulgular	Diğer bulgular
Harvie ve ark., 2011 <sup>7</sup> Vücut ağırlığı ve kardiyometabolik sağlık üzerine olumlu etki saptanmıştır.	107 hafif şişman ve obez kadın birey (BKİ ortalaması 30.6±5.1 kg/m <sup>2</sup> )	5:2/ CR grubu 5:2 grubundaki bireyler haftanın 2 günü şiddetli enerji kısıtlaması (600 kkal) uygulamakta iken, haftanın 5 günü ad libitum beslenmiştir. 6 ay boyunca	5:2 grubunda vücut ağırlığında 6.4 kg, CR grubunda vücut ağırlığında 5.6 kg azalma görülmüştür. 2 grupta da vücut ağırlığında benzer değişimler sağlanmıştır.	Her 2 grupta da insülin (7.3µU/ml,5.23µU/ml;7.4µU/ml,6.3µU/ml), HOMA-IR (1.5µU/mmol/L,1.1µU/mmol/L; 1.6µU/mmol/L, 1.3µU/mmol/L), CRP (4.5 mg/L, 4.0 mg/L; 3.7 mg/L, 2.9 mg/L), TK (5.1 mmol/L, 4.8 mmol/L; 5.2mmol/L, 4.7 mmol/L), TG (1.2 mmol/L, 1.0 mmol/L; 1.3 mmol/L, 1.0 mmol/L), LDL (3.1 mmol/L, 2.8 mmol/L; 3.1 mmol/L, 2.8 mmol/L), leptin (28.5 ng/ml, 17.0 ng/ml; 28.2 ng/ml, 18.0 ng/ml) düzeylerinde azalma gözlemlenmiştir.	Her 2 grupta da sistolik (115.2 mmHg, 111.5 mmHg;116.8 mmHg, 109.3 mmHg) ve diastolik (76.7 mmHg,72.4 mmHg; 75.4 mmHg,69.7 mmHg) kan basıncında azalma gözlemlenmiştir.
Carter ve ark., 2016 <sup>15</sup> Vücut bileşimi ve glisemik kontrol üzerine olumlu etki saptanmıştır.	63 hafif şişman ve obez tip 2 diyabetli birey (BKİ ortalaması 35.2±5 kg/m <sup>2</sup> )	5:2/ CR grubu 5:2 grubundaki bireyler haftanın 2 günü şiddetli enerji kısıtlaması (400-600 kkal) uygulamakta iken, haftanın 5 günü ad libitum beslenmiştir. 12 hafta boyunca	5:2 grubunda vücut ağırlığında % 6.2 ± 3.6, yağ kütlelerinde 3.8 ± 2.7 kg, yağsız vücut kütlelerinde 2.2 ± 1.9 kg azalma; CR grubunda vücut ağırlığında % 5.6 ± 4.4, yağ kütlelerinde 4.0 ± 3.2 kg, yağsız vücut kütlelerinde 1.1 ± 2.1 kg azalma görülmüştür. 2 grupta da vücut bileşiminde benzer değişimler sağlanmıştır.	5:2 grubunda HbA1c düzeyinde -% 0.6±0.8, CR grubunda -% 0.8±1 azalma gözlemlenmiştir. 2 grupta da HbA1c düzeylerinde benzer değişimler sağlanmıştır.	

