



e-ISSN: 2687-2781

# akdeniztip medicaljournal

dergisi

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır / Official Journal of Akdeniz University Medical School

Cilt / Volume : 7, Sayı / Number : 3, Eylül / September 2021



[www.akdeniztipdergisi.org](http://www.akdeniztipdergisi.org)

# akdeniz<sup>dergisi</sup>tıp medicaljournal



Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır / Official Journal of Akdeniz University Medical School

## Sahibi / Owner

Aylin Fidan KORCUM  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

## Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Publishing Manager

Hasan Şenol COŞKUN

## Onursal Editörler / Honorary Editors

Gültekin SÜLEYMANLAR  
Ömer ÖZKAN

## Editör / Editor

Erkan ÇOBAN

## Yardımcı Editörler / Assistant Editors

Murat TURHAN

## Bölüm Editörleri / Section Editors

Yıldıray ÇETE

## Temel Tıp Bilimleri / Basic Sciences

Çiler ÇELİK ÖZENCI

## Dahili Tıp Bilimleri / Clinical Sciences

Hasan Şenol COŞKUN

## Cerrahi Tıp Bilimleri / Surgical Sciences

İsmail Türker KÖKSAL

## Yayın Editörü/Publication Editor

Erol GÜRPINAR

## İngilizce Dil Editörü/English Language Editor

Ahter Dilşad ŞANLIOĞLU

## İstatistik Editörü / Statistics Editor

K. Hakan GÜLKESEN

## Yayın Kurulu / Editorial Board

### Ulusal / National

Adalet Özçiçek, Erzincan  
Ahmet Yardımcı, Antalya  
Ahmet Çevik Tufan, Ankara  
Akin Üzümcügil, Ankara  
Alihan Gürkan, Antalya  
Alper Tunga Derin, Antalya  
Anı Çinpolat, İstanbul  
Aslı Süner Adanır, Antalya  
Aslı Toylu, Antalya  
Ayşe Akman Karakaş, Antalya  
Aylin Fidan Korcum, Antalya  
Ayten Türkkani, Ankara  
Bilge Karslı, Antalya  
Cahit Nacit Arhan, Antalya  
Cengiz Eser, Adana  
Cemal Bes, İstanbul  
Cumhur İbrahim Başsorgun, Antalya  
Dinç Dinçer, Antalya  
Dursun Aras, Ankara  
Ebru Apaydın Doğan, Antalya  
Emine Kol, Antalya  
Engin Dursun, Rize  
Erkan Alpsoy, Antalya  
Ersoy Konaş, Ankara  
Erdal Karaöz, İstanbul  
Erol Gürpınar, Antalya  
Ercan Mihçi, Antalya  
Ethem Kavukçu, Antalya  
Eyüp Gencel, Adana  
Fevzi Ersoy, Antalya  
Figen Işık Esenay, Ankara  
Funda Aydın, Antalya  
Gamze Tanrıöver, Antalya

Gültekin Süleymanlar, Antalya  
Güngör Karagüzel, Antalya  
Gülsüm Özge Baysan, Antalya  
Hakan Nur, Antalya  
Hasan Hüseyin Avcı, Antalya  
Hilmi Uysal, Antalya  
İbrahim Vargel, Ankara  
İbrahim Keser, Antalya  
İlker Öngüç Aycan, Antalya  
İlkay Boz, Antalya  
İrem Budakoğlu, Ankara  
Kadir Bacakoğlu, İzmir  
Kemal Dolay, İstanbul  
Kürşat Er, Antalya  
Levent Ündar, Antalya  
Levent Altıntaş, İstanbul  
M. Levent Özgönül, Antalya  
Mehtap Türkay, Antalya  
Murat Canpolat, Antalya  
Murat Yılmaz, Antalya  
Mustafa Faruk Usta, Antalya  
Mustafa Ünal, Antalya  
Makbule Ergin, Antalya  
Mehmet Sağlam, İzmir  
Metin Yılmaz, Ankara  
Metin Öztürk, İstanbul  
Melike Cengiz, Antalya  
Mesut Tez, Ankara  
Mehmet Keşkek, Ankara  
Mustafa Ürgüden, Antalya  
Mustafa Ender Terzioğlu, Antalya  
Mustafa Özdoğan, Antalya  
Mustafa Cankurtaran, Ankara

Nasuh Utku Doğan, Antalya  
Nuray Erin, Antalya  
Ozan Erbasan, Antalya  
Ömer Özkan, Antalya  
Ömer Kırmalı, Antalya  
Özlenen Özkan, Antalya  
Özhan Eyigör, Bursa  
Öznur Usta Yeşilbalkan, İzmir  
Pınar Ülker, Antalya  
Reha Artan, Antalya  
Recai Tuncer, Antalya  
Salih Şanlıoğlu, Antalya  
Sadi Köksoy, Antalya  
Selen Doğan, Antalya  
Sema Sezgin Göksu, Antalya  
Sema Akman, Antalya  
Sema Demirçin, Antalya  
Semir Özdemir, Antalya  
Selma Öncel, Antalya  
Serhat Fındık, İstanbul  
Şenay Haspolat, Antalya  
Şevki Çetinkalp, İzmir  
Sinan Özkavukcu, Ankara  
Tamer Tüzüner, Trabzon  
Tayup Şimşek, Antalya  
Timur Koca, Antalya  
Tülay Özdemir, Antalya  
Tümay Ipekçi, Alanya/Antalya  
Umuttan Doğan, Antalya  
Umut Özsoy, Antalya  
Yeşim Şenol, Antalya  
Yıldıray Çete, Antalya  
Yusuf Alper Kılıç, Ankara  
Zumreta Rizvanoviç, İstanbul

### Uluslararası / International

Emanuele CIGNA , Pisa, Italy  
Hung Chi CHEN, Taichung, Taiwan

# akdeniz<sup>dergisi</sup>tıp medicaljournal



Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayım Organıdır /

Official Journal of Akdeniz University Medical School

## Akdeniz Tıp Dergisi (Akd Tıp Derg) / Akdeniz Medical Journal (Akd Med J)

**Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Hakemli Yayım Organıdır**  
*The peer-reviewed Journal of the Akdeniz University Faculty of Medicine*

Yılda üç kez yayımlanır (Ocak, Mayıs, Eylül).

*Akdeniz Medical Journal is published three times per year (January, May, September).*

Yayın türü: Ulusal süreli yayın

*Publication type: National periodical*



Akdeniz Tıp Dergisi, **TÜBİTAK-ULAKBİM** ([www.ulakbim.gov.tr](http://www.ulakbim.gov.tr)), **TurkMedline** ([www.turkmedline.net](http://www.turkmedline.net)), **Araştırmax** ([www.arastirmax.com](http://www.arastirmax.com)), **ResearchBib-Academic Research Index** ([www.researchbib.com](http://www.researchbib.com)), **Directory of Research Journals Indexing (DRJI)** ([www.olddrji.lbp.world](http://www.olddrji.lbp.world)), **International Citation Index of Journal Impact Factor & Indexing** ([www.internationalcitationindex.org](http://www.internationalcitationindex.org)), **Academia Social Science Index (ASOS İndeks)** ([www.asosindex.com](http://www.asosindex.com)), **Academic Keys** ([www.academickeys.com](http://www.academickeys.com)), **Cite Factor** ([www.citefactor.org](http://www.citefactor.org)), **EuroPub** ([www.europub.co.uk](http://www.europub.co.uk)) tarafından dizinlenmektedir.

The Akdeniz Medical Journal is indexed by **TÜBİTAK-ULAKBİM** ([www.ulakbim.gov.tr](http://www.ulakbim.gov.tr)), **TurkMedline** ([www.turkmedline.net](http://www.turkmedline.net)), **Araştırmax** ([www.arastirmax.com](http://www.arastirmax.com)), **ResearchBib-Academic Research Index** ([www.researchbib.com](http://www.researchbib.com)), **Directory of Research Journals Indexing (DRJI)** ([www.olddrji.lbp.world](http://www.olddrji.lbp.world)), **International Citation Index of Journal Impact Factor & Indexing** ([www.internationalcitationindex.org](http://www.internationalcitationindex.org)), **Academia Social Science Index (ASOS Index)** ([www.asosindex.com](http://www.asosindex.com)), **Academic Keys** ([www.academickeys.com](http://www.academickeys.com)), **Cite Factor** ([www.citefactor.org](http://www.citefactor.org)), **EuroPub** ([www.europub.co.uk](http://www.europub.co.uk)).



Bu eser Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

## AMAÇ ve KAPSAM

Akdeniz Tıp Dergisi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin bilimsel yayın organı olup, etik ilke ve kurallara bağlı olarak yılda üç kez olmak üzere (Ocak, Mayıs, Eylül) dört ayda bir yayınlanan bilimsel ve hakemli, disiplinlerarası bir tıp dergisidir.

Akdeniz Tıp Dergisinin kısaltması Akd Tıp D / Akd Med J .dir.

Akdeniz Tıp Dergisi, ResearchBib-Academic Research Index, Directory of Research Journals Indexing (DRJI), International Citation Index of Journal Impact Factor & Indexing, Academia Social Science Index (ASOS İndeks), Academic Keys, TÜBİTAK-ULAKBİM Türk Tıp Dizini, Turk-Medline, CiteFactor, Araştırmaz ve EuroPub tarafından dizinlenmektedir.

Derginin amacı, sağlık bilimleri ile ilgili alanlarda Akdeniz Tıp Fakültesi ve Türkiye'de yapılan araştırmaları ulusal ve uluslararası bilim çevrelerine sunarak, duyurulması ve paylaşılmasına katkı sağlamak, bu bağlamda Türkiye'nin tanıtılmasına katkıda bulunmaktır. Akdeniz Tıp Dergisi, öncelikle Türkiye ve dünyada konuyla ilgili tüm tıbbi kurum ve bilgi merkezlerine ücretsiz olarak basılı ya da elektronik ortamda dergiye kolayca erişilmeyi sağlamanın yanı sıra, ulusal ve uluslararası dizinlerde de yer almayı hedeflemektedir.

Bu hedefler doğrultusunda, Akdeniz Tıp Dergisi'nde yayınlanması istenilen makalelerin daha çok özgün araştırmaları (temel, klinik ve epidemiyolojik) içermesi gerekmektedir. Ayrıca editör görüşü, derleme, olgu sunumu, editöre mektup, teknik notlar, tıp eğitimi ile ilgili yazılar, tıp tarihçesi ile ilgili yazılar, biyografi yazıları da kabul edilmektedir. Gönderilen yazıların, daha önce yazılı olarak veya elektronik bir formatta yayınlanmamış veya yayınlanma amacıyla bir başka dergiye veya elektronik ortama gönderilmemiş olması gerekmektedir. Gönderilecek yazılarda, Türk dergilerinde yayınlanmış makalelere de atıf yapılması özellikle aranmaktadır.

Daha önceden basılı olarak yayınlanan Akdeniz Tıp Dergisi yayın hayatına elektronik olarak devam ettiğinden daha önceden 1300-1779 olan ISSN numarası 08.08.2019 tarihinden itibaren 2687-2781 şeklinde değişmiştir.

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Türkçe yazılarda, Türk dilinin bütünlüğünün korunmasına dikkat edilmeli ve Türk Dil Kurumu'nun güncel baskı Yazım Kılavuzu ve Türkçe Sözlüğü esas alınmalıdır. Tıp terimlerinin kullanılmasında olabildiğince "Türkçe Bilim Terimleri" nin kullanımına özen gösterilmelidir. Bunun için yazarlar Türk Dil Kurumu'nun "Hekimlik Terimleri Kılavuzu" veya diğer Tıp Terimleri Sözlüklerinden yararlanabilir.

## YAYIN POLİTİKASI

### Açık Erişim ve Makale İşleme

Akdeniz Tıp Dergisi, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. Yayınlanan sayıya ve içeriğinde yer alan yazıların tam metinlerine ücretsiz ulaşılabilir. Yazar(lar)dan yazıların yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

Okuyucular dergi içeriğini akademik veya eğitsel kullanım amaçlı olarak ücretsiz indirebilirler. Dergi herkese, ücretsizdir. Bunu sağlayabilmek için dergi Akdeniz Üniversitesi'nin mali kaynaklarından, editörlerin ve hakemlerin süregelen gönüllü çabalarından yararlanmaktadır.

Yazıların tüm bilimsel sorumluluğu yazarlara aittir. Gönderilen yazılarda isim sıralaması ortak verilen bir karar olmalıdır. Sorumlu yazar, yazar sıralamasını "Yazar sorumluluk ve Yayın Hakkı Devir Formu"nu doldurup imzalayarak, tüm yazarlar adına kabul etmiş sayılır. Yazarlık için gerekli ölçütleri karşılamayan, ancak çalışmaya katkısı olan kişiler "Teşekkür" bölümünde sıralanabilir. Yazarlar, yayının özgün bir yazı olduğunu, daha önce herhangi bir yerde yayınlanmadığını ve değerlendirme süreci içerisinde başka herhangi bir yerde yayınlama girişiminde bulunmayacaklarına yönelik imzalı bir beyanda bulunmalıdırlar.

Yazarlar, bilimsel içerikte değişiklik yapılmaması koşuluyla, editörlük tarafından yapılacak değişiklik ve düzeltmeleri önceden kabul etmiş sayı-

lırlar. Gönderilen yazılar yayınlansın veya yayınlanmasın iade edilmez, yalnız yayınlanmayan resimler ve şekiller istek üzerine yazarına gönderilebilir.

Gönderilen yazıların, dergi kurallarına göre hazırlanmış ve eksiksiz olarak sayfa düzenlemesine hazır duruma getirilmiş olması gerekir. Yayın kurulu yazım kurallarına uymayan yazıları yayınlamamak, düzeltilmek üzere yazara iade etmek ya da şekil açısından yeniden düzenlemek yetkisine sahiptir. Editör ve dil editörleri, yazım dili, imla düzeltmeleri ve kaynakların yazım kurallarına uygunluğunun denetimi ve ilgili diğer konularda değişiklik ve düzeltmelerin yapılmasında tam yetkilidir. Makalede daha önce yayınlanmış alıntı yazı, tablo, resim vb. var ise, makalenin sorumlu yazarı, ilgili yayın hakkı sahibinden ve yazarlarından yazılı izin almak, ayrıca bunu makalede belirtmek zorundadır.

### Yayın Süreci ve Makale Değerlendirme Süresi

Akdeniz Tıp Dergisi'ne gönderilen makaleler öncelikle Editörler Kurulu tarafından nesnel bir değerlendirmeye alınarak gözden geçirilir. Editörler yazıları doğrudan doğruya reddetme veya yeniden düzenlenmesi için geri gönderme hakkına sahiptir. Bu aşamada yazının reddini gerektirecek bir neden yoksa, yazı konu ile ilgili iki ayrı danışmana gönderilir. Makale değerlendirmesi için davet edilen hakemlerin azami 7 gün içerisinde daveti kabul etmesi istenir. Alan değerlendirmesinden iki olumlu hakem raporu alan makale yayınlanmaya hak kazanır. Bir olumlu bir olumsuz hakem raporu alan makale, üçüncü bir hakeme gönderilir ve makalenin yayınlanıp yayınlanmaması üçüncü hakemin raporu ve/veya editör kararı doğrultusunda belirlenir. Daveti kabul eden hakemlerin değerlendirme süreci azami 30 gündür. Hakemlerin değerlendirmeyi kabul etmemesi veya gün sonunda değerlendirme raporunu göndermemesi durumunda makale değerlendirilmek üzere yeni bir hakeme gönderilir. Hakemler, makaleyi değerlendirdikten sonra yorum ve önerilerini içeren değerlendirme formunu editöre gönderirler. Editör tarafından hakem yorum ve önerileri yazarlara iletilerek düzeltilmiş makaleyi tekrar sisteme yüklemeleri istenir. Yazarların düzeltme süresi azami 60 gündür. Hakemler düzeltme sonrası makaleyi tekrar görmek istemisse makale değerlendirilmek üzere hakemlere tekrar gönderilir. Bu süreç hakemlerin makalenin kabulü veya reddi yönünde görüşünü bildirmelerine kadar devam eder. Hakemlerden gelen görüşler, editör/ler tarafından en geç 15 gün içerisinde değerlendirilir. Bu inceleme sonucunda nihai kararını yazar(lar)a iletir.

Son yayın onayı kararını editörler verir. Yapılacak olan sayfa düzenlemeleri ve düzeltilenler sonra, sorumlu yazarlardan son kontrol istenecek ve yazılı olarak "yayın onayı" alınacaktır. Yayına kabul edilen makaleler, kabul tarihi sırasına göre Erken Çevrim İçerik makaleler kısmında yayımlanmaktadır. Bir makalenin erken görünümde olması bir sonraki sayıya dahil edileceğini göstermez. Erken görünüm sırasında yazarların makalelerini gözden geçirmeleri ve dergi yazım kuralları ve mizanpaj açısından düzeltme önerilerini yayın kuruluna bildirmeleri gerekmektedir. Yayınlanmak üzere kabul edilen makalelerin basımı 12-18 ay arasındadır. Bununla birlikte makalenin güncelliği, özgünlüğü, yayım için bekleyen makale sayısı gibi faktörlere bağlı olarak bu süre daha erken veya daha geç olabilmektedir. Dergi yayımlandıktan sonra makalelerde değişiklik yapılamamaktadır.

Yazılar körleme danışmanlık (peer-review) sistemi uyarınca, yazarların isimleri yazı metninden çıkartılarak danışmanlara gönderilir. Yazarlara da, yazının hangi danışmanlara gönderildiği ile ilgili bilgi verilmez. Danışmanlar ve Yayın Kurulu üyeleri, yazıları topluma açık bir şekilde tartışamaz. Bazı durumlarda, danışmanların bir yazıya ait yorumları, aynı yazıyı inceleyen diğer danışmanlara editör tarafından gönderilerek, danışmanların bu süreçte aydınlatılmaları sağlanabilir. Gönderilen yazıyı, verilen süre içerisinde değerlendirmeyen danışmanın yerine, başka bir danışmana da görev verilebilir.

## ETİK İLKELER

Akdeniz Tıp Dergisi, yazarlardan araştırma ve yayım etiğine uyumlu olunmasını istemektedir. İnsanlarda veya hayvanlarda gerçekleştirilen araştırmalarda ulusal ve uluslararası etik kılavuzlara uyum ve ilgili etik kurul-

lardan izin esastır. Alınan “Etik Kurul Onayı” çevrimiçi olarak, [www.akdeniztipdergisi.org](http://www.akdeniztipdergisi.org) adresine gönderilmelidir. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

**İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalar:** Dergi, “İnsan” öğesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda WMA”Helsinki Bildirgesi”, “İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu” ve “İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu”nda belirtilen esaslara ve T.C. Sağlık Bakanlığının ilgili yönetmeliklerine uygunluk ilkesini kabul eder. İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, “Klinik Araştırmalar Etik Kurul”undan izin alınması ve ilgili belgenin dergiye gönderilmesi zorunludur. Yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde ilgili etik kuruldan ve çalışmaya katılmış insanlardan imzalı “Bilgilendirilmiş onam” (informed consent) belgesini aldıklarını belirtmek zorundadır. Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan veya gereği durumunda yasal temsilcisinden “Bilgilendirilmiş onam” (informed consent) belgesi alınmalı ve makalenin olgu sunumu başlığı altında yazılı olarak ifade edilmelidir. Hastadan veya yasal temsilcisinden alınan “Bilgilendirilmiş onam” belgesi dergiye yollanmalıdır.

**Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar:** Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, “Deney Hayvanları Etik Kurul”undan izin alınması ve ilgili belgenin bir kopyasının dergiye gönderilmesi zorunludur. Araştırmanın Gereç ve Yöntem bölümünde, deneysel çalışmalarda tüm hayvanların “Laboratuvar Hayvanlarının Bakım ve Kullanımı Kılavuzu”na (**Guide for the Care and Use of Laboratory Animals**, [www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) uygun olarak insancıl bir muameleye tabi tutulduğu ve Deney Hayvanları Etik Kurul onay raporu alındığı belirtilmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için neler yapıldığı açık bir şekilde belirtilmelidir. Etik Kurul onayının bir kopyasının dergiye gönderilmemesi durumunda yazı yayınlanmayacaktır.

**İzinler:** Akdeniz Tıp Dergisi, makalelerin Atıf-Gayri Ticari-Aynı Lisansla Paylaş 4.0 Uluslararası (CC BY) lisansına uygun bir şekilde paylaşılmasına izin verir. Buna göre yazarlar ve okurlar; uygun biçimde atıf vermek, materyali ticari amaçlarla kullanmamak ve uyarladıklarını aynı lisansla paylaşmak koşullarına uymaları halinde eserleri kopyalayabilir, çoğaltabilir ve uyarlayabilirler. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez.



Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı

**Çıkar çatışmaları:** Yazarlar, makaleleriyle ilgili çıkar çatışmalarını (varsa) bildirmelidirler. Eğer makalede dolaylı veya dolaysız ticari bağlantı (istihdam edilme, doğrudan ödemeler, hisse senedine sahip olma, firma danışmanlığı, patent lisans ayarlamaları, veya hizmet bedeli gibi) veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma v.b ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu, editöre sunum sayfasında ve ayrıca makalede kaynaklar bölümünden önce “Çıkar çatışması” başlığı altında bildirmek zorundadır. <http://icmje.org/conflicts-of-interest/>

**Yazarlık katkısı:** Çok yazarlı makalelerde yazarların araştırmaya katkılarını (fikir oluşturma, çalışma tasarımı, deneysel uygulamalar, istatistik, makalenin yazımı, v.b) açıklanmalı ve imzalı olarak editöre (yayın hakkı devir formu kapsamı içinde) sunulmalıdır. Yazarlık katkısı bilgisi, kaynaklar bölümünden önce makalede bildirilmek zorundadır.

**Maddi destek:** Araştırma için alınmış finansal destek, bağış ve diğer bütün faaliyetler (istatistiksel analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa açıkça makalenin kaynaklar bölümünden önce bildirilmek zorundadır. Ayrıca yazarlar aşağıda belirtilen alanlarda, varsa çalışmaya sponsorluk edenlerin rollerini beyan etmelidirler: 1) Çalışmanın tasarımı, 2) Veri toplanması, analizi ve sonuçların yorumlanması, 3) Raporun yazılması, 4) Yayın için gönderilmesine karar verilmesi.

**İntihal:** Dergiye gönderilen tüm yazılar, değerlendirme sürecine alınmadan önce iThenticate veya Turnitin programından geçirilerek benzerlik raporu alınır. Benzerlik oranı %20’den fazla olan makaleler intihal ola-

rak kabul edilir ve ret edilir. Akdeniz Tıp Dergisi Yayın Kurulu dergiye gönderilen çalışmalarla ilgili aşırma, atıf manipülasyonu ve veri sahteciliği iddia ve şüpheleri karşısında COPE kurallarına uygun olarak hareket edebilmektedir.

## ETİK SORUMLULUKLAR

Bilimsel bir çalışma ortaya koyan tüm paydaşların (yazar, editör ve hakem), bilimin doğru bir şekilde ilerlemesine katkı sağlaması hedeflenir. Bu hedef gereğince hazırlanan bilimsel çalışmalarda bilimsel etik ilkelere uygunluk önemlidir.

Bu ilkeler, tarafımızca kabul edilmiştir ve paydaşlar tarafından da benimsenmesi önerilerek, bir kısmı aşağıda sunulmuştur.

Derginin editörlük ve yayın süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) ve National Information Standards Organization (NISO) yönergelerine uygun olarak şekillenmektedir. Dergi, Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing ([doaj.org/bestpractice](http://doaj.org/bestpractice)) ilkelerini benimsemiştir.

### Yazarların Etik Sorumlulukları

- Çalışmayla ilişkili verilerin doğruluğundan emin olmak, araştırmasına ilişkin kayıtlarını düzenli tutmak ve olası bir talep üzerine bu verilere erişim verebilmek.
- Gönderdiği makalenin başka bir yerde yayınlanmadığından veya kabul edilmediğinden emin olmak.
- Sunduğu içerik yayınlanmış veya sunulan başka içerikle eşleşirse, bu çakışmayı kabul etmek ve alıntı yapmak. Gerekliğinde, çalışmasıyla ilgili benzer içeriğe sahip olabilecek herhangi bir çalışma varsa bunun bir kopyasını editöre sunmak. Başka kaynaklardan herhangi bir içeriği çoğaltmak ya da kullanmak için izin almak, atıf göstermek.
- İnsan veya hayvan denek içeren tüm çalışmalar için ulusal ve uluslararası yasalara ve yönergelere uygun olmasını sağlamak, (örneğin, WMA Helsinki Bildirgesi, NIH Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımına İlişkin Politika, Hayvanların Kullanımına İlişkin AB Direktifi) gerekli onayların alındığını belirtmek, denek mahremiyete saygı göstermek. Çalışmasına dair ilgili etik kurul onaylarını ve araştırma detaylarını çalışmanın “Gereç ve Yöntem” kısmında belirtmek.
- Herhangi bir çıkar çatışması durumunda, makalesiyle ilgili etik bir ihlal tespit ettiğinde bunu editör ve yayıncı ile paylaşmak, hata beyanı, zeyilname, tazminat bildirimini yayınlamak veya gerekli görüldüğü durumlarda çalışmayı geri çekmek.

### Editörlerin Etik Görev ve Sorumlulukları

- Yazarların cinsiyet, dinî veya politik inançlar, etnik veya coğrafi kökenleri üzerine ayırım yapılmaksızın görevlerini yerine getirirken dengeli, objektif ve adil bir şekilde hareket etmek.
- Dergiye gönderilen çalışmaları içeriğine göre değerlendirmek, hiçbir yazara ayrıcalık göstermemek.
- Olası çıkar çatışmalarını önlemek adına gerekli önlemleri almak ve varsa mevcut beyanları değerlendirmek.
- Sponsorlu çalışmaları veya özel konulardaki çalışmaları diğer çalışmalarla aynı şekilde ele almak.
- Etik ihlali niteliğinde bir şikâyet olması durumunda, derginin politika ve kurallarına bağlı kalarak gerekli işlemleri uygulamak. Yazarlara, gelen şikâyetlere cevap vermek için bir fırsat vermek, çalışma kime ait olursa olsun gerekli yaptırımları uygulamaktan kaçınmamak.
- Derginin amaç ve kapsamına uygun olmaması durumunda gelen çalışmayı reddetmek.

### Hakemlerin Etik Sorumlulukları

- Editörün karar verme sürecine katkıda bulunmak için makaleyi objektif olarak zamanında incelemek ve sadece uzmanlık alanı ile ilgili çalışma değerlendirmeyi kabul etmek.

- Değerlendirmeyi nesnel bir şekilde sadece çalışmanın içeriği ile ilgili olarak yapmak. Dinî, siyasi ve ekonomik çıkarlar gözetmeden çalışmayı değerlendirmek.
- Yayınlanacak makalenin kalitesini yükseltmeye yardımcı olacak yönlendirmelerde bulunmak ve çalışmayı titizlikle incelemek. Yorumlarını yapıcı ve nazik bir dille yazara iletmek.
- Editör ve yazar tarafından sağlanan bilgilerin gizliliğini korumak, gizlilik ilkesi gereği incelediği çalışmayı değerlendirme sürecinden sonra yok etmek, kör hakemliğe aykırı bir durum varsa editöre bildirmek ve çalışmayı değerlendirmemek.
- Olası çıkar çatışmalarının (mali, kurumsal, işbirlikçi ya da yazarlar arasındaki diğer ilişkiler) farkında olmak ve gerekirse bu yazı için yardımlarını geri çekmek konusunda editörü uyarmak.

*Bilimsel araştırma ve yayın etiğine aykırı olduğu düşünülen eylemlerden bazıları:*

- İntihal: Başkalarının özgün fikirlerini, metotlarını, verilerini veya eserlerini bilimsel kurallara uygun biçimde atf yapmadan kısmen veya tamamen kendi eseri gibi göstermek.
- Sahtecilik: Bilimsel araştırmalarda gerçekte var olmayan veya tahrif edilmiş verileri kullanmak.
- Çarpıtma: Araştırma kayıtları veya elde edilen verileri tahrif etmek, araştırmada kullanılmayan cihaz veya materyalleri kullanılmış gibi göstermek, destek alınan kişi ve kuruluşların çıkarları doğrultusunda araştırma sonuçlarını tahrif etmek veya şekillendirmek.
- Tekrar yayım: Mükerrer yayınlarını akademik atama ve yükselmelerde ayrı yayınlar olarak sunmak.
- Dilimleme: Bir araştırmanın sonuçlarını, araştırmanın bütünlüğünü bozacak şekilde ve uygun olmayan biçimde parçalara ayırıp birden fazla sayıda yayımlayarak bu yayınları akademik atama ve yükselmelerde ayrı yayınlar olarak sunmak.
- Haksız yazarlık: Aktif katkısı olmayan kişileri yazarlar arasına dâhil etmek veya olan kişileri dâhil etmemek, yazar sıralamasını gereksiz ve uygun olmayan bir biçimde değiştirmek, aktif katkısı olanların isimlerini sonraki baskılarda eserden çıkartmak, aktif katkısı olmadığı halde nüfuzunu kullanarak ismini yazarlar arasına dâhil ettirmek.
- Destek alınarak yürütülen araştırmalar sonucu yapılan yayınlarda destek veren kişi, kurum veya kuruluşlar ile bunların katkılarını belirtmemek.
- Henüz sunulmamış veya savunularak kabul edilmemiş tez veya çalışmalarını, sahibinin izni olmadan kaynak olarak kullanmak.
- İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda etik kurallara uymamak, yayınlarda hasta haklarına saygı göstermemek, hayvan sağlığına ve ekolojik dengeye zarar vermek, gerekli izinleri almamak.
- Bilimsel araştırma için sağlanan veya ayrılan kaynakları, mekânları, imkânları ve cihazları amaç dışı kullanmak.
- Akademik atama ve yükseltmelerde bilimsel araştırma ve yayınlara ilişkin yanlış veya yanıltıcı beyanda bulunmak.

## YAZIM KURALLARI

Dergide yayınlanmak üzere editöre gönderilen yazılar A4 sayfasının bir yüzüne 12 punto, çift aralıkla ve kenarlarda 3'er cm boşluk bırakılarak Times Newroman karakterinde yazılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar yazı içerisinde ilk geçtikleri yerde, parantez içinde, açık olarak yazılmalı, özel kısaltmalar yapılmamalıdır. Yazı içindeki 1-10 arası sayısal veriler yazıyla (Her iki tedavi grubunda, ..... ikinci gün .....), 10 ve üstü rakamla belirtilmelidir. Ancak, yanında tanımlayıcı bir takısı olan 1-10 arası sayılar rakamla (.... 1 yıl) cümle başındaki rakamlar da (On beş yaşında bir kız hasta.....) yazıyla yazılmalıdır. Özgün araştırma makaleleri ve derleme yazılarında özel bir kelime sayısı sınırlanması yoktur. Olgu sunumları Öz/Abstract hariç 1000 sözcük ile sınırlanmalı ve en az sayıda şekil, tablo ve kaynak içermelidir. Editöre çeşitli konularda ve dergide yayınla-

nan yazılarla ilgili görüşler yazılabilir ve yazarlarından cevaplandırılması istenebilir. Editöre mektuplar (en fazla 1000 sözcük, tablosuz ve şekilsiz) olmalı ve mektup, tüm yazarlar tarafından imzalanmış olmalıdır. Bunların dergide yayınlanıp yayınlanmaması editörün yetkisindedir. Ayrıca dergide tıp alanındaki bilimsel toplantılar, tarih, konu ve konuşmacıları duyurmak amacı ile yayınlanabilir. Yazılar aşağıda belirtilen sıra izlenerek düzenlenmelidir.

### Başlık Sayfası:

Yazının Türkçe ve İngilizce başlığı, yazarların adları, görevleri (akademik unvanları) ve iletişim bilgileri (e-mail, telefon) ile, hangi kuruluştan gönderildiği, varsa çalışmayı destekleyen kurum yazılmalıdır. Tüm yazarların uluslararası geçerliliği bulunan "ORCID" bilgisine yer verilmelidir. Yazı daha önce herhangi bir toplantıda bildiri olarak sunulmuşsa, yeri ve tarihi belirtilmelidir. Ayrıca bu sayfada yazışma yapılacak yazarın adı, soyadı, adresi, telefon ve faks numaraları, e-posta adresi açıkça yazılmalıdır.

### Öz:

Ayrı bir sayfaya Türkçe ve İngilizce olarak hazırlanmalı, başlıklar dahil her biri 250 sözcüğü aşmamalıdır. Öz, makaleyi yansıtabilecek nitelikte olmalı, önemli sonuçlar verilmeli ve bunların kısaca yorumu yapılmalıdır. Özde açıklanmayan kısaltmalar kullanılmamalı, kaynak gösterilmemelidir. Türkçe ve İngilizce özetler, bölümlü olmalı ve aşağıdaki gibi yapılandırılmalıdır: Amaç/Objective; Gereç ve Yöntem(ler)/Material and Method(s); Bulgular/Results; Sonuç /Conclusion.

### Anahtar Sözcükler:

"Index Medicus: Medical Subject Headings" standartlarına uygun Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler verilmelidir. (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/authors.html>) Tüm yazıların Türkçe ve İngilizce özetlerinin altında, 3-10 adet anahtar sözcük yer almalıdır. Anahtar sözcüklerin belgeye erişimde en önemli öge olduğu gözönünde tutulmalıdır.

### Bölümler:

Özgün araştırma makalelerinde giriş, gereç ve yöntem (çalışma tasarımı, olguların seçimi ve tanımlanması, teknik bilgi, istatistik vs), bulgular, tartışma ve sonuç bölümleri yer almalı, olgu sunumlarında ise giriş, olgu(ların) sunumu ve tartışma bölümleri yer almalıdır. Bu bölümlerden sonra, varsa araştırmaya veya makalenin hazırlanmasına katkıda bulunanlara "teşekkür" yazılabilir. Teşekkürlere yazının sonunda kaynaklardan önce yer verilir. Bu bölümde kişisel, teknik ve gereç yardımı gibi nedenlerle yapılacak teşekkür ifadeleri yer alır.

### Kaynaklar:

Kaynaklar yazının sonunda (Kaynaklar/References) başlığı altında metindeki geçiş sırasına göre numaralandırılıp dizilmelidir. Metin içinde ise parantez içinde yazılmalıdır. Kaynakların listesiyle metin içinde yer alışı sırası arasında bir uyumsuzluk bulunmamalıdır. Asli görünmeden diğer bir kaynak aracılığı ile bilgi edinilen kaynaklar numaralandırılmaz, zorunlu hallerde parantez içinde verilir. Kaynakların doğruluğunda yazar(lar) sorumludur. Tüm kaynaklar metinde belirtilmelidir. Kaynaklar aşağıdaki örneklerdeki gibi gösterilmelidir. Tüm yazarlar belirtilmeli, "ve ark. - et al." ibaresi kullanılmamalıdır. Dergilerin isimleri Index Medicus'a uygun olarak kısaltılmış biçimde verilir. Index'e girmeyen dergi isimlerinde kısaltma yapılmamalıdır.

### Kaynakların Yazımı İçin Örnekler:

#### Dergiler için

Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, Segev DL. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. JAMA 2014; 311:579-86.

#### Kıtaplar için

Chabner BA, Longo DL. Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

#### Kıtaplardan alınan bölümler için

Goadsby PJ. Pathophysiology of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB,

Dalessio DJ, eds. Wolff's headache and other head pain. 7th ed. Oxford: Oxford University Press, 2001:57-72.

#### Toplantı bildirileri için

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002:182-91.

#### Çevrim-içi makaleler için

U.S. Renal Data System.USRDS 2007 annual data report. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, 2007 (<http://www.usrds.org/atlas07.aspx>).

#### Dergi ekleri için

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;24 Suppl 2:1-138.

Index Medicus'ta yer almayan Türkçe kaynaklarda yukardaki örnekler uyulur, ancak dergi isimleri kısaltılmadan yazılır.

#### Tablolar:

Tablolar, kaynaklar sayfasından sonra gelmeli, her bir tablo ayrı bir sayfada olacak şekilde yazılmalıdır. Tablolar, yazı içinde geçiş sırasına göre Romen rakamları ile numaralandırılmalıdır. Tablo başlıkları kısa, öz olmalı ve bu başlık tablonun üstünde yer almalıdır. Tablo açıklamaları ve kısaltmaları ise, tablonun altında yer almalıdır. Metin içinde her tabloya değinilmelidir.

#### Şekiller:

Metinden ayrı sayfaya yerleştirilmelidir. Şekiller ya profesyonel olarak çizilmeli ve fotoğraflanmalı ya da fotoğraf kalitesinde dijital olarak gönderilmelidir. Şekillerin basıma uygun versiyonlarının yanı sıra, JPEG ya da GIF gibi elektronik versiyonlarda yüksek çözünürlükte görüntü oluşturacak biçimlerde elektronik dosyaları gönderilmeli ve yazarlar göndermeden önce bu dosyaların görüntü kalitelerini bilgisayar ekranında kontrol etmelidir. Semboller, oklar ya da harfler fonla kontrast oluşturmalıdır. Mikroskopik resimlerde büyütme oranı ve kullanılan boyama tekniği belirtilmelidir. Eğer insan fotoğrafı kullanılacaksa ya bu kişiler fotoğraftan tanınmamalıdır ya da yazılı izin alınmalıdır. (Etik bölümüne bakınız) Şekil ve resimlerin yazıları altta, (1,2,3,...) arabik rakamlar ile birlikte yazılmalıdır. Şekiller metinde geçiş sıralarına göre numaralandırılmalıdır. Şekillerin metin içindeki yerleri belirtilmelidir. Metin içinde her şekle değinilmelidir. Renkli şekiller Editör gerekli gördüğünde ya da sadece yazar ek masrafı karşılırsa basılabilir.