Conley ve ark., 2018 <sup>16</sup> Vücut ağırlığı üzerine olumlu etki saptanmıştır.	24 erkek birey	5:2/ CR grubu 5:2 grubundaki bireyler haftanın 2 günü şiddetli enerji kısıtlaması (600 kkal) uygulamakta iken, haftanın 5 günü ad libitum beslenmiştir. 6 ay boyunca	5:2 grubunda vücut ağırlığında % 5.5 ± 3.2, bel çevresinde 8.0 ± 4.5 cm; CR grubunda vücut ağırlığında % 5.4 ± 4.2, bel çevresinde 6.4 ± 5.8 cm azalma görülmüştür. 2 grupta da vücut ağırlığı ve bel çevresinde benzer değişimler sağlanmıştır.	2 grupta da açlık kan glukozu ve kan lipitlerinde değişiklik gözlemlenmemiştir.	2 grupta da kan basıncında değişiklik gözlemlenmemiştir.
Sundfor ve ark., 2018 <sup>17</sup> Vücut ağırlığı ve kardiyovasküler sağlık üzerine olumlu etki saptanmıştır.	112 birey 30 ≤ BKİ ≤ 45 kg/m <sup>2</sup> 21-70 yaş arası	5:2/ CR grubu 5:2 grubundaki bireyler haftanın 2 günü şiddetli enerji kısıtlaması (400-600 kkal) uygulamakta iken, haftanın 5 günü ad libitum beslenmiştir. 1 yıl boyunca	5:2 grubunda vücut ağırlığında 8.0 ± 6.5 kg, CR grubunda vücut ağırlığında 9.0 ± 7.1 kg azalma görülmüştür. 2 grupta da vücut ağırlığında benzer değişimler sağlanmıştır.	5:2 grubunda TG düzeylerinde -0.31±0.8 mmol/L, HbA1c düzeyinde -% 0.3±0.5; CR grubunda TG düzeylerinde -0.11±0.7 mmol/L, HbA1c düzeyinde -% 0.2±0.4 azalma gözlemlenmiştir. 5:2 grubunda HDL düzeylerinde 0.13±0.2 mmol/L, CR grubunda 0.13±0.6 mmol/L artış gözlemlenmiştir.	5:2 grubunda sistolik kan basıncında -1.9±12.3 mmHg, diastolik kan basıncında -3.0±7.3 mmHg; CR grubunda sistolik kan basıncında -3.6±11.8 mmHg, diastolik kan basıncında -2.9±7.7 mmHg azalma gözlemlenmiştir.

*CR: Sürekli enerji kısıtlaması, BKİ: Beden kütle indeksi, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid CRP: C-reaktif protein*

Tablo 5. Ramazan Açlığı Uygulamalarının Vücut Bileşimi ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi

Referans/Sağlık Etkisi	Örnekleme	Metodoloji	Vücut bileşimi	Biyokimyasal bulgular	Diğer bulgular
Al-Barha ve ark., 2019 <sup>51</sup> Kan lipidi üzerine olumlu etki göstermiştir.	44 sağlıklı erkek birey 18-39 yaş arası Yaş ortalaması 27.6±5.8 yıl	Ölçümler ramazan öncesi ve ramazan sonunda tekrarlanmıştır.		Ramazan sonunda LDL düzeyinde azalma gözlemlenmiştir (101.59 mg/dl;83.49 mg/dl).	
Nachvak ve ark., 2019 <sup>45</sup> Sağlık üzerine olumlu ve olumsuz etki saptanmıştır.	152 sağlıklı erkek birey 21-63 yaş arası Yaş ortalaması 39.35±10.7 yıl	Ölçümler ramazan öncesi, ramazan sonu ve ramazandan bir ay sonra tekrarlanmıştır.	Vücut ağırlığı (76.33±11.4; 74.22±11.2 kg), BKİ (26.10±3.79; 25.37±3.74 kg/m <sup>2</sup> ), vücut yağ yüzdesinde (%23.50±5.6 %23.13±5.8) azalma gözlemlenmiştir. Ramazandan bir ay sonra vücut bileşimi ilk haline dönmüştür.	Ramazan sonunda açlık kan glukozu (80.17±19.3;72.06±18.4mg/dl), TG (151.44 ±85.2;140.44±75.2 mg/dl) düzeylerinde azalma, LDL (95.8±20.6; 99.40±21.3 mg/dl), HOMA-IR (0.93±1.09; 2.01±1.66) düzeyinde artma gözlemlenmiştir. Ramazandan bir ay sonra biyokimyasal parametreler eski haline dönmeye başlamıştır (LDL: 95.8±20.6 99.40±21.3, 96.95 ± 22.8 mg/dl; HOMA-IR: 0.93±1.09, 2.01±1.66, 1.84 ± 1.62)	
Harder-Lauridsen ve ark., 2017 <sup>48</sup> Sağlık etkisi gözlenmemiştir.	10 sağlıklı erkek 18-35 yaş arası 18 ≤ BKİ ≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	Crossover çalışma Ölçümler ramazan öncesi ve ramazan sonunda tekrarlanmıştır.	BKİ de azalma gözlemlenmiştir (-0.3 kg/m <sup>2</sup> ). Vücut bileşiminde değişiklik gözlemlenmemiştir.	Glukoz metabolizması ve kognitif fonksiyonda değişiklik gözlemlenmemiştir.	

<p>Yeoh ve ark., 2015<sup>22</sup></p> <p>Vücut bileşimi ve metabolik sağlık üzerine olumlu etki saptanmıştır.</p>	<p>29 tip 2 diyabetli birey</p> <p>&gt;18 yaş</p> <p>Yaş ortalaması 57±11 yıl</p>	<p>Ölçümler ramazan öncesi ve ramazan sonunda tekrarlanmıştır.</p>	<p>Vücut yağ kütlelerinde (30.9±11 kg;29.2±12.2 kg) azalma gözlemlenmiştir.</p> <p>Visseral adipozite de değişim gözlemlenmemiştir.</p>	<p>HbA1c (%8.6±2.4; %8.0 ± 2.3) düzeyinde azalma gözlemlenmiştir.</p>	<p>Ramazan öncesi ve sırasında total enerji alımı benzerdir (1473.9 ±565.4 kkal; 1473.1±460.4 kkal).</p>
<p>Lopez-Bueno ve ark., 2014<sup>46</sup></p> <p>Vücut bileşimi üzerine olumlu etki saptanmıştır.</p>	<p>62 kadın birey</p> <p>18-61 yaş arası</p> <p>Yaş ortalaması 33.6 ± 12.7 yıl</p>	<p>Ölçümler ramazan öncesi ve ramazan sonunda tekrarlanmıştır.</p>	<p>Vücut ağırlığı (-1.6±2.8 kg), BKİ(-1.9±1.6 kg/m<sup>2</sup>), vücut yağ yüzdesi (-%2.2±7.3) ve kalça çevresinde (-0.9±3.3 cm) azalma gözlemlenmiştir.</p> <p>Bu değişiklikler 30 yaşından büyük kadınlarda daha belirgindir.</p>		
<p>Rohin ve ark., 2013<sup>49</sup></p> <p>Vücut ağırlığı üzerine olumlu etki saptanmıştır.</p>	<p>46 birey</p> <p>25-40 yaş arası</p> <p>Yaş ortalaması 33.04±4.57 yıl</p> <p>Hafif şişman, şişman ve normal vücut ağırlığına sahip bireyler</p>	<p>Ölçümler ramazan öncesi ve ramazan sonunda tekrarlanmıştır.</p> <p>Bireyler hafif şişman, şişman ve normal vücut ağırlığına sahip olanlar şeklinde 3 grupta sınıflandırılmıştır.</p>	<p>3 grupta da vücut ağırlık kaybı gözlemlenmiştir.</p> <p>(53.64 ± 7.83 kg, 52.87 ± 7.81 kg; 71.18 ± 7.13 kg, 70.23 ± 7.18 kg; 82.56 ± 9.29 kg, 80.49 ± 10.84 kg)</p> <p>Normal vücut ağırlığına sahip bireylerde üst orta kol çevresi (27.15 ± 3.02 cm, 27.02 ± 3.42 cm), bel çevresi (72.23 ± 6.39 cm, 71.29 ± 6.31 cm) ve boyun çevresinde (33.13 ± 3.29 cm, 32.23 ± 3.00 cm) azalma gözlemlenmiştir.</p>		



			3 grupta da gövdedeki vücut yağ oranı dışında vücut bileşiminde (vücut yağ oranında) değişiklik gözlemlenmemiştir.		
Ongsara ve ark., 2017 <sup>50</sup> Sağlık etkisi gözlenmemiştir.	65 sağlıklı birey 19-24 yaş arası	Ölçümler ramazan öncesi ve ramazan sonunda tekrarlanmıştır.	Bireylerin antropometrik ölçüm ve vücut bileşiminde değişiklik gözlenmemiştir.	Bireylerin lipid profillerinde değişim gözlenmemiştir.	
Kiyani ve ark., 2017 <sup>47</sup> Vücut ağırlığı, glukoz ve lipid profili üzerine olumlu etki saptanmıştır.	80 sağlıklı birey 18-24 yaş arası	Ölçümler ramazan öncesi ve ramazan sonunda tekrarlanmıştır.	Vücut ağırlığında azalma (62.7 ± 8.8 kg, 62.3 ± 9.0 kg) gözlemlenmiştir.	Açlık kan glukozu (72.6 ± 12.5 mg/dL, 57.9 ± 10.7 mg/dL), LDL (2.9 ± 0.3 mmol/L, 2.5 ± 0.3 mmol/L), TK (4.6 ± 0.4 mmol/L, 4.2 ± 0.5 mmol/L), TG (1.4 ± 0.5 mmol/L, 1.2 ± 0.5 mmol/L), HDL (1.2 ± 0.3 mmol/L, 1.1 ± 0.3 mmol/L) düzeylerinde azalma gözlemlenmiştir.	
Salahuddin ve ark., 2014 <sup>44</sup> Vücut ağırlığı ve kan basıncı üzerine olumlu etki saptanmıştır.	15 hipertansif birey 35-65 yaş arası Yaş ortalaması 44.6 ± 5.62 yıl	Tüm bireyler antihipertansif tedavi almaktadır. Ölçümler ramazan öncesi ve ramazan sonunda tekrarlanmıştır.	Vücut ağırlığında azalma (66.6 ± 13 kg, 65.2 ± 12.7 kg) gözlemlenmiştir.	Serum kolesterol düzeyinde değişiklik gözlenmemiştir.	Sistolik kan basıncı (148±19.6 mmHg, 132.5 ± 17.9 mmHg) ve diastolik kan basıncı (90.4 ± 7.8 mmHg, 81.1 ± 6.3 mmHg) azalmıştır.