#### Makalelerin Dergiye Gönderilmesi:

Makaleler, yazının yayınlanmak üzere gönderildiğini ve Akdeniz Tıp Dergisi'nin hangi bölümü (özgün araştırma, olgu sunumu, derleme) için başvurulduğunu belirten bir mektup, yazının elektronik formunu içeren Microsoft Word 2003 ve üzerindeki versiyonları ile yazılmış elektronik dosyası ile tüm yazarların imzaladığı "Telif Hakkı Devri Formu" eklenecek gönderilmelidir. Bu form aynı zamanda (242) 227 44 44 numaraya da fakslanmalıdır. Yazıların alınmasının ardından yazarlara makalenin alın-

dığı, bir makale numarası ile bildirilecektir. Tüm yazışmalarda bu makale numarası kullanılacaktır. Makalelerde aşağıdaki sıra takip edilmelidir ve her bölüm yeni bir sayfa ile başlamalıdır:

- |                   |                       |
|-------------------|-----------------------|
| 1. Başlık sayfası | 4. Teşekkür           |
| 2. Öz             | 5. Kaynaklar          |
| 3. Metin          | 6. Tablo ve Şekiller. |

Tüm sayfalar sırayla numaralandırılmalıdır. Akdeniz Tıp Dergisi, kendisine gönderilen yazıları, hem üç nüsha halinde, yazıcı çıktısı olarak ve hem de CD ve/veya E-posta uzantısı olarak elektronik makale gönderisi şeklinde kabul etmektedir. Elektronik gönderi, hem zaman kazandırıp posta ücretinden kurtarmakta, hem de değerlendirme süreci sırasında makalenin elektronik biçimi gönderildiğinden üstünlük sağlamaktadır. Çevrimiçi gönderim (on-line submission) ile birlikte Akdeniz Tıp Dergisi web sitesi ([www.akdeniztipdergisi.org](http://www.akdeniztipdergisi.org)) nin ilgili kısımlarındaki talimatlarına uyarak da makale gönderilip, hakem süreçleri de bu yolla değerlendirilmektedir. Yazarların makalelerini göndermeden önce bir eksiklik olmadığından emin olmaları için aşağıda bir kontrol listesi bulunmaktadır.

#### Son Kontrol Listesi:

1. Editöre sunum sayfası; a) Makalenin kategorisi b) Başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu bilgisi c) Sponsor veya ticari bir firma ile ilişkisi (varsa belirtiniz) d) İstatistik kontrolünün yapıldığı (araştırma makaleleri için) e) İngilizce yönünden kontrolünün yapıldığı
2. Telif hakları devri formu
3. Daha önce basılmış belge (yazı, resim, tablo) kullanılmış ise izin belgesi
4. İnsan ögesi bulunan çalışmalarda "gereç ve yöntemler" bölümünde HELSİNKİ Deklarasyonu ilkelerine uygunluk, etik kurul onayı ve hastalardan "bilgilendirilmiş olur" alındığının belirtilmesi.
5. Hayvan ögesi kullanılmış ise "gereç ve yöntemler" bölümünde "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" ilkelerine uygunluğunun belirtilmesi.
6. Kapak sayfası a) Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı (tercihen birer satır) b) Yazarlar ve kurumları c) Tüm yazarların yazışma adresi, iş telefonu, GSM numarası, E-posta adresleri (bu bilgiler yalnızca makalenin orijinal nüshasında olmalı, diğer üç kopyada bulunmamalıdır.)
7. Özler: 250 sözcük (Türkçe ve İngilizce)
8. Anahtar sözcükler: 3-10 arası (Türkçe ve İngilizce)
9. Teşekkür
10. Kaynaklar
11. Tablolar – Şekiller

#### Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Erkan ÇOBAN  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Antalya, Türkiye  
Tel: (242) 249 35 78  
E-posta: [ecoban@akdeniz.edu.tr](mailto:ecoban@akdeniz.edu.tr)

## AIMS and SCOPE

The Akdeniz Medical Journal is the scientific publication of Akdeniz University Faculty of Medicine and is a peer-reviewed, interdisciplinary medical journal published every four months (January, May, September) according to ethical principles and rules. The abbreviation of Akdeniz Medical Journal is Akd Med J / Akd Tıp D.

The Akdeniz Medical Journal is indexed by ResearchBib-Academic Research Index, Directory of Research Journals Indexing (DRJI), International Citation Index of Journal Impact Factor & Indexing, Academia Social Science Index (ASOS Index), Academic Keys, Turkish Medical Index of TÜBİTAK-ULAKBİM, TurkMedline, CiteFactor, Araştırmax and EuroPub.

The aim of the journal is to present the studies conducted at the Akdeniz Faculty of Medicine and in Turkey in the fields of health sciences and related areas to the national and international science environment and contribute to their announcement and sharing and therefore to the promotion of Turkey in this context. The Akdeniz Medical Journal is targeting to provide free and easy access to the journal in printed or electronic form for all relevant medical institutions and information centers in Turkey and globally and also to be included in national and international indexes.

In line with these objectives, the articles containing original research (basic, clinical and epidemiologic) are preferred for publication in the Akdeniz Medical Journal. Editor reviews, collected studies, case presentations, letters to the editor, technical notes, articles on medical education, articles on medical history, and biographical articles are also accepted. The submitted work should not have been previously published as hard copy or in electronic format or currently sent to another journal or electronic media to be published. Using articles published in Turkish journals as references is especially preferred.

The Akdeniz Medical Journal that has previously been published as hard copy has now become an electronic journal and the ISSN number that used to be 1300-1779 has therefore now been changed to 2687-2781.

The publishing language of the Journal is Turkish and English. Care should be taken to protect the integrity of the Turkish language in Turkish articles and the current edition of the Spelling Guidelines and Turkish Dictionary of the Turkish Language Institution should be used as the basis. Care should be taken to use "Turkish Science Terminology" as much as possible in the use of medical terms. The authors can use the "Medicine Terminology Guide" of the Turkish Language Institution and other Medical Terminology Dictionaries.

## PUBLICATION POLICY

### Open Access and Article Processing

The Mediterranean Medical Journal provides open access to scientific publications. Access to the published issue and the full text of the articles within is available free of charge. No fee is requested from the author(s) for publication of their articles.

The readers can download the Journal content for free for academic or educational use. The Journal is free for everyone. To ensure this goal, the Journal uses the financial resources of Akdeniz University, and the ongoing voluntary efforts of the editors and referees.

All scientific responsibility for the articles belongs to the authors. The name order of the submitted articles should be a joint decision. The responsible author is considered to accept the author order in the name of all authors by signing the "Author responsibility and Copyright Transfer Form". Anyone who does not meet the criteria for authoring but has contributed to the study can be listed in "Acknowledgements". The authors should declare in writing that the article is an original paper that has not been published before and that they will not attempt to publish it somewhere else during the evaluation process.

The authors are considered to have accepted any changes and corrections made by the editor as long as the scientific content is not changed. The articles sent are not returned whether published or not, and only images and figures that are not published can be returned to the author upon request.

The articles sent should be prepared in accordance with the journal rules and be ready for page layout. The editorial board has the authority not to publish articles that do not comply with the spelling rules, to return the article to the author for correction or to re-edit the article. The editor and language editors have complete authority in making changes and corrections in the writing language and spelling, making sure the references comply with the spelling rules, and other relevant issues. If previously published quoted text, tables, images, etc. are present in the article, the responsible author of the article should obtain the written permission of the related copyright owner and authors and also state it in the article.

### The Publication Process and the Article Evaluation Period

The articles sent to the Akdeniz Medical Journal first undergo an objective review by the Editorial Board. The editors have the right to reject the articles directly or to send them back for re-editing. If there is no reason to reject the article in this stage, it is sent to two separate reviewers familiar with the article subject. Referees invited for article evaluation are asked to accept the invitation within a maximum of 7 days. An article that receives two positive referee reports from the field assessment is entitled to be published. An article that receives a positive and a negative referee's report is sent to a third referee, and whether the article is published or not is determined in accordance with the third referee's report and/or the editorial decision. The evaluation period of the referees accepting the invitation is a maximum of 30 days. If the referees do not agree to the evaluation or do not submit the evaluation report at the end of the period, the article is sent to a new referee for evaluation. After evaluating the article, the referees send the evaluation form with their comments and suggestions to the editor. The editor then submits the editor comments and suggestions to the authors and asks them to upload the revised article back to the system. The authors' revision period is a maximum of 60 days. If the referees have asked to see the article again after the revision, the article is sent back to the referees for evaluation. This process continues until the referees provide their opinion as regards the acceptance or rejection of the article. The opinions of the referees are evaluated by the editors within 15 days at the latest. The final decision is declared to the author(s) as a result of this review.

The final decision for publication belongs to the editors. Once the page layout is prepared and corrections are made, the responsible authors will be asked for a final check and "publishing approval" to be provided in writing. Articles accepted for publication are published in the early online articles section in order of the date of acceptance. The presence of an article in early view does not indicate that it will be included in the next issue. During this early view period, the authors are required to review their articles and report their recommendations for revision according to the Journal writing rules and layout to the editorial board. The time to publication of the articles accepted for publication is 12-18 months. However, depending on factors such as the timeliness of the article, its originality, and the number of articles waiting for publication, this period may be shorter or longer. No changes can be made to the articles once the Journal is published.

The articles are sent to the reviewers after the authors' names are removed from the text, in accordance with the peer-review system. Information on which reviewers the article has been sent to is not provided to the authors. Reviewers and Editorial Board members cannot discuss the articles in public. The comments of the reviewers on an article can be sent by the editor to other reviewers reviewing the same article, for clarification. Another reviewer can be assigned to replace a reviewer who cannot evaluate the sent article within the specified period.



## ETHICAL PRINCIPLES

The Akdeniz Medical Journal requires the authors to comply with research and publication ethics. Compliance with national and international ethical guidelines and receiving permission from the related ethics committees are essential for studies performed on humans and animals. The “Ethics Committee Approval” should be sent to the [www.akdeniztipdergisi.org](http://www.akdeniztipdergisi.org) address online. Compliance of articles with ethics rules is the responsibility of the authors.

**Researches on humans:** The journal accepts the principle of compliance with the principles stated in the WMA “Helsinki Declaration”, “Good Clinical Practice Guide” and “Good Laboratory Practice Guide” and the related regulations of the Republic of Turkey Ministry of Health for all studies where a “Human” factor is included. Obtaining permission from the “Clinical Studies Ethics Committee” and sending the relevant document to the journal is obligatory for studies conducted on humans. The authors should state that they obtained a signed “Informed consent” document from the relevant ethics committee and the study subjects in the Material and Method section of the article.

An “Informed consent” document should be obtained from the patients or if necessary from their legal representatives for case presentations without considering whether the identity of the patient is revealed and this process should be stated in the text under the case presentation part of the article. The “Informed consent” document obtained from the patient or the legal representative should be sent to the journal.

**Animal research:** Permission should be obtained from the “Experimental Animals Ethics Committee” for research conducted on animals and a copy of the relevant document should be sent to the journal. The Material and Method section of all animal research studies should state that all animals were treated humanely and in accordance with the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) and that consent was obtained from the Experimental Animals Ethics Committee. The measures taken to prevent pain and distress of the animals should be clearly stated in such studies. The article will not be published if a copy of the Ethics Committee consent is not sent to the journal.

**Permissions:** The Mediterranean Journal of Medicine allows articles to be shared according to the Creative Commons Attribution-Noncommercial-ShareAlike 4.0 (CC BY) International license. Accordingly, the authors and readers may copy, reproduce and adapt the works if they comply with the terms of appropriate attribution, not using the material for commercial purposes, and sharing what they have adapted with the same license. No royalties are paid for articles published in the Journal.



Creative Commons Attribution-Noncommercial-ShareAlike 4.0

**Conflicts of interest:** The authors should report any conflicts of interest related to the article. If any direct or indirect commercial connections (such as employment, direct payments, owning shares, company consultancy, patent licensing arrangements, or a service fee) or an institution providing financial support for the study is present, the authors should state that they do not have any commercial relationship with the commercial product or drug used, the company, etc. or explain the relationship if any in the cover letter and also under the title of “Conflict of interest” before the references section of the article. <http://icmje.org/conflicts-of-interest/>

**Authoring contribution:** The contributions of the authors (constitution of an opinion, study design, experimental practices, statistics, writing of the article, etc.) in articles with multiple authors should be explained and submitted to the editor with a signed form (within the scope of the copyright transfer form). Authoring contribution information should be reported in the article before the references.

**Financial Support:** Financial support, donations and all other activities (statistical analysis, English/Turkish evaluation) and/or technical help

should be clearly stated if present before the references part of the article. The authors should also declare the roles of the sponsors of the study, if any, in the following areas: (1) Design of the study; (2) Data collection, analysis and the interpretation of the results; (3) Writing of the report; (4) Deciding to send the article for publication.

**Plagiarism:** All articles sent to the Journal go through the iThenticate or Turnitin software and a similarity report is obtained before being accepted to the evaluation process. Articles with a similarity rate of more than 20% are considered to represent plagiarism and are rejected.

The editorial board of the Mediterranean Medical Journal can act in accordance with COPE's rules in case of allegations and suspicions of theft, citation manipulation, and data forgery related to the studies submitted to the Journal.

## ETHICAL RESPONSIBILITIES

The aim is to have all stakeholders (authors, editors and reviewers) who put forward a scientific study to contribute to the appropriate advancement of science. Compliance with the scientific ethical principles is important in scientific studies prepared in accordance with this goal.

These principles have been adopted by us and their adoption has also been proposed by various stakeholders, some of which are presented below.

The editorial and publication processes of the Journal have been developed according to the directives of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) and the National Information Standards Organization (NISO). The Journal has adopted the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing ([doaj.org/bestpractice](http://doaj.org/bestpractice)).

### Ethical Responsibilities of the Authors

- To ensure the accuracy of data related to the study, to keep regular records of the research, and to be able to provide access to this data upon a possible request.
- Make sure that the article submitted is not published or accepted elsewhere.
- If the content presented matches any other content published or submitted elsewhere, to acknowledge this match and provide a reference. If necessary, to provide to the editor a copy of any other study that may have similar content related to the work. To obtain permission to reproduce or use any content from other sources, and to provide references.
- For all studies involving human or animal subjects, to ensure compliance with national and international laws and guidelines (for example, the WMA Declaration of Helsinki, NIH Policy on the Use of Laboratory Animals, the EU Directive on the Use of Animals) and indicate that the necessary approvals have been obtained, and to respect the subject's privacy. To specify the relevant ethics committee approvals and research details in the “Materials and Methods” section of the study.
- In case of any conflict of interest, or when an ethical violation related to the article is detected, to share this with the editor and publisher and to publish a statement of error; addendum, or notice of compensation, or to withdraw the work if deemed necessary.

### Ethical Duties and Responsibilities of the Editors

- To act in a balanced, objective, and fair manner when performing the duties without discrimination regarding the gender, religious or political beliefs, or the ethnic or geographical origin of the authors.
- To evaluate the work submitted to the Journal according to its content and not act favorably towards any author.
- To take the necessary measures to prevent possible conflicts of interest and evaluate any existing relevant declarations.

- To treat sponsored work or any work on special subjects in the same way as other work.
- To apply the necessary procedures while adhering to the policies and rules of the Journal in case of a complaint related to ethical violation. To provide the authors an opportunity to respond to a received complaint, and not to refrain from enforcing the necessary sanctions no matter who owns the work.
- To refuse received work if it does not meet the purpose and scope of the Journal.

#### Ethical Responsibilities of the Referees

- To objectively review the article in a timely manner to contribute to the editor's decision-making process and to agree to evaluate only the work related to the field of specialization.
- To make the assessment objectively and only in relation to the content of the study. To evaluate the work without regard to religious, political and economic interests.
- To make recommendations that will help improve the quality of the article to be published and to carefully evaluate the work. To communicate any comments to the author with a constructive and polite style.
- To protect the confidentiality of the information provided by the editor and the author, to destroy in accordance with the privacy principle after the evaluation process the work that has been evaluated, to notify the editor and not evaluate the work if there is anything preventing blind arbitration.
- To be aware of possible conflicts of interest (financial, corporate, collaborative, or other relationships between the authors) and warn the editor to withdraw assistance for this article if necessary.

#### Some actions considered to violate scientific research and publication ethical principles:

- Plagiarism: Claiming the original ideas, methods, data or work of others as one's own work in part or in whole without providing a reference to them in accordance with scientific rules.
- Forgery: Using data that does not actually exist or is falsified in Scientific Research.
- Distortion: Falsifying research records or the data obtained, making it appear as though devices or materials not used in the research were actually used, falsifying or reshaping research results in the interests of the persons and organizations providing support.
- Republication: Presenting duplicate work as separate publications for academic appointments and promotions.
- Slicing: To present the results of a study as separate publications by improperly dividing them into multiple pieces in a way that violates the integrity of the research and creates several derivatives for academic appointments and promotions.
- Unfair authorship: Including those without an active contribution in the authors list or omitting those with an active contribution, changing the author order in an improper manner and without rationale, removing the names of those with an active contribution in the later revisions, forcing the inclusion of one's name through influence although there is no active contribution.
- Not specifying the person, institution or organizations providing their support and contributions in publications created as a result of research conducted with support.
- To use dissertations or works that have not yet been submitted or defended in front of a jury as sources without the permission of the owner.
- Not complying with ethical rules during research on humans and animals, not respecting the rights of patients in publications, harming animal health and the ecological balance, not obtaining the necessary permissions.
- To use for unrelated purposes the resources, space, facilities and devices provided or allocated for scientific research.

- To make false or misleading statements regarding scientific research and publications for academic appointments and promotions.

## MANUSCRIPT STYLE RULES

The articles submitted for publication in the journal should be written double-spaced with 12-point Times New Roman font, leaving a 3-cm margin at the edges, and printed on single sides of A4 pages. Abbreviations should be written clearly, followed by an explanation in parentheses when they are first mentioned. Unconventional abbreviations should not be used. Numerical data between 1 and 10 in the article should be written as text (... after five days .....) while 10 and higher numbers should be written as numbers. However, numbers between 1 and 10 with a descriptive should be written as numbers (e.g., 1 year) while numbers at the beginning of sentences (Fifteen years ago ..... ) should be written as text. There is no special limit to the number of words in original research and review articles. Case presentations should be limited to 1000 words not including the Abstract and should contain a minimum number of figures, tables and references. Views on various topics or the articles published in the journal can be written and a reply can be requested from the authors. Letters to the editor should contain a maximum of 1000 words with no tables or figures and should be signed by all the authors. The editor makes the decision on whether they are published in the journal. The date, subject and speakers of medical scientific meetings can be announced in the journal. Articles should be arranged in the order listed below.

#### Title Page:

The Turkish and English title of the article, the authors' names, functions (academic titles) and contact information (e-mail, telephone) and also the sending institution and supporting institution, if any, should be specified. The "ORCID" information with international validity should be provided for all authors. The location and date should be declared if the text has previously been presented at a meeting. The name, surname, address, telephone and fax numbers and e-mail address of the corresponding author must also be clearly stated on this page.

#### Abstract:

The abstracts should be prepared in Turkish and English on a separate page and each should not exceed 250 words including the titles for each language. The abstract should be designed to reflect the article and briefly provide significant results and a short analysis. All abbreviations should be explained and references must not be used in the abstract. Turkish and English abstracts should be in sections structured as follows: Amaç/Objective;Yöntem(ler)/Method(s); Bulgular/Results; Sonuç(lar)/Conclusion(s).

#### Key Words:

Turkish and English key words should be provided in accordance with the "Index Medicus: Medical Subject Headings" standards. (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/authors.html>) 3 to 10 key words should be included under the Turkish and English abstracts of all articles. It should be kept in mind that key words are the most important element in finding a document.