BKİ: Beden kütle indeksi, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TK: Total kolesterol, TG: Trigliser

## Olgu Sunumu

*Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2020;13(2):272-276*

*doi:10.26559/mersinsbd.628403*

### Ortodontik tedavi sırasında üst çene premolar diş bölgesinde geç dönem diş formasyonu: Olgu sunumu

**Taner Öztürk, Ahmet Yağcı**

Erciyes Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, Kayseri

#### Öz

Ortodontik tedavi sırasında veya sonrasında geç dönemde gelişim gösterebilen süpernümere dişler rutin radyografik muayene sırasında tesadüfen teşhis edilmektedir. Literatürde konjenital diş eksikliği tanısı konmuş bir hastada aynı bölgede geç dönem gelişim gösteren bir diş bulunan başka bir vaka daha önce bildirilmemiştir. Bu olgu sunumunda 11 yıl 8 aylık bayan hastanın maksiller sol premolar diş bölgesinde konjenital diş eksikliği bulunan bölgede ortodontik tedavi sırasında sonradan gelişim gösteren bir diş bulunan olgusu sunulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Süpernümere diş, parapremolar, konjenital diş eksikliği

### Late tooth formation in the maxillary premolar tooth region during orthodontic treatment: Case report

#### Abstract

Supernumerary teeth that can develop during or after orthodontic treatment are diagnosed incidentally during routine radiographic examination. There is no other reported case in the literature of a patient with a diagnosis of congenital tooth deficiency with a late-developing tooth in the same region. In this case report, a patient with 11 years and 8 months old female subject who has a late development during orthodontic treatment in the region where there is congenital tooth agenesis in the maxillary left premolar tooth region.

Key-words: Supernumerary teeth, parapremolar, congenital tooth agenesis

---

**Yazının geliş tarihi:02.10.2019      Yazının kabul tarihi: 19.03.2020**

**Sorumlu Yazar:** Öğr.Gör. Taner Öztürk, Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, B Blok Kat 3, Ortodonti ABD., Melikgazi, Kayseri, Türkiye. Tlf: 0(352)2076666-29100, E-posta: tanertr35@gmail.com

## Giriş

Sıklıkla süpernumere diş olarak adlandırılan artı dişlerin gelişimsel bir anomali oldukları kabul edilmektedir.<sup>1-4</sup> Süpernumere diş oluşumunun etiyojisi hala tam olarak belirlenememiştir ve bu etiyojinin açıklanabilmesi için çeşitli teoriler ortaya atılsa da genetik ve çevresel faktörlerin etkisinin birlikte olduğu düşünülmektedir.<sup>5-7</sup> Daimî dentisyon için beyaz ırkın farklı popülasyonlardaki süpernumere diş prevalansının %0,1-4 arasında değiştiği bildirilmiştir.<sup>2, 8-10</sup> Süpernumere dişler, kronolojik olarak süt dişlenmeden önce gelişebilirken, daimî dişlemenin gelişimi sırasında veya sonrasında gelişebilirler.<sup>6</sup> Morfolojileri değerlendirildiğinde, süpernumere dişler mevcut dişlerle benzer şekilde veya rudimenter olarak gelişebilirler. Bu dişler buldukları lokalizasyonlara göre mesiodens, paramolar, distomolar veya parapremolar olarak isimlendirilebilirler.<sup>10-12</sup> Tüm süpernumere dişler içerisinde süpernumere premolar dişlerin görülme oranı değişik popülasyonlarda %2-17 oranında görülmektedir.<sup>1, 3, 8-14</sup> Bu dişlerin görülme oranı mandibular bölge için daha fazla olmak ile birlikte şekil ve morfoloji olarak daimî premolar dişlere benzemektedirler.<sup>15-18</sup>