#### Sections:

Introduction, material and method (design of the study, selection and identification of the cases, technical information, statistics, etc.), results, discussion and conclusion sections should be present in original research articles and introduction, case presentation and discussion sections should be present in case reports. Following these sections, "acknowledgements" can be added for those contributing to the preparation of the study or the article. Acknowledgements should be placed at the end of the article before the references. Statements of gratitude for personal, technical and equipment help are included in this section.

#### References:

The references should be numbered and listed under the title References at the end of the article according to their order in the text. They should be written in parentheses inside the text. No inconsistency should be

present between the list of references and their order in the text. References that are used through another reference without the original are not numbered and given in parentheses if necessary. The author(s) are responsible for the accuracy of the references. All references should be stated in the text. References should be given as in the following examples. All authors should be stated and “et al.” should not be used. The names of the journals should be in abbreviated form in accordance with Index Medicus. Abbreviation should not be used for journal names not included in Index Medicus.

#### Examples for Writing of References:

##### For Journals

Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, Segev DL. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA* 2014; 311:579-86.

##### For Books

Chabner ba, Longo DL: *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

##### For chapters taken from books

Goadsby PJ. Pathophysiology of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. *Wolff's headache and other head pain*. 7th ed. Oxford, England: Oxford University Press, 2001:57-72.

##### For conference papers

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming*; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

##### For online articles

U.S. Renal Data System. *USRDS 2007 annual data report*. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, 2007 (<http://www.usrds.org/atlas07.aspx>).

##### For journal annexes

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. *KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury*. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.

The above-mentioned examples are used for Turkish references not included in the Index Medicus, but the journal names are written without abbreviation.

#### Tables:

Tables should come after references and each table should be on a separate page. Tables should be numbered with Roman numerals according to their order in the text. Table titles should be short and simple and the title should be placed at the top of the table. Table details and abbreviations should be included at the bottom of the table. Each table must be referred to in the text.

#### Figures:

Should be placed on a page separate from the text. The figures should either be drawn or photographed professionally or sent digitally in photo quality. In addition to the versions of the figures suitable for printing, the electronic files should be sent as a high-resolution electronic image such as JPEG or GIF and the authors should check the image quality of these files on the computer screen before sending. Symbols, arrows, and letters should contrast with the background. The magnification and staining techniques used in microscopy images must be specified. If a human image is used, either the person should not be recognized in the picture or written permission should be obtained. (See ethics section) The figure and image legends should be placed at the bottom together with Arabic numerals (1,2,3,...). The figures should be numbered according to their order in the text. The location of the figures should be specified in the text. Each figure should be referred to in the text. Colored figures can

be printed if deemed necessary by the Editor or if the author meets the additional cost.

#### Sending Articles to the Journal:

The articles should be sent as an electronic file written in Microsoft Word 2003 and above versions together with the “Copyright Transfer Form” and a cover letter stating that the article is sent for publication and specifying the relevant Akdeniz Medical Journal section (original research, case presentation, collected studies). This form should also be faxed to +90-(242) 227 4444. The author will be notified of the receipt of the article with an article number. This article number will be used in all correspondence. The following order should be used in the articles and each part should start with a new page:

- |               |                        |
|---------------|------------------------|
| 1. Title page | 4. Acknowledgements    |
| 2. Abstract   | 5. References          |
| 3. Text       | 6. Tables and Figures. |

All pages should be numbered consecutively. The Akdeniz Medical Journal accepts articles sent as three printed copies or in the form of an electronic article on a CD and/or as an e-mail attachment. Electronic mail saves time and postal fees and the electronic form of the article provides advantages during the evaluation process. The articles should be sent online according to the instructions in the related parts of the Akdeniz Medical Journal website ([www.akdeniztipdergisi.org](http://www.akdeniztipdergisi.org)) and the peer-review procedure will proceed as specified. A checklist is provided below for authors to make sure that there everything is complete before sending their articles.

#### Final Checklist:

- Cover letter to editor; a) Category of the article, b) Statement specifying that the article has not been sent to another journal, c) Any relationship with a sponsor or commercial company (specify if present), d) A statement specifying that a statistical check was performed (for research articles), e) That the text of the article was checked for any language-related errors
- Copyright transfer form
- Permission statement if any previously published document (text, figure, table) is used
- If a human factor is used, the “material and methods” section should include statements on compliance with the HELSINKI Declaration principles and should mention that ethics committee approval and “informed consent” from the patients have been obtained.
- If an animal factor is used, compliance with the “*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*” principles should be stated in the “material and methods” section.
- Cover page including a) Turkish and English title of the article (preferably a single line) b) The authors and their institutions c) Correspondence address of all authors, work phone number, mobile phone number, E-mail addresses (this information should only be in the original copy of the article and not in the other three copies.)
- Abstracts: 250 words (Turkish and English)
- Key words: 3 to 10 in number (Turkish and English)
- Acknowledgements
- References
- Tables – Figures

#### Correspondence Address:

Prof. Dr. Erkan Çoban  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Antalya, Turkey  
Phone: (242) 2493578  
E-mail: [ecoban@akdeniz.edu.tr](mailto:ecoban@akdeniz.edu.tr)

## Özgün Araştırma / Original Article

- 331** Bir İlçedeki 15 Yaş ve Üzeri Kişilerde Sağlık Davranışları ve İlişkili Etmenler  
Health behaviors and related factors among people aged 15 years and older in a district  
Volkan MEDENİ, F. Nur BARAN AKSAKAL, İrem MEDENİ
- 341** Patolojik Miyopi Olgularında Arka Segment ve Optik Koherens Tomografi Bulguları  
Posterior Segment and Optical Coherence Tomography Findings in Cases with Pathological Myopia  
Mahmut KAYA, Mehmet ÇITIRIK, Çağrı İLHAN
- 346** Bilateral Reinke Ödemi Cerrahisi Sonrası Ses Kalitesinin Akustik Analiz ile Değerlendirilmesi  
Evaluation of Sound Quality by Acoustic Analysis After Bilateral Reinke's Edema Surgery  
Nevreste Didem SONBAY YILMAZ, Cansu AFYONCU, Ensari NURAY, Muhammet YILDIZ, Özer Erdem GÜR
- 350** The efficiency of dental volumetric tomography-derived radiomorphometric indices for diagnosing osteoporosis  
Osteoporoz Teşhisinde Dental Volümetrik Tomografiden Üretilen Radyomorfometrik İndekslerin Etkinliği  
Burcu EVLİCE, Ufuk TATLI, Tunay SARPEL, Haluk ÖZTUNÇ
- 355** Perkütan Nefrolitotomide Renal Dilatasyon Yöntemlerinin Sonuç ve Komplikasyonlar Üzerine Etkisi  
Efficacy of Renal Dilatation Methods on Results and Complications in Percutaneous Nephrolithotomy  
Arif KOL, Erhan ATEŞ, Tümay İPEKÇİ
- 362** Retrospective Analysis of Patients Who Underwent Larynx Biopsy: Three-year Results In The Post-Anesthesia Care Unit  
Larinks Biyopsisi Yapılan Hastaların Retrospektif Analizi: Anestezi Sonrası Bakım Ünitesinde Üç Yıllık Sonuçlar  
Ulku INCE, Hanife KARAKAYA KABUKCU, Zeki ERTUG
- 366** Derin Anterior Lameller Keratoplasti Sonuçlarımız  
Outcomes of Our Patients Who Underwent Deep Anterior Lamellar Keratoplasty  
Ashi ÇETİNKAYA YAPRAK, Mustafa ÜNAL
- 372** Genç Kadınlarda İnvaziv Meme Kanseri Histopatolojik Özellikleri ve Hormon Reseptörleri  
Invasive Breast Cancer Histopathological Properties and Hormone Receptors in Young Women  
Pınar CELEPLİ, Salih CELEPLİ, İrem BİGAT, Sema HÜCÜMENOĞLU
- 377** Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastaların Bitkisel Destek Kullanım Durumları  
Herbal Supplement Use among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus  
Ezgi BELLİKÇİ-KOYU, Banu ŞARER YÜREKLİ, Nilüfer ÖZDEMİR, Zehra BÜYÜKTUNCER
- 385** The Effect of The Body Composition to Prognosis in Young Breast Cancer Patients  
Genç Meme Kanseri Hastalarda Vücut Kompozisyonunun Prognostik Etkileri  
İsmail BEYPINAR, Furkan KAYA, Hacer DEMİR
- 392** Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Öğrencilerinin Sigaraya Yönelik Bilgi, Tutum ve Davranışları  
Knowledge, Behavior and Manner of Conduct for Cigarette in Students of Akdeniz University Faculty of Dentistry  
Ayşe TAŞ, Selmi YILMAZ
- 400** Relationship Between Inflammation Parameters Which Are Obtained From Blood Count And Knee Osteophytes  
Kan Sayımından Elde Edilen İnflamasyon Parametreleri ve Diz Osteofitleri Arasındaki İlişki  
Nese Merve KARATAS, Goktug KARATAS, İpek TURK
- 407** The Relationship of Myogenic Temporomandibular Disorders with Depression and Health-Related Quality of Life In Non-Dialysis Chronic Kidney Disease  
Diyalize Girmeyen Kronik Böbrek Hastalarında Miyojenik Temporomandibular Hastalıkların Depresyon ve Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi ile İlişkisi  
Fatih YILMAZ, Sevcihan GUNEN YILMAZ, Hasan SOZEL
- 415** GnRH agonist protokol IVF sikluslarında GnRH antagonist protokol kadar etkin midir?  
Is GnRH agonist protocol as effective as GnRH antagonist protocol in IVF cycles?  
Seda ŞAHİN AKER, Ruşen AYTAÇ

- 424** Analysis of Sociodemographic Characteristics of Early and Advanced Stage Chronic Kidney Disease Patients  
Erken ve İleri Evre Kronik Böbrek Hastalarının Sosyodemografik Özelliklerinin Analizi  
Ustun YILMAZ, Selin KIR , Ayca INCI , Nilgun AKSOY, Gulay DEMIRTAS, Semih GUL, Ummuhan MADEN
- 430** Suça Sürüklenen Çocuklarda Akıllı Telefon Bağımlılığı, Siber Zorbalık ve Siber Mağduriyetin Değerlendirilmesi  
Evaluation of Smartphone Addiction, Cyberbullying and Cyber Victimization in Children Dragged to Crime  
Özge Gizli ÇOBAN, Arif ÖNDER

### Derleme / Review

- 436** Kardiyovasküler Hastalıklarda Bağırsak Mikrobiyota Metaboliti Trimetilamin N-oksit (TMAO) : Önlenme ve Tedavi İçin Yeni Bir Molekül mü?  
Gut Microbiota Metabolite Trimethylamine N-oxide (TMAO) in Cardiovascular Diseases: A New Molecule for Prevention and Treatment?  
Reyhan NERGİZ ÜNAL, Buket GÖNEN
- 448** Mikroglial Toll-benzeri Reseptörlerin Alzheimer ve Parkinson Hastalıklarındaki Rolü  
The Role of Microglial Toll-like Receptors in Alzheimer's and Parkinson's Disease  
Dilara NEMUTLU SAMUR, Gül ÖZBEY
- 457** Lazer Taramalı Konfokal Mikroskopun Prensipleri ve Tıpta Kullanım Alanları  
Principles of Laser Scanning Confocal Microscope and Applications in Medicine  
Zeynep Betül SARI
- 463** Çocukluk Çağı Hipertansiyonuna Güncel Bir Bakış  
A Current View of Childhood Hypertension  
Selma FIRAT

### Olgu Sunumu / Case Report

- 474** Nadir Bir Olgu; Akut Retansiyona Bağlı Spontan Mesane Perforasyonu  
A Rare Case; Spontaneous Bladder Rupture due to Acute Retention  
Alkım Tolga VAROL, Orkun BATMAZ, Ahmet Ender CAYLAN, Murat UÇAR, Ahmet DANIŞMAN
- 479** Guillain Barré Syndrome in a Multiple Myeloma Patient After the Autologous Transplantation: A Case Report  
Otolog Transplantasyon Sonrası Multipl Miyelom Hastasında Guillain Barré Sendromu: Olgu Sunumu  
Ahmet SEYHANLI, İsmail SELIMOĞLU, İnci ALACACIOĞLU, Fatih DEMIRKAN, Guner Hayri OZSAN
- 483** Valproik Asit Kullanımına Bağlı Trombositopeni ve Fulminan Karaciğer Yetersizliği: Olgu Sunumu  
Thrombocytopenia And Fulminant Hepatic Failure Due To Valproic Acid Use: A Case Report  
Fatih YILMAZ, Feyza BORA, Esin AVŞAR

# Bir İlçedeki 15 Yaş ve Üzeri Kişilerde Sağlık Davranışları ve İlişkili Etmenler

## Health behaviors and related factors among people aged 15 years and older in a district

Volkan MEDENİ<sup>1</sup>, F. Nur BARAN AKSAKAL<sup>1</sup>, İrem MEDENİ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi  
Correspondence Address

### Volkan MEDENİ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Halk Sağlığı Anabilim Dalı,  
Ankara, Türkiye

volkanmedeni@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : Haz 24, 2020  
Kabul tarihi / Accepted : Kas 26, 2020  
Elektronik yayın tarihi : Eyl 01, 2021  
Online published

Bu makalede yapılacak atf:

Cite this article as:

Medeni V., Baran Aksakal F. N.  
Medeni İ.

Bir İlçedeki 15 Yaş ve Üzeri  
Kişilerde Sağlık Davranışları  
ve İlişkili Etmenler

Akd Tıp D 2021; 7(3):331-340

Volkan MEDENİ

ORCID ID: 0000-0002-2544-5781

F. Nur BARAN AKSAKAL

ORCID ID: 0000-0002-8624-3307

İrem MEDENİ

ORCID ID: 0000-0002-3654-9754

### Giriş / Amaç:

Sağlıklı olma durumunu etkileyen etmenler arasında kişilerin bilgi, tutum ve davranışları yer almaktadır. Sağlık davranışları sağlıklı yaşam tarzını sergileyerek hastalık risk faktörlerinden korunmada rol oynamaktadır. Çalışmamızda bir ilçedeki onbeş yaş ve üzeri kişilerdeki bazı sağlık davranışlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntemler:

Kesitsel tipteki araştırma, Aksaray ili Ağaçören ilçesinde yapılmıştır. Araştırmadaki tanımlayıcı özelliklerin dışındaki değişkenler arasında sigara içme, alkol alma, sağlıksız beslenme ve yeterli fiziksel aktivite durumu yer almaktadır. Çalışmamız 418 kişiyle gerçekleştirilmiştir. Araştırmada veri kaynağı olarak 26 sorudan oluşan bir anket formu kullanılmıştır. Araştırma verisi, istatistik paket programıyla analiz edilmiştir.

### Bulgular:

Tüm katılımcıların %30,9'u sigara içtiğini, %10,5'u alkol kullandığını söylemiştir. Araştırmaya katılanların %53,6'sı fiziksel aktivite düzeylerine göre inaktiftir. %16,5'i hiç sağlıklı beslenmediğini düşünmektedir. Katılımcıların %54,1'i son bir yılda daha sağlıklı olmak için herhangi bir şey yapmadığını ifade etmiştir. Kronik hastalık durumuna göre sigara içme, fiziksel aktivite ve yeterli ve dengeli beslenme durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

### Sonuç:

Kronik hastalıkların başlıca risk faktörlerine toplumda sık oranda rastlanmıştır. Bireylere sağlıklarını geliştirmeleri için ihtiyaç duydukları bilgi ve becerinin kazandırılması önemlidir. Risk faktörleriyle mücadelede tüm sağlık çalışanlarına görev düşmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Sağlık Davranışı, Fiziksel Aktivite, Sağlıklı Beslenme, Sigara İçme

### Objective

Factors affecting to the state of being healthy include beliefs, attitudes and behaviors of people. Health behaviors play a role in preventing diseases underlying risk factors by exhibiting a healthy lifestyle. In our study, it was aimed to determine some health behaviors of people aged 15 years and older in a district.

### Methods

This cross-sectional study was carried out in the district of Ağaçören, Aksaray.

Variables of the research include descriptive characteristics, smoking, drinking alcohol, unhealthy diet, and inadequate physical activity. Our study was realized with 418 people. In the study, a survey form consisting of 26 questions was used source. Research data were analyzed with a statistical package program.

## Results

30.9% of all respondents said they smoked and 10.5% said they used alcohol. 53.6% of the participants are inactive according to their physical activity levels. 16.5% think that they are not eating healthy at all. 54.1% of the respondents stated that they haven't done anything to be healthier in the past year. A statistically significant difference was found in smoking, physical activity, adequate and balanced nutrition according to the chronic disease status ( $p < 0.05$ ).

## Conclusion

The main risk factors of chronic diseases are frequently encountered in society. Individuals should have the knowledge and skills they need to improve their health. All health professionals have a duty to struggle with risk factors.

**Key Words:** Health Behavior, Physical Activity, Healthy Eating, Smoking

## GİRİŞ

Sağlık davranışı, bireyin sağlıklı olmak için inandığı ve uyguladığı eylemlerdir. Sağlığın korunması ve geliştirilmesiyle ilgilidir. Kişilerin davranışlarının sağlıklı olma durumu üzerinde önemli bir etkisi bulunmaktadır. Genel olarak daha sağlıklı olmak için gerçekleştirilen bilgi, uygulama ve yaklaşımların tümü olarak tanımlanan sağlık davranışı, davranış olumlu olduğunda sağlığın gelişmesine, olumsuz olduğunda ise hastalığa neden olan etkenlerden biri olmaktadır (1, 2).

Hastalık yükünün sebepleri olarak belirlenen risk faktörlerinin çoğu, bireylerin yaşam tarzıyla yakından ilişkilidir. Sağlıklı insan sayısının artırılması için olumsuz sağlık şartlarının ortadan kaldırılarak sağlıklı yaşam biçiminin sağlanması gereklidir (3). Sağlık davranışları, sağlığın korunması ve geliştirilmesi yoluyla, sağlıklı bir yaşam tarzını sergilemede aktif rol oynamaktadır.

Küresel sağlığı tehdit eden önlenemez sağlık risklerinden on tanesi, tüm dünyada meydana gelen ölümlerin üçte birinden sorumludur. Bu sağlık risklerinin arasında tütün tüketimi, fiziksel hareketsizlik, alkol kullanımı ve yetersiz beslenme de yer almaktadır (4). Önleme, sağlık davranışlarında değişiklik sağlanmasıyla gerçekleştirilebilir.

Tütün tüketiminin en sık görülen şekli sigara içmektir. Sigara, tüm dünyada her on erişkinden birinin ölüm nedenidir. Akciğer kanserlerinin %90'ı sigaraya bağlı ortaya çıkmaktadır (5). Dünya genelinde 15 yaş üstü nüfusun %38,3'ünün alkol kullandığı bildirilmektedir. Alkol kötüye kullanımı 15-59 yaş arası erkeklerin mortalite risk faktörleri arasında ilk sıradadır (6). 2015 yılında dünya çapında 650 milyon kişi kötü ve yetersiz beslenmeyle karşı karşıyadır (7). Beslenme

durumu sosyoekonomik düzeye ve yerleşim yerine göre farklılık arz etmektedir (8). Yetersiz fiziksel aktivite küresel düzeyde sebep olduğu yıllık 3,2 milyon ölümlle birlikte dördüncü sıradaki mortalite risk faktörüdür (9).