Daimî dişlenmede görülen süpernumere dişlerin büyük çoğunluğunun, normal dişlerin geliştiği bölgede ve bu dişlerin gelişiminden daha sonra oluştuğu belirtilmiştir.<sup>6, 19</sup> Süpernumere dişlerin varlığı, komşu diş köklerinde rezorpsiyon oluşturması, kist oluşumu, daimî dişlerin erüpsiyonunu geciktirmesi, normal pozisyonundan farklı bir pozisyonda sürmesine neden olması ve dişlerin anormal yer değiştirmelerine neden olması gibi komplikasyonlara neden olurken dental tedaviler sırasında ise ortodontik boşlukların kapatılmasına veya dental implantların yerleştirilmesine engel olabilir.<sup>6, 10, 20</sup> Süpernumere dişlerin varlığı teşhis edildiğinde, bu dişlerin gelişiminin takip edilmesi, ilgili dişin dental ark üzerine sürdürülmesi veya cerrahi olarak çekilmesi şeklindeki tedavi planlarından birine karar verilmesi gerekmektedir.<sup>10</sup> Ortodontik tedavi öncesinde veya sırasında, dişlerin

sıralanma ve seviyelenmesinin sağlanabilmesi amacıyla sıklıkla süpernumere dişlerin çekimi tercih edilmektedir.<sup>15</sup> Süpernumere dişlere, rutin radyografik muayene sırasında tesadüfen rastlanabilmektedir.<sup>20</sup> Cerrahi olarak çekilmeleri sırasında çevre yapılara zarar verebilmesi ihtimali olduğu durumlarda periyodik radyografik kontroller ile takip edilmesi düşünülebilir.<sup>10, 21</sup> Bu nedenle radyografik muayene süpernumere dişlerin teşhisinde ve tedavisinde büyük öneme sahiptir.

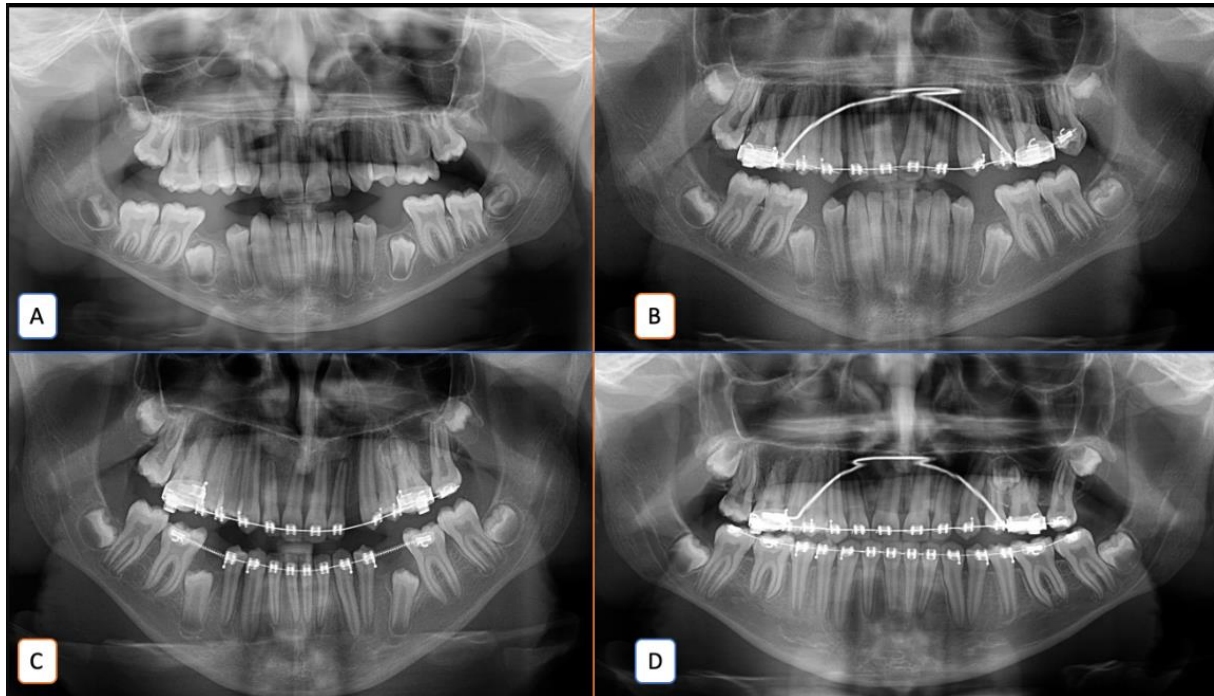
Ortodontik tedavi planlanırken diş gelişimi bilgisi temel bir faktör olarak kullanılmaktadır. Daimî dişlerin matürasyon ve erüpsiyon zamanlamaları, spesifik müdahaleler için takvimi belirler. Farklı erüpsiyon sekansları ve dentisyonun hızlanmış veya gecikmiş gelişimiyle ilişkili durumlar gibi değişkenlik sebepleri, tüm tedavi fazlarının zamanlamasını ayrı ayrı uyarlamak ve optimize etmek için dikkate alınmalıdır.<sup>10, 20, 22</sup>