Başlıca risk faktörlerini içeren sağlık davranışlarını inceleyen çalışmalar, bulaşıcı olmayan hastalıklarla ilgili programların geliştirilmesine katkıda bulunmak ve ilişkili risk etmenlerinin azaltılmasını sağlamak için temel bilgiler elde edilmesini sağlayabilir. Belli aralıklarla yapılacak kesitsel araştırmalarla, rutin verinin teyit edilmesi ve eksik olanların tamamlanması önemlidir. Halk sağlığı sorunlarının boyutu ve hizmette önceliklerin belirlenmesi amacıyla kullanılan kesitsel araştırmalar sayesinde, halkın bilinç ve farkındalığının yükseltilmesiyle, risk faktörleriyle etkin mücadele ve sağlığa yönelik tehditlerin azaltılması mümkün olacaktır.

Gerçekleştirdiğimiz bu kesitsel çalışmada, bir ilçe merkezindeki onbeş yaş üzerindeki kişilerin sigara içme, alkol kullanma, fiziksel aktivitede bulunma, yeterli ve dengeli beslenme, televizyon izleme ve uyku alışkanlıkları gibi sağlık davranışlarıyla ilgili özelliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel tipteki araştırma, 2016 yılında Aksaray ili Ağaören ilçesinde yapılmıştır. İlçe, İç Anadolu Bölgesi'nde, Orta Kızılırmak Bölümü'nün güneyinde yer almaktadır. İlçenin kuzeyi Sarıyahşi, doğusu Ortaköy, güneyi Aksaray Merkez, batısı ise Şereflikoçhisar ilçeleri ile çevrilidir. Ağaören ilçesinin toplam nüfusu 7972'dir. İlçe merkezi ve 28 köyden teşekkül etmektedir. İlçe merkezine bağlı beş mahalle bulunmaktadır. İklimi karasal olup, kışları sert geçmektedir. Yıllık yağış miktarı, Türkiye ortalamasının altındadır. Genel olarak tarım arazileri düz olmayıp, hafif ve orta derecede eğimlidir. Topraklarının büyük bir kısmında hububat ekimi yapılmakta olup, verim ve gelir düşük olmaktadır. İlçe merkezinde 2952 kişi yaşamaktadır. Bunların yaklaşık üçte ikisini 15-64 yaş grubu oluşturmaktadır. Erkek/kadın oranı 1,03'tür. Esnaf ve Sanatkarlar Odası'na kayıtlı 200 civarında esnaf bulunmaktadır. Nüfusun dörtte üçü düşük sosyoekonomik statüye sahiptir. Ağaören ilçe merkezi, sosyodemografik özellikleri bakımından Türkiye'nin yarı kırsal bölgelerini yansıtmaktadır.

Araştırmanın evreni, 15 yaş ve üzeri 2168 kişiden oluşmaktadır. Örneklem büyüklüğü, 15 yaş üstü fiziksel inaktivite sıklığı olan %49,4 (10) dikkate alınarak %95 güvenilirlik ve %5 hata ile 327 olarak tespit edilmiştir. Her üç katılımcı için bir yedek belirlenerek araştırmanın 436 kişiyle yürütülmesi planlanmıştır. Basit rastgele örnekleme yöntemiyle katılımcılar belirlenmiştir. Evreni oluşturan 15 yaş ve üzerindeki 2168 kişilik liste İlçe Nüfus Müdürlüğü'nden alınmıştır. Kişinin verileri yaşa göre küçükten büyüğe olacak şekilde sıralanmıştır. Yaşa göre tabakalanan evrenden ağırlıklandırma yapılarak her yaş tabakasından alınması gereken örnek büyüklüğü belirlenmiştir. 436 kişiye ulaşılmasının hedeflendiği göz önünde bulundurulunca kişiler arası aralık  $2168/436=4,97$  olmuştur. Başlangıç noktasını tespit etmek için kura çekilmiş, elde edilen rakama 5 eklenerek sonraki kişilere ulaşılmıştır.

Araştırmada veri kaynağı olarak kullanılan anket formu, araştırmacılar tarafından literatür taranarak hazırlanmıştır. İki bölüm ve 26 sorudan oluşmaktadır. İlk bölümde kişilerin sosyodemografik özellikleri ve kronik hastalık durumları sorgulanmıştır. İkinci bölümde sigara ve alkol kullanımı, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite durumu, televizyon izleme ve uyku alışkanlıkları gibi sağlık davranışları incelenmiştir. Araştırmanın değişkenleri yaş, cinsiyet, medeni hal, öğrenim durumu, çalışma durumu, hanedeki kişi sayısı, aylık gelir, tanısı konmuş kronik hastalık varlığı, sigara içme, alkol alma, yetersiz beslenme, meyve ve sebze tüketim sıklığı, ana öğün atlama, yemeklerin tadına bakmadan tuz ekleme, uyku düzeni, ortalama televizyon izleme ve uyku süreleri, son bir yıl içinde daha sağlıklı olmak için bir şey yapma ve yeterli fiziksel aktivite şeklindedir. Yetersiz ve dengesiz beslenme, besin öğelerinden herhangi birinin vücudun gereksinmesi düzeyinde alınmadığının ifade edilmesi olarak kabul edilmiştir. Fiziksel aktivite, Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi'nin kısa formuyla değerlendirilmiştir. Bu form oturma, yürüme, orta düzeyde şiddetli aktiviteler ve aktivitelerde harcanan zaman hakkında bilgi sağlamaktadır. Katılımcıların fiziksel aktivite düzeyleri inaktif ve aktif biçiminde sınıflandırılmıştır.

Araştırmanın etik kurul izni, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (28.09.2016 - 1207). Araştırma bölgesinde ön uygulama yapıldıktan sonra aksayan yönler dikkate alınarak anket formu gözden geçirilerek düzenlemeler yapılmıştır. Veri toplama aşaması iki hafta içerisinde tamamlanmıştır. Kişilerden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Bir anketin uygulama süresi 5-10 dakika arasında olmuştur. 418 kişiye ulaşılmıştır. Ulaşım yüzdesi %96,3'dür.

İstatistiksel analiz SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0 programıyla yapılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ve ortanca ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Pearson ki-kare, Fisher'in kesinlik testi ve lojistik regresyon analizi ile yapılmıştır.

## BULGULAR

Araştırmamız 418 kişiyle gerçekleştirilmiştir. Katılımcıların yaş ortalaması 40,80±16,65, ortancası 37'dir (min:15-max:80). Hane halkı büyüklüklerinin ortalaması 3,58±1,90, ortancası 3'tür (min:1-max:15). Araştırmaya katılanların %26,6'sı 25-34, %19,1'i 15-24, %14,8'si 45-54, %14,6'sı 35-44, %14,1'i 55-64 yaş aralığındadır; %10,8'si ise 65 yaş ve üzeridir. %51,9'u erkektir. %70,6'sı evli, %23,2'si bekâr, %6,2'sinin eşi ölmüş veya boşanmıştır. Katılımcılardan %15,6'sı okuma yazma bilmemektedir veya bir okul bitirmemiştir. %28,9'u ilkokul, %18,7'si ortaokul, %16,3'ü lise, %20,6'sı yükseköğretim mezunudur. %48,4'ü çalışan, %30,1'i ev hanımı, %8,6'sı emekli, %6,9'u öğrenci ve %6,0'ı işsizdir. %36,4'ünün aylık geliri 1250 TL ve daha azdır; %29,7'sinin 1251-2500 TL arası, %14,1'inin 2501-3750 TL arası, %11,0'nun 3751-5000 TL arası, %8,9'unun 5001 TL ve üzeri aylık geliri vardır. Katılımcıların %54,1'i son bir yılda daha sağlıklı olmak için

bir şey yapmamıştır; %27,3'ü fiziksel aktivite, %12,0'ı zayıflamak için diyet yapmış; %8,9'u beslenme alışkanlıklarını değiştirmiş, %2,9'u alkol kullanmayı, %1,9'u sigara içmeyi bırakmıştır.

Katılımcıların günlük televizyon izleme sürelerinin ortalaması 2,39±1,62 saat, ortancası 2 saattir (min:0-max:10). İncelenenlerin gece uykusu sürelerinin ortalaması 7,15±1,30 saat, ortancası 7 saattir (min:3-max:12). Bu, erkeklerde 7,21±1,24, kadınlarda 7,09±1,37 saattir.

**Tablo I.** Katılımcıların Sağlık Davranışları ve Kronik Hastalık Durumlarıyla İlgili Özellikleri, Ağaçören.

	Erkek (n=217)		Kadın (n=201)		Toplam (n=418)	
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*
<b>Sigara İçme Durumu</b>						
Hiç sigara içmemiş	62	28,6	154	76,6	216	52,7
Geçmişte içmiş, ama şimdi içmiyor	52	24,0	21	10,4	73	17,4
Halen sigara içiyor	102	47,4	26	13,0	129	30,9
$\chi^2=97,842$ p=0,001						
<b>Alkol Alma Durumu</b>						
Hiç alkol almamış	115	53,0	192	95,5	307	73,5
Geçmişte almış, ama şimdi almıyor	65	30,0	2	1,0	67	16,0
Halen alkol alıyor	37	17,0	7	3,5	44	10,5
$\chi^2=98,538$ p=0,001						
<b>Fiziksel Aktivite</b>						
İnaktif	108	49,8	116	57,7	224	53,6
Minimal aktif	101	48,1	83	41,8	184	44,0
Çok aktif	8	2,1	2	0,5	10	2,4
$\chi^2=3,344$ p=0,067						
<b>Televizyon İzleme Süresi</b>						
Günde 2 saatten az	66	30,4	74	36,8	140	33,5
Günde 2-4 saat arası	105	48,4	86	42,8	191	45,7
Günde 4 saat ve üzeri	46	21,2	41	20,4	87	20,8
$\chi^2=2,025$ p=0,363						
<b>Uyku Süresi</b>						
Günde 7 saatten az	54	24,9	59	29,4	113	27,0
Günde 7-9 saat arası	139	64,1	121	60,2	260	62,2
Günde 9 saat ve üzeri	24	11,0	21	10,4	45	10,8
$\chi^2=1,057$ p=0,590						
<b>Uyku Düzeni</b>						
Düzenli	53	24,4	54	26,9	107	25,6
Bazen düzenli, bazen düzensiz	57	26,3	67	33,3	124	29,7
Düzensiz	107	49,3	80	39,8	187	44,7
$\chi^2=4,108$ p=0,128						
<b>Kronik Hastalık</b>						
Var	75	34,6	87	43,3	162	38,8
Yok	142	65,4	114	56,7	256	61,2
$\chi^2=5,042$ p=0,080						

\*Sütun yüzdesi

Tablo I'de katılımcıların sağlık davranışları ve kronik hastalık durumlarıyla ilgili özellikleri vardır. Tüm katılımcıların %30,9'u, erkeklerin %47,4'ü, kadınların %13,0'ı sigara içme-



ktedir. Tüm katılımcıların %10,5'u, erkeklerin %17,0'ı, kadınların %3,5'i alkol kullanmaktadır. Tüm katılımcıların %53,6'sı, erkeklerin %49,8'i, kadınların %57,7'si fiziksel açıdan inaktiftir. Tüm katılımcıların %38,8'inin, erkeklerin %34,6'sının, kadınların %43,3'ünün kronik hastalığı vardır. Tüm katılımcıların %45,7'si, erkeklerin %48,4'ü, kadınların %42,8'i günde 2-4 saat televizyon izlemektedir. Tüm katılımcıların %62,2'si, erkeklerin %64,1'i, kadınların %60,2'si günde 7-9 saat uyumaktadır. Tüm katılımcıların %44,7'sinin, erkeklerin %49,3'ünün, kadınların %38,7'sinin uykusu düzensizdir. Sigara ve alkol kullanma durumlarına göre cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,001, p=0,001).

Tablo II'de araştırmaya katılan bireylerin bazı tanımlayıcı özelliklerine göre yeterli ve dengeli beslenme durumu sunulmuştur. 25-34 yaş arasındakilerin %80,2'si, 65 yaş ve üzerindekiilerin %26,7'i; erkeklerin %54,4'ü, kadınların %62,7'si; evlilerin %55,3'ü, evli olmayanların %65,9'u; ilkököl mezunlarının %38,8'i, yüksekokul ve üzeri eğitim kurumunu mezunlarının %80,2'si; işsizlerin %72,0'ı, emeklilerin %30,6'sı; aylık geliri 2500 TL ve daha az olanların %52,5'i, 2501 TL ve üzerinde olanların %69,7'si yeterli ve dengeli beslenmemektedir. Yaş, medeni durum, öğrenim durumu, çalışma durumu ve hane halkı aylık gelirine göre yeterli ve dengeli beslenme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,001, p=0,045, p=0,001, p=0,001, p=0,001).

**Tablo II.** Katılımcıların Bazı Tanımlayıcı Özelliklerine Göre Yeterli ve Dengeli Beslenme Durumları, Ağaçören..

Yeterli ve Dengeli Beslenme Durumu				
	Yeterli ve Dengeli Beslenmiyor		Yeterli ve Dengeli Besleniyor	
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek	118	54,4	99	45,6
Kadın	126	62,7	75	37,3
$\chi^2=2,965$ p=0,085				
<b>Yaş</b>				
15-24	54	67,5	26	32,5
25-34	89	80,2	22	19,8
35-44	38	62,3	23	37,7
45-54	27	43,5	35	56,5
55-64	24	40,7	35	59,3
65 ve üzeri	12	26,7	33	73,3
$\chi^2=56,680$ p=0,001				

Medeni Durum				
Evli	163	55,3	132	44,7
Evli değil	81	65,9	42	34,1
$\chi^2=4,014$ p=0,045				
Öğrenim Durumu				
Okul bitirmemiş	27	41,5	38	58,5
İlkokul	47	38,8	74	61,2
Ortaokul/İlköğretim	54	69,2	24	30,8
Lise	47	69,1	21	30,9
Yüksekokul ve üzeri	69	80,2	17	19,8
$\chi^2=50,502$ p=0,001				
Çalışma Durumu				
İşsiz	18	72,0	7	28,0
Çalışan**	134	66,3	68	33,7
Öğrenci	17	58,6	12	41,4
Ev hanımı	64	50,8	62	49,2
Hane Halkı Aylık Gelir				
2500 TL ve daha az	145	52,5	131	47,5
2501 TL ve üzeri	99	69,7	43	30,3
$\chi^2=11,392$ p=0,001				

\*Satur yüzdesi

\*\*İşçi, memur, esnaf, çiftçi, serbest meslek, vs.

Tablo III'te katılımcıların bazı tanımlayıcı özelliklerine göre fiziksel aktivite durumları sunulmuştur. 45-54 yaş arasındakilerin %67,7'si, 65 yaş ve üzerindekiilerin %37,8'i; erkeklerin %50,2'si, kadınların %42,3'ü; evlilerin %48,1'i, evli olmayanların %42,3'ü; ilkököl mezunlarının %57,0'si, yüksekokul ve üzeri eğitim kurumunu mezunlarının %24,4'ü; işsizlerin %32,0'ı, emeklilerin %52,8'i; aylık geliri 2500 TL ve daha az olanların %51,1'i, 2501 TL ve üzerinde olanların %37,3'ü fiziksel olarak aktiftirler. Yaş, öğrenim durumu ve aylık gelire göre fiziksel aktivite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,001, p=0,001, p=0,008). Lise ve üzeri öğrenim düzeyinde olmanın, ortaokul ve altı öğrenim düzeyinde olmaya göre fiziksel açıdan inaktif olma riskini 2,2 kat artırdığı saptanmıştır.

**Tablo III.** Katılımcıların Bazı Tanımlayıcı Özelliklerine Göre Fiziksel Aktivite Durumları, Ağaçören.

Fiziksel Aktivite Durumu				
	İnaktif		Aktif	
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek	108	49,8	109	50,2
Kadın	116	57,7	85	42,3
		$\chi^2=2,646$	$p=0,104$	
<i>Kadın vs Erkek</i>		<i>OR (%95 CI)=1,352 (0,874-2,091)</i>		<i>p=0,175</i>
<b>Yaş</b>				
15-24	44	55,0	36	45,0
25-34	80	72,1	31	27,9
35-44	26	42,6	35	57,4
45-54	20	32,3	42	67,7
55-64	26	44,1	33	55,9
65 ve üzeri	28	62,2	17	37,8
		$\chi^2=33,102$	$p=0,001$	
<i>Yaşın bir birim artması</i>		<i>OR (%95 CI)=1,002 (0,987-1,017)</i>		<i>p=0,808</i>
<b>Medeni Durum</b>				
Evlü	153	51,9	142	48,1
Evlü değil	71	57,7	52	42,3
		$\chi^2=1,198$	$p=0,274$	
<i>Evlü değil vs Evlü</i>		<i>OR (%95 CI)=1,066 (0,659-1,726)</i>		<i>p=0,793</i>
<b>Öğrenim Durumu</b>				
Okul bitirmemiş	36	55,4	29	44,6
İlkokul	52	43,0	69	57,0
Ortaokul/İlköğretim	36	46,2	42	53,8
Lise	35	51,5	33	48,5
Yüksekokul ve üzeri	65	75,6	21	24,4
		$\chi^2=24,146$	$p=0,001$	
<i>Lise ve üzeri vs Ortaokul ve altı</i>		<i>OR (%95 CI)=2,200 (1,186-4,079)</i>		<i>p=0,012</i>
<b>Hane Halkı Aylık Gelir</b>				
2500 TL ve daha az	135	48,9	141	51,1
2501 TL ve üzeri	89	62,7	53	37,3
		$\chi^2=7,141$	$p=0,008$	
<i>2501 TL ve üzeri vs 2500 TL'den az</i>		<i>OR (%95 CI)=1,250 (0,729-2,142)</i>		<i>p=0,417</i>
<b>Çalışma Durumu</b>				
İşsiz	17	68,0	8	32,0
Çalışan**	109	54,0	93	46,0
Ev hanımı	67	53,2	59	46,8
Öğrenci	14	48,3	15	51,7
Emekli	17	47,2	19	52,8
		$\chi^2=3,023$	$p=0,554$	
<i>Çalışmayan vs Çalışan</i>		<i>OR (%95 CI)=1,422 (0,846-2,389)</i>		<i>p=0,184</i>

Tablo IV'te katılımcıların kronik hastalık durumlarına göre bazı sağlık davranışları ve son bir yılda daha sağlıklı olmak için bir şey yapma durumları sunulmuştur. Kronik hastalığı olanların %10,5'i geçmişte sigara içmiş, ama şimdi içmemektedir. %13,7'si geçmişte alkol almış olmasına rağmen şimdi almamaktadır. %58,2'si fiziksel açıdan inaktiftir. %63,7'si yeterli ve dengeli beslenmemektedir. Söz konusu sıklıklar kronik hastalığı olmayanlarda sırasıyla %28,4, %19,8, %46,3 ve %50,0'dır. Kronik hastalığı olanların %45,1'i, olmayanların %46,5'i son bir yılda daha sağlıklı olmak için herhangi bir şey yapmıştır. Kronik hastalık durumuna göre sigara içme, fiziksel aktivite ile yeterli ve dengeli beslenme durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,001$ ,  $p=0,017$ ,  $p=0,006$ ).

**Tablo IV.** Katılımcıların Kronik Hastalık Durumlarına Göre Bazı Sağlık Davranışları ve Son Bir Yılda Daha Sağlıklı Olmak İçin Bir Şey Yapma Durumları, Ağaçören.