## Olgu Sunumu

Estetik ve fonksiyonel şikayetler ile Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'na başvuran 11 yıl 8 aylık geç karma dişlenme dönemindeki kadın hastanın yapılan ağız içi muayenesi ve radyografik değerlendirmesi sonucunda her iki çene kavsinde dişsel çapraşık ve tek taraflı posterior çapraz kapanış olduğu ve herhangi bir sistemik hastalığa sahip olmadığı belirlenmiştir. Radyografik değerlendirmede tüm üçüncü molar diş germlerinin oluştuğu gözlemlenirken üst çene sol ikinci premolar dişin eksik olduğu görülmüştür (Şekil 1-A). İlgili premolar diş için konjenital diş eksikliği tanısı, hasta velisinden alınan dental hikayesinden ve daha önce ilgili birimde alınmış olan radyografilerin değerlendirilmesi ile konulmuştur. Hastaya ve hasta velisine durumuyla ilgili bilgi verilerek olası tedavi seçenekleri ayrıntılı olarak anlatılmış ve bilgilendirilmiş onamı alınmıştır. Tedavi planlaması sonucunda hastanın ortodontik tedavi görmesine ve konjenital olarak eksik olan dişin boşluğunun mevcut dişlerin hareketi ile kapatılmasına ve alt çene ikinci

premolar dişlerin ark içine yerleştirilmesine karar verilmiştir. Hastanın ortodontik tedavisine tek taraflı posterior çapraz kapanış olması sebebi ile hızlı üst çene genişletilmesi ile başlanmış ve genişletme sonrası ilgili tedavinin retansiyonunun sağlanması amacıyla transpalatal ark kullanılmıştır (Şekil 1-B). Genişletme işlemi sonrasında 0.018x0.022 inch Roth'un önerdiği reçete ile dizayn edilmiş braketter (Mini Master, American Orthodontics, Washington, ABD) ile Straight-Wire tekniği uygulanmıştır. Tedavi sırasında belirli zamanlarda panoramik radyografiler alınmış ve dişlerin kök hareketleri incelenmiştir.

Tedavi başlangıcından yaklaşık 10 ay sonra alınan radyografide üst çene sol birinci premolar ile birinci molar dişler arasında radyografik olarak diş oluşumuna benzer bir yapı izlenmeye başlanmıştır (Şekil 1-B). Altı aylık aralıklar ile alınan diğer radyografilerde ilgili bölgede izlenen oluşumun daha önce konjenital eksiklik tanısı konan üst çene sol ikinci premolar diş olmadığı düşünülerek süpernumere bir premolar diş olabileceği düşünülmüştür (Şekil 1-C, D). Hastanın ortodontik tedavisi devam etmekte olup ilgili dişin yerine sürdürülemeyeceğine karar verilip çekimi gerçekleştirilmiştir.



Şekil 1. Radyolojik görüntüleme

## Tartışma

Özellikle süpernumere dişlerin geç dönemde formasyon gösterdiği çeşitli çalışmalarda ve olgu sunumlarında gösterilmiştir.<sup>8, 17-25</sup> Bozkurt ve arkadaşlarının<sup>25</sup> çalışmasında süpernumere diş bulunan bir bireyde süpernumere dişlerin çekimi ile tedavi edilmesi sonrası hastanın takibinde ileri dönemde yeniden süpernumere diş formasyonu meydana gelebildiğini belirtmişlerdir. Bununla birlikte Mealin-Ruiz ve arkadaşlarının<sup>26</sup> çalışmasında ise diş eksikliği bulunan

bireylerde kronolojik yaşın artışıyla ileri dönemde süpernumere diş meydana gelebileceği ve ortodontik tedavi planlaması öncesi nadir de olsa görülen bu durum konusunda dikkatli olunması gerektiği bildirilmiştir. Chadwick ve Kilpatrick<sup>11</sup>, 14 yaşındaki erkek bir hastada maksilla anterior bölgede iki rekürrent mesiodens vakasına rastladıklarını ve bu dişlerin cerrahi olarak çıkarıldığını bildirmiştir. Benzer şekilde Aguilo ve Grandia'da<sup>24</sup> 8 yaşındaki erkek bir çocukta geç dönemde oluşmuş mesiodense rastladıklarını

bildirmiştir. Çoklu süpernumere dişlere rastlanması, Cleidocranialdisplazi, Gardner sendromu, Orodigitofasiyaldisostozis, Down sendromu, Crouzon hastalığı ve HallermannStreiff sendromu gibi bir sendromun bir parçası olarak ortaya çıkma olasılığı daha yüksek olmak ile birlikte nadiren de non-sendromiktir.<sup>10,25</sup> Popülasyonlar arası farklılık göstermek ile birlikte tüm süpernumere dişlerin yaklaşık %17'ye kadar varan oranlarda parapremolar dişlerden oluştuğu bildirilmiştir.<sup>4,13,14</sup> Bu nedenle bu olgu sunumunda rastlanılan oluşumun normal premolar dişlerin oluşumundan çok daha uzun bir süre sonra meydana gelmesinden dolayı süpernumere bir diş olan parapremolar olduğuna karar verilmiştir. Diğer süpernumere dişlerden farklı olarak, süpernumere premolar dişler daha sıklıkla mandibulada oluşmakta ve sıklıkla normal premolar diş morfolojisinde görüldüğü bildirilmiştir.<sup>9</sup> Bununla birlikte bu süpernumere dişler bölgedeki normal dişlerden daha geç dönemde oluşma eğilimine sahiptir.<sup>10,15</sup> Radyografik değerlendirmelerde premolar dişlerin kalsifikasyonunun 1,5-2,5 yaş arasında başladığı, 3-4 yaşına kadar belirgin olamayacağı belirtilmiştir.<sup>27</sup> Süpernumere premolar dişlerin normal premolar dişlerden 7-11 yıl sonra oluşumlarına başladığı bildirilmiştir.<sup>8</sup>

Olgu sunumu yapılan hasta için ortodontik tedavi başlangıcında yapılan değerlendirmede üst çene sol bölgede diş eksikliği olduğu düşünüldüğünden ilgili bölgedeki boşluğun öne doğru kapatılarak sınıf II molar ilişki ve sınıf I kanin ilişki elde edilmesi hedeflenmiştir. Ortodontik tedavi sırasında ilgili bölgede kontroller sırasında şans eseri olarak yeni bir diş formasyonu olduğu görülmüştür. Bu durumda üst çenede sonradan formasyon gösteren bu dişin fonksiyon ve estetik açıdan herhangi bir kazanım sağlamasının mümkün olmayacağına karar verilmiştir. Ortodontik tedavinin son aşamasında bulunan hasta için mevcut tedavi planının değiştirilmesinin yeterli bir kazanım sağlamayacağından ilgili süpernumere veya sonradan gelişim gösteren daimî ikinci premolar olduğu düşünülen dişin çekimi gerçekleştirilmiştir.

## Sonuç

Ortodontistler, ortodontik tedavi sırasında veya tamamlandıktan sonra herhangi bir zamanda süpernumere dişlerin veya konjenital eksik olduğu düşünülen dişlerin geç dönem formasyonunun meydana gelebileceğini bilmelidirler. Her ne kadar ortodontik tedavi sırasında veya sonrasında geç dönem diş formasyonunu değerlendirmek rutin bir uygulama olmasa da bu dişlerin komplikasyonlarının olasılığı her zaman dikkate alınmalıdır.