Kronik Hastalık Varlığı				
	Var		Yok	
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*
<b>Sigara İçme Durumu</b>				
Hiç sigara içmemiş	147	57,4	69	42,6
Geçmişte içmiş, ama şimdi içmiyor	27	10,5	46	28,4
Halen sigara içiyor	82	32,1	47	29,0
		$\chi^2=22,613$	$p=0,001$	
<b>Alkol Alma Durumu</b>				
Hiç alkol almamış	189	73,8	118	72,8
Geçmişte almış, ama şimdi almıyor	35	13,7	32	19,8
Halen alkol alıyor	32	12,5	12	7,4
		$\chi^2=4,747$	$p=0,093$	
<b>Fiziksel Aktivite</b>				
İnaktif	149	58,2	75	46,3
Aktif**	107	41,8	87	53,7
		$\chi^2=5,656$	$p=0,017$	
<b>Yeterli ve Dengeli Beslenme Durumu</b>				
Yeterli ve dengeli besleniyor	93	36,3	81	50,0
Yeterli ve dengeli beslenmiyor	163	63,7	81	50,0
		$\chi^2=7,362$	$p=0,006$	
<b>Son Bir Yılda Daha Sağlıklı Olmak İçin Bir Şey Yapma</b>				
Yapmış	89	54,9	137	53,5
Yapmamış	73	45,1	119	46,5
		$\chi^2=0,081$	$p=0,776$	

\*Sıttım yüzdesi

\*\*Minimal aktif ve çok aktif

Tablo V'te katılımcıların beslenmeyle ilgili özelliklerin dağılımı sunulmuştur. Katılımcıların %41,6'sının yetersiz tükettiği besin grubu yoktur. %22,1'i kırmızı et, tavuk, balık, yumurta; %20,8'i meyve ve sebze; %16,7'si süt, yoğurt, peynir ve tereyağını yetersiz tükettiğini söylemiştir. %16,5'i hiç sağlıklı beslenmediğini düşünmektedir. Katılımcıların %36,6'sı için öğle yemeği en sık atlanılan ana öğündür; %36,1'i ana öğün atlamamaktadır. %29,0'ı haftanın her günü meyve ve sebze tükettiğini belirtmiştir; %4,1'i hiç meyve ve sebze tüketmediğini söylemiştir. İncelenenlerin %29,4'ü yemeklerin tadına bakmadan tuz eklemektedir.

**Tablo V.** Katılımcıların Beslenmeyle İlgili Özelliklerinin Dağılımı, Ağaçören.

	Sayı (n)	Yüzde %
<b>Yetersiz Tüketilen Besin Grubu (n=418) - Birden fazla cevap verilmiştir.</b>		
Kırmızı et, tavuk, balık, yumurta	93	22,1
Meyve ve sebze	87	20,8
Süt, yoğurt, peynir, tereyağı	70	16,7
Nohut, fasulye, bezelye, mercimek	41	9,8
Ekmekek, bulgur, makarna, pirinç, mısır	16	3,8
Yetersiz tükettiği düşünülen besin grubu yok	174	41,6
<b>Sağlıklı Beslendiğini Düşünme (n=418)</b>		
Kısmen sağlıklı beslendiğini düşünme	203	48,6
Tamamen sağlıklı beslendiğini düşünme	126	30,1
Hiç sağlıklı beslenmediğini düşünme	69	16,5
Fikri yok	20	4,8
<b>En Sık Atlanılan Ana Öğün (n=418)</b>		
Sabah kahvaltısı	81	19,4
Öğle yemeği	153	36,6
Akşam yemeği	33	7,9
<b>Meyve ve Sebze Tüketim Sıklığı (n=418)</b>		
Haftanın her günü	121	29,0
Haftanın 5-6 günü	70	16,7
Haftanın 3-4 günü	100	23,9
Haftanın 1-2 günü	110	26,3
Haftanın hiçbir günü	17	4,1
<b>Yemeklerin Tadına Bakmadan Tuz Ekleme (n=418)</b>		
Hayır	295	70,6
Evet	70	29,4

## TARTIŞMA

Araştırmamıza katılan erkeklerin %47,4'ü, kadınların ise %13,0'ı sigara içtiğini; erkeklerin %17,0'ı, kadınların ise %3,5'i alkol aldığını belirtmiştir. 2016 yılında yapılan bir araştırmaya göre erkeklerin %40,1'i, kadınların %13,3'ü tütün kullanmaktadır; erkeklerin %19,3'ü, kadınların %5,3'ü alkol almaktadır (10). 2015 yılında gerçekleştirilmiş olan bir araştırmaya göre erkeklerin %42,9'u, kadınların %15,6'sı sigara içmektedir (11). 2012 yılında yapılan bir araştırmada erkeklerin %41,5'i kadınların ise %13,1'inin tütün mamulü kullandığı görülmektedir (12). 2014 yılında yapılan bir başka araştırmaya göre erkeklerin %24,3'ünün, kadınların %5,8'inin alkol kullandığı saptanmıştır (13). Çalışmamızdaki veriler genel olarak literatürü desteklemekle birlikte erkek katılımcıların sigara içme sıklıklarında bir yükseklik vardır. Ayrıca çalışmamızda alkol kullanma sıklıklarının Türkiye rakamlarının altında kaldığı görülmüştür. Bu durumun ilçede yaşayanların sosyokültürel seviyeleriyle ilişkili olabileceği ve araştırmalar arasındaki bölgesel farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Katılımcıların %53,6'sının inaktif olduğu görülmektedir. Lise ve üzeri öğrenim düzeyinde olanlarda, ortaokul ve altı öğrenim düzeyine sahip olanlara göre fiziksel açıdan inaktif olma riskinin 2,20 kat fazla olduğu görülmektedir. Fiziksel inaktivite düzeyi, 65 yaş ve üzerindeki katılımcılarda %62,2 olmuştur. 2013 yılı verilerine göre Türkiye'de fiziksel inaktivite sıklığı %54,6'dır (14). 2011 yılında yapılan bir çalışmaya göre boş zamanlarda yapılan aktivite açısından tüm bireylerin %54,5'i yetersiz düzeyde fiziksel aktiviteye sahiptir (15). 2015 yılında yapılan bir çalışmaya göre yetersiz fiziksel aktivite düzeyinin lise ve üniversite mezunu olanlarda, ilköğretim ve altı öğrenim seviyesinde olanlara göre 3,77 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (16). Brezilya'da yapılan bir çalışmada fiziksel inaktivite riski, 8 yıl ve daha fazla eğitim almış olanlarda 4 yıldan az eğitim almış olanlara göre 1,52 kat daha fazladır (17). 2016 tarihli bir çalışmada 65 yaş ve üzeri bireylerin %62,2'sinin inaktif olduğu bulunmuştur (18). Çalışmamızdaki bulguların literatür verileriyle benzer olduğu görülmüştür. Araştırmaya katılan erkeklerin %21,2'si, kadınların ise %20,4'ü günde 4 saat ve üzerinde televizyon izleme süresine sahiptir. Günlük televizyon izleme sürelerinin ortalaması 2,4 saattir. 2011 yılında yapılan bir çalışmada erkeklerin %23,7'si, kadınların %34,9'u televizyon başında günde 4 saat ve daha fazla zaman geçirdiğini belirtmiştir (13). 2018 yılında yapılan bir araştırmada günlük ortalama televizyon izleme süresine bakılınca, katılımcıların 3,6 saat televizyon izlediği görülmektedir (19). Dünya verilerine göre; her gün kişi başı ortalaması olarak Avrupa'da 3,7 saat, Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da 3,8 saat, Kuzey Amerika'da 4,7 saat televizyon izlenmektedir (20). Çalışmamızın sonuçlarına göre özellikle kadınlar Türkiye rakamlarına göre televizyon başında daha az süre geçirmektedir. Evde olmaları halinde, baba veya en büyük yetişkin erkek çocuğun izlenecek programı seçmesinin bu durumda etkili olduğu düşünülmüştür. Ayrıca ilçedeki kadınlar arasındaki sosyal ilişkilerinin iyi olması sebebiyle, televizyon izlemek yerine beraber vakit geçirmeyi tercih

ettikleri düşünülmüştür.

Araştırmamızda incelenenlerin uyku sürelerinin erkeklerde 7,21 saat, kadınlarda 7,09 saat olmuştur. İncelenenlerin %27,0'ı günde ortalama 7 saatten az uyumaktadır. Katılımcılara uyku düzenlerinin nasıl olduğu sorulduğunda; %44,5'i düzenli şekilde cevap vermiştir. 2013 yılında yapılan bir araştırmada ortalama uyku süresi erkeklerde 7,28 saat, kadınlarda 7,30 saattir (13). 2015 yılında yapılan başka bir çalışmada katılanların %46,8'inin uyku kalitesinin iyi olduğu belirlenmiştir (16). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, erkeklerin haftaiçi 8,19, haftasonu 9,23 saat; kadınların ise haftaiçi 8,37, haftasonu 9,33 saat uyudukları görülmektedir (21). Araştırmamızda özellikle kadınların uyku sürelerindeki düşüklük göze çarpmaktadır. Görüşülen kadınların çoğunluğunun ev hanımı olması yüzünden genellikle eşlerinden daha erken kalktıkları tahmin edilmiştir. Yetişkinler için günlük uyku süresinin ortalama 7-9 saat olması gerektiği göz önüne alındığında, araştırmamıza katılanların uyku sürelerinin azlığı daha fazla dikkat çekmektedir.

Katılımcılardan 25-34 yaş arasındakilerin %80,2'si, 55-64 yaş arasındakilerin %40,7'si, 65 yaş ve üzerindeki %26,7'i yeterli ve dengeli beslenmediklerini belirtmişlerdir. Evli olanların %55,3'ü, evli olmayanların %65,9'u yeterli ve dengeli beslenmediğini söylemiştir. Yetersiz ve dengesiz beslenme sıklığı aylık geliri 2500 TL'den az olanlarda %52,5, 2501 TL ve üzeri aylık gelire sahip olanlarda %69,7 olarak bulunmuştur. Yaş ilerledikçe yeterli ve dengeli beslenme sıklığının yükseldiği görülmüştür. Bireylerin evde geçirdikleri süre ve çalışma durumu gibi faktörlerin bu durumun oluşmasında rol oynadığı tahmin edilmiştir. Medeni durum açısından da benzer bir tahminde bulunulabilir. Gelir seviyesi arttıkça öğünlerin ev dışında gerçekleşme sıklığının artışı, abur cubur yeme alışkanlığı ve beslenmenin estetik odaklı olması nedeniyle yeterli ve dengeli beslenmenin arka planda kalması söz konusu olabilir.

Kronik hastalığı olanların %32,1'i sigara içmekte, %12,5'i alkol kullanmaktadır; %58,2'si yetersiz fiziksel aktiviteye sahiptir ve %63,7'si yeterli ve dengeli beslenmemektedir. Kronik hastalığı olmayanlarda bu sıklıklar sırasıyla %29,0; %7,4; %46,3 ve % 50,0'dır. Son bir yılda daha sağlıklı olmak için bir şey yapma durumlarına göre kronik hastalık varlığı açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Yaşam şekli değişikliklerinin yapılması, kronik hastalığı olan bireylerde gerekli bir durumdur. Buna göre, kronik hastaların daha az sigara içmesi ve daha az alkol kullanması beklenir. Fakat verilerimiz kronik hastalığı olanlarda olumsuz sağlık davranışlarının daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur. Bu, üstünde durulması gereken bir bulgudur. Umutsuzluk, uyumsuzluk, güvensizlik, kaygı ve stres gibi duygusal faktörler olumsuz sağlık davranışlarının ortaya çıkmasında rol oynamış olabilir. Kronik hastalarda sık görülebilen düşük öz etkililik algısının, olumsuz sağlık davranışlarını değiştirmek için herhangi bir şey yapmamaya ve mücadele etmeyi bırakmaya yol açmış olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamıza katılanların %63,9'u ana öğün atladığını söylemiştir. Katılımcıların %19,4'ü sabah kahvaltısının en sık atladıkları ana öğün olduğunu belirtmiştir. 2010 yılında yapılan bir araştırmanın sonuçlarına göre üç ana öğün tüketmeyenlerin sıklığı %32,1 olarak bulunmuştur (22). 2013 yılında yapılan bir başka araştırmanın verilerine göre bireylerin %36,6'sı öğün atlamaktadır (13). Gana'da gerçekleştirilmiş olan bir araştırmada katılımcıların %53,6'sı öğün atladıklarını belirtmiştir (23). 2009 yılında yapılmış olan bir çalışmada görüşülenlerin %57,1'i öğün atladıklarını söylemişlerdir (24). 2002-2003 yıllarında yapılan bir çalışmada bireylerin %71,0'ının öğün atladığı görülmüştür (25). 2007 yılında yapılmış olan bir çalışmada katılımcıların %72,8'i öğün atladıklarını belirtmişlerdir (26). 2013-2014 yıllarında yapılmış olan bir çalışmada incelenenlerin %76,1'i öğün atladıklarını belirtmişlerdir (27). Malezya'da yapılan bir araştırmada kahvaltılı atlama sıklığı %29,2 olarak bulunmuştur (28). 2013 yılında yapılan bir araştırmada kişilerin %20,4'ü kahvaltılı atladığını ifade etmiştir (13). 2010 yılında yapılan bir başka araştırmada katılımcıların %14,2'sinin sabah kahvaltısını atladıkları saptanmıştır (22). Yapılan çalışmalarda, ana öğün atlama sıklıklarında yaygın bir dağılım vardır. Bu dağılımın araştırmalar arasındaki yöntem ve örneklem farklılığından kaynaklandığı tahmin edilmiştir. Konu hakkında var olan araştırmaların çoğunlukla çocuklara, ergenlere ve genç erişkinlere yoğunlaştığı ya da belirli meslek gruplarında yapıldığı dikkat çekmiştir.

Çalışmamızda katılımcıların %45,7'si haftada beş ve daha fazla gün meyve ve sebze tükettiğini belirtmiştir. 2013-2014 yıllarında yapılan bir araştırmada katılımcıların %44,7'si haftanın her günü veya 5-6 günü meyve ve sebze tükettiğini belirtmiştir (29). 2013 yılında yapılan bir araştırmaya göre, katılımcıların %44,6'sı günde bir kez taze meyve, %40,6'sı günde bir kez taze sebze yeme sıklıklarına sahiptir (13). OECD ülkeleri genelinde günde en az bir kez meyve tüketenlerin sıklığı %57, sebze tüketenlerin sıklığı %60 olmuştur (30). Çalışmamızdaki bulgular, Türkiye'deki kısıtlı sayıda araştırmanın verileriyle benzerdir. Fakat dünya verileriyle karşılaştırıldığında ülkemizdeki sıklığın düşük olduğu anlaşılmaktadır.

Çalışmamızdaki erkeklerin %31,3'ü, kadınların ise %27,4'ü yemeklerin tadına bakmadan tuz eklediğini ifade etmiştir. 2011'de yapılan bir çalışmada, erkeklerin %20,9'unun, kadınların ise %18,1'inin yemeklerin tadına bakmadan tuz attıkları belirlenmiştir (31). 2007-2009 yılları arasında yapılan bir araştırmaya göre, erkeklerin %22,8'i, kadınların %13,3'ü yemeklere tadına bakmadan tuz eklemektedir (32). Bulgularımız, katılımcıların tuz tüketiminin yüksek olduğunu ve yetersiz tuz tüketimi bilincine sahip olduklarını göstermektedir. Bu durum, kişilerin beslenme alışkanlıkları ve düşük sağlık okuryazarlıklarından kaynaklanıyor olabilir.

Araştırmamızın sonuçlarına göre katılımcıların %12,0'ı son bir yıl içinde diyet yaptığını veya beslenme alışkanlıklarını değiştirdiğini söylemiştir. 2010 yılında yapılan bir araştırmada katılımcıların %17,4'ü son bir yıl içinde zayıflamak için

diyet uyguladığını ifade etmiştir (33). 2019 tarihli bir araştırmada katılımcıların %34,6'sı diyet yapmayı denediklerini belirtmiştir (34). Hollanda'da yapılan bir araştırmada, son bir yılda kilo vermek için diyet uygulayanların sıklığı %29,6'dır (35). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmada, katılımcıların %51,0'ı halen diyet yaptıklarını belirtmiştir (36). Çalışmamızdaki diyet sıklığı daha düşüktür. Bu durum, sosyokültürel seviye ve beden ağırlığı algısındaki farklılıklardan kaynaklanabilir.

Üniversite çağındaki gençlerin ve yaşlı nüfusun bir kısmının ikamet ettiği yerde olmayıp başka şehirlerde olmaları, araştırmanın kısıtlılıklarından biridir. Bazı kişiler müsait olmadıklarını söyleyerek çalışmaya katılmayı reddetmiştir. Bu sıkıntılar, ulaşamayanların veya araştırmada olmayı kabul etmeyenlerin yerine benzer özelliklere sahip bireylerin araştırmaya alınmasıyla aşılmaya çalışılmıştır. Üniversite çağındaki gençlerin yerine çoğu zaman bir üst yaş grubundaki kişilerin araştırmaya alınmış olması, bu yaş grupları arasında kişi sayıları açısından farklılığa yol açmıştır. İlçenin sosyokültürel yapısı yüzünden, özellikle alkol kullanma ile ilgili sorulara verilen cevaplarda yanlışlık olabileceği tahmin edilmektedir. Verilerin bir kısmı kişilerin kendi beyanıyla elde edildiği için subjektif özellik taşıdığı ve bunun bir kısıtlılık olarak göze çarptığı düşünülmektedir.

## SONUÇ

Katılımcıların üçte bire yakın kısmı sigara içmektedir. Bu yüksek sıklık sigarayla mücadelede hala birtakım sıkıntıların olduğunu gösterebilir. Sağlık personelinin, özellikle hekimlerin, sigarayla mücadelede çok etkin yerleri vardır. Sigara içiminin önlenmesinde, sigara içenlerin saptanması, değerlendirilmesi ve tedavisinde birinci basamak sağlık kuruluşları anahtar role sahip olmalıdır. Sigara tüketiminin azaltılabilmesi için dumansız hava sahası politikaları doğru uygulanmalı, sigara bırakma teşvikleri bireysel ve toplumsal olarak sağlanmalıdır.

Araştırmaya katılanların yarısından fazlasının fiziksel açıdan inaktif olduğu görülmektedir. Pek çok kronik hastalığın risk faktörlerinden biri olan fiziksel inaktivite ile etkili mücadele edilmesi önemlidir. Bunun için okullarda müfredata fiziksel aktivite konulu programlar eklenebilir. Fiziksel aktivite için destekleyici çevreler oluşturulabilir. Bu konuda merkezi ve yerel yönetimlere önemli sorumluluklar düşmektedir. Şehir planlaması yapılırken fizik aktivite için uygun olup olmadığına dikkat edilmelidir. Sağlık sektörü, fiziksel aktivite konusunda liderlik ve yöneticilik rolünü üstlenerek ve doğru ortaklıkları güçlendirerek gerçekleştirilen faaliyetleri etkin bir şekilde ileri taşıyabilir.