**Yazarların katkısı:** Her iki yazar bütün bölümlere katkı sağlamıştır.

**Çıkar çatışması:** Çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Mali destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Primosch RE. Anterior supernumerary teeth--assessment and surgical intervention in children. *Pediatr Dent* 1981;3(2):204-215.
2. McKibben DR, Brearley LJ. Radiographic determination of the prevalence of selected dental anomalies in children. *ASDC J Dent Child* 1971;38(6):390-398.
3. Arikan V, Ozgul BM, Firdevs T. Prevalence and characteristics of supernumerary teeth in a child population from Central Anatolia-Turkey. *Oral Health Dent Manag* 2013;12(4):269-272.
4. Erdem M, Cankaya B, Guven G, Kasapoglu C. Supernumerary Teeth. *Eur Oral Res* 2011;45(1):15-18.
5. Brook AH. A unifying aetiological explanation for anomalies of human tooth number and size. *Arch Oral Biol* 1984;29(5):373-378.
6. Ata-Ali F, Ata-Ali J, Peñarrocha-Oltra D, Peñarrocha-Diago M. Prevalence, etiology, diagnosis, treatment and complications of supernumerary teeth. *J Clin Exp Dent* 2014;6(4):e414-418.
7. Batra P, Duggal R, Parkash H. Non-syndromic multiple supernumerary teeth transmitted as an autosomal dominant trait. *J Oral Pathol Med* 2005;34(10):621-625.

8. Rubenstein LK, Lindauer SJ, Isaacson RJ, Germane N. Development of supernumerary premolars in an orthodontic population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71(3):392-395.
9. Solares R, Romero MI. Supernumerary premolars: a literature review. *Pediatr Dent* 2004;26(5):450-458.
10. Abhishek P, Kundabala M, Marisha D, Mandakini M, Manuel S. Management of supernumerary teeth. *J Conserv Dent* 2011;14(3):221-224.
11. Chadwick SM, Kilpatrick NM. Late development of supernumerary teeth: a report of two cases. *Int J Paediatr Dent* 1993;3(4):205-210.
12. Andrei OC, Margarit R, Tanasescu LA, Daguci L, Farcasiu C, Bataiosu M, et al. A rare case of mandibular parapremolars in siblings: case report and literature review. *Rom J Morphol Embryol* 2017;58(4):1485-1490.
13. Nazif MM, Ruffalo RC, Zullo T. Impacted supernumerary teeth: a survey of 50 cases. *J Am Dent Assoc* 1983;106(2):201-204.
14. Fernández Montenegro P, Valmaseda Castellón E, Berini Aytés L, Gay Escoda C. Retrospective study of 145 supernumerary teeth. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11(4): 339-344.
15. Yassaei S, Goldani Moghadam M, Tabatabaei SM. Late developing supernumerary premolars: reports of two cases. *Case Rep Dent* 2013;2013:969238.
16. Hegde SV, Munshi AK. Late development of supernumerary teeth in the premolar region: a case report. *Quintessence Int* 1996;27(7):479-481.
17. Bicakci AA, Doruk C, Babacan H. Late development of a mandibular second premolar. *Korean J Orthod* 2012;42(2):94-98.
18. Gibson N. A late developing mandibular premolar supernumerary tooth. *Aust Dent J* 2000;45(4):277-278.
19. Leco Berrocal MI, Martin Morales JF, Martinez Gonzalez JM. An observational study of the frequency of supernumerary teeth in a population of 2000 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12(2):E134-138.
20. Shah A, Hirani S. A late-forming mandibular supernumerary: a complication of space closure. *J Orthod* 2007;34(3):168-172.
21. Fareed WM, Al-Zoubi H, Gazal G, Zafar MS. Multidisciplinary Management of Impacted Supernumerary Teeth. *Br J Med Med Res* 2015;6(10):1025.
22. Gelbrich B, Hirsch A, Dannhauer KH, Gelbrich G. Agenesis of second premolars and delayed dental maturation. *J Orofac Orthop*. 2015;76(4):338-350.
23. Daugaard S, Christensen IJ, Kjaer I. Delayed dental maturity in dentitions with agenesis of mandibular second premolars. *Orthod Craniofac Res* 2010;13(4):191-196.
24. Aguilo L, Gandia JL. Late development of maxillary supernumerary tooth: a case report. *J Clin Pediatr Dent* 1997;22(1):41-44.
25. Bozkurt M, Bezgin T, Tüzüner Öncül A, Göçer R, Sarı Ş. Late developing supernumeraries in a case of nonsyndromic multiple supernumerary teeth. *Case Rep Dent* 2015;2015;2015:840460
26. Ruiz-Mealin EV, Parekh S, Jones SP, Moles DR, Gill DS. Radiographic study of delayed tooth development in patients with dental agenesis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2012;141(3):307-314.
27. Scott J, Symons NBB. Introduction to dental anomaly. 5<sup>th</sup> Ed. London, UK. *Churchill Livingstone*, 1967.