Çalışmamızda katılımcıların üçte ikiye yakın kısmının ana öğün atladıkları görülmüştür. En sık atlanan ana öğün, öğle yemeğidir. Katılımcıların beşte birlik bölümü et ürünleri ile meyve ve sebze yetersiz tükettiğini söylemiştir. Öğün atlama, günümüzde sık rastlanan ve bireyin sağlıklı beslenmesini engelleyen kötü beslenme alışkanlıklarından biridir. Beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi konusunda birey-

lere ve topluma görevler düşmektedir. Öncelikle etkin ve sürekli verilecek beslenme eğitimiyle beslenme davranışlarındaki yanlışlar giderilebilir. Bununla birlikte, yetersiz beslenmek mecburiyetinde kalan aylık geliri düşük bireylere ihtiyaç duydukları sosyal destek verilmelidir.

Elde ettiğimiz bulgulara göre, kronik hastalığı olanlar, olmayanlara kıyasla, daha düşük sıklıklarda olumlu sağlık davranışlarına sahipirler ve son bir yılda daha sağlıklı olmak için daha az çaba sarf etmişlerdir. Kronik hastaların sağlıklı yaşam davranışları sergilemeleri hakkında bilinçlenmelerini sağlayan uygulamaların çoğalması gerekmektedir. Olumlu sağlık davranışlarının artması için, bu grubun özelinde, sağlık eğitimi programlarının yapılması önerilmektedir. Kitapçık, broşür, duvar afiş gibi eğitim malzemeleri vasıtasıyla halkın geneline sağlık bilgilerinin verilmesi sağlığın geliştirilmesi açısından faydalı olabilir. Toplum sağlığı merkezlerinin bu konularda ön plana çıkması beklenebilir.

Yazarlar çalışma ile ilgili hiçbir şekilde çıkar elde etmemişlerdir ve herhangi bir çıkar ilişkisi söz konusu değildir. Çalışma ile ilgili bir kurumsal veya finansal destek bulunmamaktadır.

## Yazarların Katkısı:

Çalışmanın konsepti ve dizaynı: VM; FNBA

Verilerin toplanması ve işlenmesi: VM; İM

Verilerin analizi ve yorumlanması: VM; İM

Literatür araştırması: VM; FNBA

Makalenin yazımı: VM; İM

Kritik gözden geçirme: VM; FNBA

Yayınlanacak versiyonun nihai onayı: VM; FNBA; İM

Araştırmanın etik kurul izni Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (28.09.2016 - 1207).

**KAYNAKLAR**

- Schank MJ. Self-Health Appraisal: Learning the Difficulties of Lifestyle Change. *J Nurs Educ* 1999; 38(1):10-2.
- Ferguson KJ. Health behaviour. In: Wallace RB, eds. *Public Health & Preventive Medicine*. 14th ed. Stamford, Connecticut: Appleton&Lange, 1998:811-6.
- Greiner PA. Health Defined: Objectives for Promotion and Prevention. In: Edelman C, Kudzma E. *Health Promotion Throughout the Life Span*. 9th ed. St. Louis, Missouri: Mosby, 2017:1-21.
- World Health Organization. *Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. WHO Press, France, 2009.
- Keskinkılıç B, Gültekin M, Karaca AS, Öztürk C, Boztaş G, Zayıfoğlu Karaca M, Şimşek Utku E, Hacıkamiloğlu E, Turan H, Dede İ, Dündar S (eds): *Türkiye Kanser Kontrol Planı 2013-2018*, 1st ed. Ankara, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı. 2016.
- World Health Organization. *Global status report on alcohol and health 2014*. WHO Press, Luxembourg, 2014.
- Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. *Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi*. Hacettepe Üniversitesi. Ankara, Merdiven Reklam Tanıtım, 2015.
- Pekcan G, Soydal F, Haznedaroğlu D, Çelik Ş, Ekşi A. III. Uluslararası Beslenme ve Diyetetik Kongresi 12-15 Nisan 2000 Panel: Türkiye'de Beslenme Yetersizliği Sorunları, Besin ve Beslenme Politikaları. *J Nutr and Diet* 2001; 30(1):45-57.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859):2224-60.
- Bora Başara B, Soyutun Çağlar İ, Aygün A, Özdemir TA (eds): *Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018*. T.C. Sağlık Bakanlığı. Ankara, 2019.
- Uysal HB, Yaşar MB, Sönmez HM. Aydın'da sigara içiminin ve hipertansiyonla birlikteliğinin son 20 yıldaki değişimi. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*. 2016; 20(2):54-63.
- Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Tütün ve Diğer Bağımlılık Yapıcı Maddelerle Mücadele Daire Başkanlığı. *Küresel Yetişkin Tütün Araştırması Türkiye 2012*. T.C. Sağlık Bakanlığı. Ankara, Anıl Matbaacılık, 2014.
- Bora Başara B, Güler C, Yentür GK (eds): *Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2014*. T.C. Sağlık Bakanlığı. Sentez Matbaacılık ve Yayıncılık. Ankara, 2015.
- World Health Organization Regional Office for Europe. *Nutrition, Physical Activity and Obesity – Turkey*. World Health Organization, 2013 <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/country-work/turkey2>
- Ünal B, Ergör G (eds): *Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması*, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kronik Hastalıklar, Yaşlı Sağlığı ve Özürlüler Daire Başkanlığı. Ankara, Anıl Matbaacılık, 2013.
- Aktaş H, Şaşmaz CT, Kılınçer A, Mert E, Gülbol S, Külekçioğlu D, Kılar S et al. Yetişkinlerde fiziksel aktivite düzeyi ve uyku kalitesi ile ilişkili faktörlerin araştırılması. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2015; 8(2):60-70.
- Peixoto SV, Mambrini JVM, Firmo JOA, Loyola Filho AI, Souza-Junior PRB, Bof de Andrade F, Lima-Costa MF. Physical activity practice among older adults: results of the ELSI-Brazil. *Revista de Saúde Pública*. 2018; 52(Suppl 2):5s.
- Lök N, Lök S. Yaşlıların Fiziksel Aktivite Düzeyleri ile Bilişsel Durumları Arasındaki İlişki. *Yeni Symposium*. 2016; 54(2): 21-4.
- Radyo ve Televizyon Üst Kurulu. *Televizyon İzleme Eğilimleri Araştırması 2018*, Ankara, 2018.
- Austin A, Barnard J, Hutcheon N. *Media Consumption Forecasts 2016*. Zenith. London, 2016.
- Basner M, Fomberstein KM, Razavi FM, Banks S, William JH, Rosa RR, Dinges DF. American time use survey: sleep time and its relationship to waking activities. *SLEEP*. 2007; 30(9):1085-95.
- Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. *Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu*. T.C. Sağlık Bakanlığı. Ankara, 2014.
- Aryee PA, Helegbe GK, Baah J, Sarfo-Asante RA, Quist-Therson R. Prevalence and Risk Factors for Over weight and Obesity among Nurses in the Tamale Metropolis of Ghana. *Journal of Medical and Biomedical Sciences*. 2013; 2(4):13-23.
- Kavaz G. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti (KKTC) Lefkoşa'da Kamu Sektöründe Çalışan Kadınların Beslenme Bilgileri ve Beslenme Alışkanlıklarının Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2009.
- Yardımcı H, Özçelik AO. Ankara İli Gölbaşı İlçesinde Yetişkin Kadınların Antropometrik Ölçümleri ve Beslenme Alışkanlıkları Üzerinde Bir Araştırma. *J Nutr and Diet* 2010; 38(1-2): 9-20.
- Kılıç E, Şanlıer N. Üç Kuşak Kadınının Beslenme Alışkanlıklarının Karşılaştırılması. *Kastamonu Eğitim Dergisi* 2007; 15(1):31-44.
- Ermiş E, Doğan E, Erilli N, Satici A. Üniversite Öğrencilerinin Beslenme Alışkanlıklarının İncelenmesi: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Örneği. *Spor ve Performans Araştırmaları Dergisi* 2015; 6(1):30-40.
- Moy FM, Johari S, Ismail Y, Mahad R, Tie FH, Wan Ismail WMA. Breakfast Skipping and Its Associated Factors among Undergraduates in a Public University in

- Kuala Lumpur. Malaysian Journal of Nutrition. 2009; 15(2):165-74.
29. Karaduman T. Düzce’de Yaşayan Yetişkin Bireylerin Popüler Diyetleri Öğrendikleri Kaynaklar, Popüler Diyetler Hakkındaki Bilgileri ve Yanlış Uygulamaları. Yüksek Lisans Tezi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, 2015.
30. OECD. Health at a Glance 2019: OECD Indicators. OECD Publishing. Paris, 2019.
31. Ünal E, Ergör G (eds): Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. T.C. Sağlık Bakanlığı. Anıl Matbaacılık. Ankara, 2013.
32. Sözmen K, Ergör G, Ünal B. Hipertansiyon sıklığı, farkın dalığı, tedavi alma ve kan basıncı kontrolünü etkileyen etmenler, Dicle Tıp Dergisi, 2015; 42(2):199-207.
33. Akdağ R (ed): Türkiye Beden Ağırlığı Algısı Araştırması. T.C. Sağlık Bakanlığı. Ankara, Anıl Matbaacılık, 2012.
34. Bayan M, Yaman M. Anne Baba Eğitim Durumunun Adölesanların Beslenme Tavrı ve İnanışları Arasındaki İlişkisi. Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi. 2019; 12(67): 1082-93.
35. Burns CM, Tijhuis MAR, Seidell JS. The Relationship Between Quality of Life and Perceived Body Weight and Dieting History in Dutch Men and Women. Int J Obes (Lond) 2001; 25:1386-92.
36. Lemon SC, Rosal MC, Zapka J, Borg A, Andersen V. Contributions of Weight Perceptions to Weight Loss Attempts: Differences by Body Mass Index and Gender. Body Image 2009; 6(2):90-6.

# Patolojik Miyopi Olgularında Arka Segment ve Optik Koherens Tomografi Bulguları

## Posterior Segment and Optical Coherence Tomography Findings in Cases with Pathological Myopia

Mahmut KAYA<sup>1</sup>, Mehmet ÇITIRIK<sup>2</sup>, Çağrı İLHAN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Viranşehir Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları, Şanlıurfa, Türkiye

<sup>2</sup> SBÜ Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup> Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hatay, Türkiye

Yazışma Adresi  
Correspondence Address

**Çağrı İLHAN**

Alaattin Mah. Hatay Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Antakya, Türkiye

cagriilhan@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : Ağu 13, 2020  
Kabul tarihi / Accepted : Eyl 15, 2020  
Elektronik yayın tarihi : Eyl 01, 2021  
Online published

Bu makalede yapılacak atf:

Cite this article as:

Kaya M., Çitirik M, İlhan Ç.

Patolojik Miyopi Olgularında

Arka Segment ve

Optik Koherens Tomografi

Bulguları

Akd Tıp D / 2021; 7(3):341-345

Mahmut KAYA

ORCID ID: 0000-0002-8496-0169

Mehmet ÇITIRIK

ORCID ID: 0000-0002-0558-5576

Çağrı İLHAN

ORCID ID: 0000-0001-9122-2466

### ÖZ

#### Amaç

Türkiye ve ağırlıklı olarak Orta Anadolu nüfusuna hizmet veren Ankara ilindeki bir üçüncü basamak hastanede takip edilen patolojik miyopi (PM) olgularının, arka segment ve optik koherens tomografi (OKT) bulgularını geriye dönük incelemek.

#### Yöntem

Gözlemsel, olgu kontrol çalışmasında, olguların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Demografik veriler ve muayene bulguları dosyalardan elde edilirken, arka segment muayene ve OKT bulguları sisteme kayıtlı renkli fundus fotoğrafları ve OKT görüntülerinin tecrübeli bir retina uzmanı tarafından değerlendirilmesiyle elde edildi.

#### Bulgular

Çalışmaya 142 PM olgusunun 265 gözü dahil edildi. Olguların ortalama yaşı  $52,6 \pm 17,1$  (18 – 65) idi. En sık arka segment bulgusu %92,9 ile peripapiller atrofi idi ve bunu %71,3 ile diffüz/lokalize koryoretinal atrofi bulgusu takip etti. Tilte disk ve posterior stafilom daha sonra gelen arka segment muayene bulgularıydı. En sık rastlanan OKT bulguları ise sırasıyla %20,4 ile vitreomaküler ara yüzey bozuklukları, %14,6 ile aktif/skar koroid neovaskülarizasyonu ve %14,3 ile dik yokuş eğim idi. Kubbe şekilli makula (%13,9), maküler atrofi (%12,0) ve arka prekortikal vitreus boşluğu (%10,0) ise diğer üç bulgudan daha az sık olan OKT bulguları idi.

#### Sonuç

Türkiye ve Orta Anadolu popülasyonundaki PM olgularında en sık arka segment bulgusu peripapiller atrofiyken en sık OKT bulgusu vitreomaküler ara yüzey bozukluklarıydı.

**Anahtar Kelimeler:** Arka Segment, Fundus, OKT, Optik Koherens Tomografi, Patolojik Miyopi

#### ABSTRACT

##### Purpose:

To retrospectively investigate the posterior segment and optical coherence tomography (OCT) findings in cases with pathological myopia (PM) followed in a tertiary referral center in Ankara which serves the population in Turkey and mainly serving to Central Anatolia.

##### Methods:

In this observational, case-control study, the medical records of the cases were retrospectively examined. While demographic data and examination findings were obtained from the medical

DOI: 10.53394/akd.979247



records, the posterior segment examination and OCT findings were obtained by interpreting the recorded color fundus photographs and OCT images, by a single experienced retina specialist.

## Results

In this study, 265 eyes of 142 PM cases were included. The mean age of the subjects was  $52.6 \pm 17.1$  (18 - 65). The most common posterior segment finding was peripapillary atrophy with 92.9%, and it followed by diffuse/localized chorioretinal atrophy finding with 71.3%. Tilted disc and posterior staphyloma were subsequent posterior segment findings. The most common OCT findings were vitreomacular interface disorders with 20.4%, active/scar choroidal neovascularization with 14.6%, and steep curvature with 14.3%. Dome-shaped macula (13.9%), macular atrophy (12.0%), and posterior precortical vitreous pocket (10.0%) were less common OCT findings than the other three findings.

## Conclusion

The most common OCT findings was vitreomacular interface disorders while the most common posterior segment finding was peripapillary atrophy in PM cases in Turkey and Central Anatolian population.

**Key Words:** Posterior Segment, Fundus, OCT, Optical Coherence Tomography, Pathological Myopia.

Etik Kurul Onay Bilgisi: Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır (22/06/2020, KAEK-90/14).

## GİRİŞ

Yüksek miyopi, -6 dioptri (D) üzeri kırma kusuru olması durumu iken, 26 mm üzerindeki aksiyel uzunluk ve buna ilave skleranın ön-arka doğrultudaki sürekli genişlemesi durumu patolojik miyopi (PM) olarak adlandırılmaktadır (1). Eşlik eden retinal manifestasyonları sebebiyle PM, başta Uzak doğu popülasyonu olmak üzere, gelişmiş ülkelerdeki en önemli yasal körlük nedenlerinden biridir (2).

Optik koherens tomografi (OKT) retina ve optik sinir hakkında niceliksel ve niteliksel bilgi sağlayan çok önemli bir yöntemdir ve retina ve optik sinir patolojilerini tanımlamak için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (3). OKT'nin günlük oftalmoloji pratiğinde yaygın kullanımı sonrası, PM hastalığının bulguları, hastalığa eşlik eden patolojilerin tanımlanması ve hastalığın izlenmesinde önemli bilgiler sağlamaktadır.

Bu çalışmanın amacı, Ankara ilindeki yoğun hasta popülasyonuna sahip bir üçüncü basamak hastanesinde takip edilen PM olgularının, arka segment ve OKT bulgularının geriye dönük incelenerek literatür verileri ile karşılaştırılmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Geriye dönük, gözlemsel, olgu kontrol çalışması 1964 Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen etik standartlarına göre yapıldı ve araştırma ve yayın etiğine uyuldu. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alındı (11/12/2019,

KAEK-118/077). Ocak 2016 – Ocak 2020 tarihleri arasında takip edilen PM olgularının tıbbi kayıtları incelendi. -6 D üzerinde manifest refraksiyon sferik eşdeğeri ve 26 mm üzeri aksiyel uzunluğu olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bilinen başka herhangi bir göz hastalığı (üveit, glokom, anjioid streaks vs.) olanlar, retinayı etkileme potansiyeli taşıyan sistemik hastalığı (diyabetes mellitus, hipertansiyon, orak hücreli anemi vs.) veya ilaç (sıtma veya tüberküloz ilaçları gibi) kullanımı olanlar, göz travması veya cerrahisi öyküsü olanlar ve kronik ilaç kullanımı olan olgular çalışmanın dışında bırakıldı.

Olguların demografik verileri dosyalarından elde edildi. Arka segment muayene bulguları peripapiller atrofi, diffüz/lokalize koryoretinal atrofi, tilte disk ve posterior stafilom varlığı bakımından sisteme kayıtlı dosya muayene notları ve renkli fundus fotoğrafları aracılığıyla tekrar değerlendirildi. Benzer şekilde kayıtlar taranarak OKT (Spectralis, Heidelberg, Almanya) bulguları dik yokuş eğim, kubbe şekilli makula, maküler atrofi, arka prekortikal vitreus boşluğu, aktif/skar koroid neovaskülarizasyonu, vitreoretinal ara yüzey bozuklukları, miyopik foveoskizis ve vasküler mikrofoid varlığı bakımından tarandı. Renkli fundus fotoğrafı ve OKT kayıtlarındaki bulgular tecrübeli aynı retina uzmanı (M.Ç.) tarafından değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirme için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20.0 paket programı kullanıldı. Her bir bulgunun varlığı ya da yokluğu programa kaydedilerek bulguların görülme sıklıkları frekans analizi ile incelendi.

## BULGULAR

Çalışmaya 142 PM olgusunun 265 gözü dahil edildi. Olguların 77'si (%54,2) erkek, 65'i (%45,8) kadındı. Olguların ortalama yaşı  $52,6 \pm 17,1$  (18 – 65) idi. Ortalama manifest refraksiyon sferik eşdeğer  $10,5 \pm 4,8$  D (-16,5 – -6,0) iken ortalama aksiyel uzunluk  $29,6 \pm 2,2$  mm (26,51 – 33,88) idi. Olguların arka segment muayenesinde en sık rastlanan bulgu %92,9 ile peripapiller atrofi idi. Bunu %71,3 ile diffüz/lokalize koryoretinal atrofi takip etti. Tilted disk (%46,8) ve posterior stafilom (%11,4) daha sonra görülen arka segment muayene bulguları idi. Resim 1'de PM olgularındaki bazı arka segment bulgularına örnekler verilmektedir.



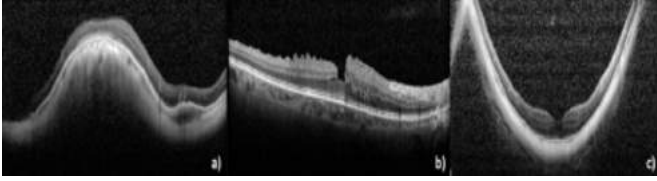
**Resim 1.** a) Peripapiller atrofi, b) tilte disk ve diffüz koryoretinal atrofi, c) tilte disk.

Tablo I PM olgularındaki arka segment muayene bulgularının detaylarını vermektedir.

**Tablo I** Patolojik miyopi olgularında arka segment muayenesindeki çeşitli bulgular ve görülme sıklıkları.

Bulgu	Sıklığı (%)
Peripapiller atrofi	92,9
Diffüz/lokalize koryoretinal atrofi	71,3
Tilte disk	46,8
Posterior stafilmom	11,4

Olgularda en sık rastlanan OKT bulguları sırasıyla vitreo-maküler ara yüzey bozuklukları (%20,4), %14,6 ile aktif/skar koroid neovaskülarizasyonu, %14,3 ile dik yokuş eğim ve %13,9 ile kubbe şekilli makula (%13,9) idi. Maküler atrofi (%12,0), arka prekortikal vitreus boşluğu (%10,0), Miyopik foveoskizis (%5,4) ve Vasküler mikrofold (%1,5) ise diğer üç bulguya oranla daha az sıklıkta görülen OKT bulguları idi. Resim II'de PM olgularındaki OKT bulgularının detayları Tablo II'de verilmektedir.



**Resim II.** a) Kubbe şekilli makula, b) epiretinal membran, miyopik foveoskizis ve lamellar makula deliği, c) dik yokuş eğim.

**Tablo II** Patolojik miyopi olgularında optik koherens tomografi ile belirlenen çeşitli bulgular ve görülme sıklıkları.

Bulgu	Sıklığı (%)
Vitreomaküler ara yüzey bozuklukları	20,4
Aktif/skar koroid neovaskülarizasyonu	14,6
Dik yokuş eğim	14,3
Kubbe şekilli makula	13,9
Maküler atrofi	12,0
Arka prekortikal vitreus boşluğu	10,0
Miyopik foveoskizis	5,4
Vasküler mikrofold	1,5

## TARTIŞMA

Çalışmanın sonuçlarına göre PM'deki en sık rastlanan arka segment muayene bulgusu peripapiller atrofi idi ve %92,9 oranında görüldü. Konu ile alakalı Singapur popülasyonunun

tarandığı bir başka seride bu oran %81 olarak bildirilmiştir (4). Bu çalışmada bildirilen oran Singapur'dan bildirilen orandan daha yüksektir. Bunun en büyük sebebi ise Singapur popülasyonunu içeren seriye PM özellikleri taşımayan yüksek miyop olguların da dahil edilmiş olmasıdır ki daha rafine bir hasta grubunda oranların daha yakın çıkacağı rahatlıkla öngörülebilir. Yine de peripapiller atrofinin PM olgularındaki en sık arka segment bulgusu olduğu tartışmasızdır.

Olguların renkli fundus fotoğraflarında diffüz/lokalize koryoretinal atrofi bulgusuna %71,3 oranında rastlandı. İndosiyenin yeşili anjiyografi ve ultrasonografinin kullanıldığı çalışmalarda yüksek miyop olgularda koroidal damarlanma ve dolaşımın olumsuz etkilendiğini ve buna ikincil koryoretinal ve skleral incelmelerin geliştiğini bildiren yayınlar vardır (5-7).

Bu çalışmada PM olgularındaki sık rastlanan bir arka segment bulgusu olarak tilte disk %46,8 oranında belirlenmiştir. Tilte disk PM'ye özgü bir arka segment bulgusu olmayıp, sağlıklı popülasyonda da %0,4 ila %3,5 oranları arasında görülebilmektedir (8, 9). PM olgularının tarandığı bir başka çalışmada bu oran %44,9 olarak bildirilmiştir ki bu oran, bu çalışmada bildirilen orana oldukça yakındır (10). İlginç bir sonuç bu çalışmada %11,4 olarak bildirilen posterior stafilmomun Singapur ve Mısır popülasyonlarının araştırıldığı başka serilerde bildirilen %23 ve %33,1 gibi oranlardan daha düşük olmasıdır (11, 12). Hatta Japonya'da yürütülen bir çalışmada bu oran %65 olarak bildirilmiştir (13). Her ne kadar bu çalışma popülasyonundaki posterior stafilmom oranının Japon toplumundaki kadar yüksek olmaması beklense de bu çalışmanın geriye dönük tasarımı ve posterior stafilmom varlığına karar verme noktasında dosya muayene notları ve 2 boyutlu renkli fundus fotoğrafının değerlendirmesinin yetersiz kalabilmesi nedeniyle, verilen oranın gerçek orandan bir miktar daha düşük olduğu düşünülebilir.

Uluslararası Vitreomaküler Traksiyon Çalışma Sınıflandırma Sistemi vitreomaküler ara yüzey bozukluklarını vitreomaküler yapışma, vitreomaküler traksiyon, epiretinal membran, tam kat makula deliği, lameller hol ve psödohol olarak tanımlanmıştır. PM olgularında vitreomaküler ara yüzey bozukluklarının oluşumundaki geçerli hipotez, ilerleyici ön-arka ve tanjansiyel traksiyonel kuvvetlerin etkisiyle anormal vitreoretinal ayrılmanın gerçekleşmesi şeklindedir. Bu çalışmada vitreoretinal ara yüzey bozuklukları olguların %20,4'ünde saptanmaktadır. Kobayashi ve ark. (14) çalışmalarında tam kat makula deliğini oranını PM olgular içinde %6-7 arasında bulmuşlardır. Lichtwitz ve ark. (15) ise kendi serilerinde epiretinal membran formasyonu oluşumunu %2 oranında belirtmişlerdir. Bu çalışmada verilen oran literatüre göre göreceli olarak yüksekse de çalışmanın yeni sınıflamaya göre dizayn edilmiş olması ve daha büyük bir çatı altındaki farklı hastalık ve durumları da içine alacak şekilde olguları sınıflaması bu farkı açıklamaktadır.

Hayashi ve ark. (13) koryoretinal atrofinin doğal bir sonucu olarak uzun vadede koroid neovaskülarizasyonu ve maküler atrofi geliştiğini bildirmişlerdir. PM olgularında koroid neovaskülarizasyonu gelişiminin esas nedeni artan aksiyel uzunluğa ikincil gelişen Bruch membran membran çatlak-

larıdır ve lezyonun en sık yerleşim yeri subfoveal alandır (16). Erişkin yaş gurubu PM olgularının incelendiği bu seride %14,6 oranla aktif/skar koroid neovaskülarizasyonu ve %12,0 oranla maküler atrofi, görüldüğü bildirilmektedir.

Bu seride dik yokuş eğim %14,3 ile en sık rastlanan OKT bulgularından biri olarak belirtilmektedir. Kubbe şekilli makula ise %13,9 oranında bildirilen bir başka sık OKT bulgusudur. Ohsugi ve ark. (17) bu oranı %8,5, Liang ve ark. (18) ise %20,1 olarak bildirmişlerdir. Olguların %10'unda arka prekortikal vitreus boşluğu vardı. Itakura ve ark. (19) çalışmalarında bu oranı %21 olarak bildirmişlerdir. İki çalışma arasındaki bu oransal fark, kullanılan OKT teknolojiyle ilişkili olabilir. Bu çalışmada, spektral domain OKT kullanılırken, söz konusu çalışmada swept source OKT kullanılmıştır ki 12 mm tarama boyu ve gelişmiş çözünürlük ile swept source OKT, vitreus ve retina patolojileri hakkında daha detaylı bilgi sağlayabilmektedir.

OKT teknolojisinin kullanımıyla daha sık tanımlanan bir başka patoloji de miyopik foveoskizisdir ki yüksek miyopi veya posterior stafilomlu olgulardaki iç retinal tabakaların ayrışması durumudur. Bu seride, miyopik foveoskizise %5,4 oranında rastlanmaktadır ki, bu oran literatürdeki Panozzo ve ark. (20) tarafından bildirilen %34,4 veya Henaine Berra ve ark. (21) tarafından bildirilen %14,65 gibi oranlara kıyasla çok daha düşüktür. OKT sonrası dönemde tanımlanan vasküler mikrofoid ise bu seride %1,5 sıklıkta bildirilirken Sayanagi ve ark. (22) bu oranı %2,9 olarak belirtmişlerdir.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı geriye dönük tasarımıdır. Çok geniş bir yaş grubunun çalışmaya dahil edilmesi, erken evre veya son dönem olarak kabul edilebilecek gözlerdeki farklı bulguların detaylı analizini de güçleştirmektedir.

## SONUÇ

Sonuç olarak PM çok çeşitli arka segment manifestasyonlarına neden olabilen ilerleyici bir hastalıktır ki bu çalışma da geniş hasta sayısı ile Türkiye ve Orta Anadolu popülasyonunun bir projeksiyonu olması bakımından önemlidir. PM'deki en sık rastlanan arka segment bulgusu peripapiller atrofi iken en sık rastlanan OKT bulgusu vitreomaküler ara yüzey bozukluklarıdır.

## Finansman veya Mali Destek:

Herhangi bir finansman veya mali destek kullanılmamıştır.

Çıkar Çatışması:

Herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemektedir.

Yazarların Katkısı:

Çalışmanın konsepti ve dizaynı : MÇ; MK; Çİ

Verilerin toplanması ve işlenmesi: MÇ; MK; Çİ

Verilerin analizi ve yorumlanması: MK; Çİ; MÇ

Literatür araştırması : MK; Çİ; MÇ

Makalenin yazımı : MK; Çİ; MÇ

Kritik gözden geçirme : Çİ; MÇ; MK

Yayınlanacak versiyonun nihai onayı: MK; Çİ; MÇ

Etik Kurul Onay Bilgisi: Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır (22/06/2020, KAEK-90/14).

## KAYNAKLAR

1. Silva R. Myopic maculopathy: a review. *Ophthalmology* 2012; 228: 197-213.
2. Resnikoff S, Pascolini D, Mariotti SP, Pokharel GP. Global magnitude of visual impairment caused by uncorrected refractive errors in 2004. *Bull World Health Organ* 2008; 86: 63-70.
3. Çıtırık M, İlhan Ç, Teke MY. Optik koherens tomografi. *Güncel Retina* 2017; 1: 58-68.
4. Chang L, Pan CW, Ohno-Matsui K, Lin X, Cheung GC, Gazzard G, Koh V, Hamzah H, Tai ES, Lim SC, Mitchell P, Young TL, Aung T, Wong TY, Saw SM. Myopia-related fundus changes in Singapore adults with high myopia. *Am J Ophthalmol* 2013; 155: 991-999.
5. Moriyama M, Ohno-Matsui K, Futagami S, Yoshida T, Hayashi K, Shimada N, Kojima A, Tokoro T, Mochizuki M. Morphology and long-term changes of choroidal vascular structure in highly myopic eyes with and without posterior staphyloma. *Ophthalmology* 2007; 114: 1755-1762.
6. Quaranta M, Arnold J, Coscas G, Français C, Quentel G, Kuhn D, Soubre G. Indocyanine green angiographic features of pathologic myopia. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 663-671.
7. Akyol N, Kukner AS, Ozdemir T, Esmerligil S. Choroidal and retinal blood flow changes in degenerative myopia. *Can J Ophthalmol* 1996; 31: 113-119.
8. How AC, Tan GS, Chan YH, Wong TTL, Seah SK, Foster PJ, Aung T. Population prevalence of tilted and torted optic discs among an adult Chinese population in Singapore: the Tanjong Pagar Study. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 894-899.
9. Giuffrè G. Tilted discs and central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993; 231: 41-42.
10. Tong L, Chan YH, Gazzard G, Loon SC, Fong A, Selvaraj P, Healey PR, Tan D, Wong TY, Saw SM. Heidelberg retinal tomography of optic disc and nerve fiber layer in Singapore children: variations with disc tilt and refractive error. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 4939-4944.
11. Chang L, Pan CW, Ohno-Matsui K, Lin X, Cheung GCM, Gazzard G, Koh V, Hamzah H, Tai ES, Lim SC, Mitchell P, Young TL, Aung T, Wong TY, Saw SM. Myopia-related fundus changes in Singapore adults with high myopia. *Am J Ophthalmol* 2013; 155: 991-999.
12. Ayman GE, Mohamed MK, Soheir MA, Hassan AM. Prevalence and Associations of Posterior Segment Manifestations in a Cohort of Egyptian Patients with Pathological Myopia. *Curr Eye Res* 2019; 44: 955-962.
13. Hayashi K, Ohno-Matsui K, Shimada N, Moriyama M, Kojima A, Hayashi W, Yasuzumi K, Nagaoka N, Saka N, Yoshida T, Tokoro T, Mochizuki M. Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. *Ophthalmology* 2010; 117: 1595-1611.
14. Kobayashi H, Kobayashi K, Okinami S. Macular hole and myopic refraction. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1269-1273.

15. Lichtwitz O, Boissonnot M, Mercie M, Ingrad P, Leveziel N. Prevalence of macular complications associated with high myopia by multimodal imaging. *J Fr Ophtalmol* 2016; 39: 355-363.
16. Göker YŞ, Özkaya A, Gülen Coşar M, Yazıcı AT, Demirok A. Dejeneratif miyopili bir hastada farklı zamanlarda ortaya çıkan koroidal neovaskülarizasyon ve miyopik foveoskizis. *Ret-Vit* 2014; 22: 308-311.
17. Ohsugi H, Ikuno Y, Oshima K, Yamauchi T, Tabuchi H. Morphologic characteristics of macular complications of a dome-shaped macula determined by swept-source optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2014; 158: 162-170.
18. Liang IC, Shimada N, Tanaka Y, Nagaoka N, Moriyama M, Yoshida T, Ohno-Matsui K. Comparison of clinical features in highly myopic eyes with and without a dome-shaped macula. *Ophthalmology* 2015; 122: 1591-1600.
19. Itakura H, Kishi S, Li D, Akiyama H. En Face Imaging of Posterior Precortical Vitreous Pockets Using Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56: 2898-2900.
20. Panozzo G, Mercanti A. Optical coherence tomography findings in myopic traction maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1455-1460.
21. Henaine-Berra A, Zand-Hadas IM, Fromow-Guerra J, Garcı ´a-Aguirre G. Prevalence of macular anatomic abnormalities in high myopia. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2013; 44: 140-144.
22. Sayanagi K, Ikuno Y, Gomi F, Tano Y. Retinal vascular microfolds in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 658-663.

# Bilateral Reinke Ödemi Cerrahisi Sonrası Ses Kalitesinin Akustik Analiz ile Değerlendirilmesi

## Evaluation of Sound Quality by Acoustic Analysis After Bilateral Reinke's Edema Surgery

Nevreste Didem SONBAY YILMAZ<sup>1</sup>, Cansu AFYONCU<sup>2</sup>, Nuray ENSARİ<sup>1</sup>, Muhammet YILDIZ<sup>1</sup>, Özer Erdem GÜR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB, Antalya, Türkiye

<sup>2</sup>Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dil ve Konuşma Bozuklukları Merkezi, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi  
Correspondence Address

**Nevreste Didem  
SONBAY YILMAZ**  
Antalya Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, KBB,  
Antalya, Türkiye

didem\_ece@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : Ağu 05, 2020  
Kabul tarihi / Accepted : Eki 19, 2020  
Elektronik yayın tarihi : Eyl 01, 2021  
Online published

Bu makalede yapılacak atf:

Cite this article as:  
Sonbay Yılmaz N.D,  
Afyoncu C, Ensari N,  
Yıldız M, Ozer E.G.

Bilateral Reinke Ödemi  
Cerrahisi Sonrası  
Ses Kalitesinin Akustik  
Analiz ile Değerlendirilmesi  
Akd Tıp D / 2021; 7(3):346-349

Nevreste Didem  
SONBAY YILMAZ  
ORCID ID: 0000-0002-6018-7693  
Cansu AFYONCU  
ORCID ID: 0000-0001-5257-4792  
Nuray ENSARİ  
ORCID ID: 0000-0002-3373-9173  
Muhammet YILDIZ  
ORCID ID: 0000-0002-1771-7345  
Özer Erdem GÜR  
ORCID ID: 0000-0002-2846-4136

### ÖZ

#### Giriş:

Bu çalışmada Reinke ödemi tanısı alan etyolojik faktörler düzeltildikten sonra cerrahi kararı verilen hastalarda cerrahi öncesi ve sonrası yapılan ses değerlendirilerek literatür eşliğinde tartışıldı.

#### Gereç ve Yöntemler:

Servisimizde 2015-2019 yılları arasında bilateral reinke ödemi tanısı ile opere edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Bütün hastaların operasyondan 1 hafta önce ve operasyondan 1 ay sonra kontrollerinde ses kayıtları akustik ve spektrografik olarak kaydedildi. Akustik analizde; ortalama temel frekans (Fo), ortalama şiddet, jitter yüzdesi (%), shimmer yüzdesi (%) parametreleri ölçüldü. Operasyon öncesi ve sonrası değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Ameliyat öncesi ve sonrası akustik analiz bulgularının karşılaştırılması sonucunda, Fo parametresi hariç tüm parametrelerde anlamlı fark saptandı.

Sonuç: Reinke ödemi; Reinke boşluğunun karakteristik histolojik ile iyi huylu polipoid dejenerasyonudur. Etyolojik faktörler oradan kaldırıldıktan sonra yapılan endolaringeal cerrahi ses kalitesini oldukça yükseltir.

**Anahtar Kelimeler:** Endolaringeal Cerrahi, Reinke Ödemi, Ses Analizi

#### Objectives:

In this study, after the correction of the etiological factors diagnosed as Reinke edema, the sound made before and after surgery was evaluated in patients with surgical decision and discussed with the literature.

#### Methods:

Patients who were operated at our service with a diagnosis of bilateral reink edema between 2015-2019 were evaluated retrospectively. The voice recordings of all patients were recorded acoustic and spectrographically 1 week before the operation and 1 month after the operation. In acoustic analysis, Mean basic frequency (Fo), mean intensity, percentage of jitter (%), percentage of shimmer (%) were measured. The values before and after the operation were compared statistically.

#### Results:

As a result of comparison of acoustic analysis findings before and after the operation, a significant difference was found in all parameters except Fo parameter.

Conclusion: Reinke's edema; It is a benign polypoid degeneration with characteristic histology of the reinke cavity. Endolaryngeal surgery performed after the etiological factors are removed from there increases the sound quality.

DOI: 10.53394/akd.979341

**Key Words:** Endolaryngeal Surgery, Endolaryngeal Surgery, Voice Analysis

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih:20/06/2019 Karar No:15/5).

## GİRİŞ:

Reinke ödemi; kord vokallerin benign, diffüz polipoid dejenerasyonu ile karakterize hastalıktır. Polipoid kordit, polipoid larenjit, polipoid dejenerasyon, sigara polibi ve kronik hipertrofik larenjit, olarak da adlandırılır (1).

Vokal kordlar; epitel lamina propria ve kas tabakasından oluşur. Lamina proprianın yüzeysel ve derin tabası arasındaki potansiyel boşluğa Reinke Boşluğu adı verilir. Reinke ödemi bu boşluğun jelatinöz-müsinöz sıvı ile dolması ile meydana gelir. Bu sıvı vokal kordların kitlesini artırır ve ses perdesinin değişmesine sebep olur (1,2). İlerleyen dönemlerde jelatinöz-müsinöz sıvı yerini fibröz dokuya bırakır ve vokal kordlarda polipoid dejenerasyon görülür (3).

Sesin kötü kullanımı, sigara ve reflü reinke ödemi için önemli üç etiyolojik faktördür (1). Hipotiroidi de etiyolojik faktör olarak suçlansa da bu konuda tam bir görüş birliği yoktur (4). 40 yaş üstü sigara içen konuşmayı seven kadınlarda görülür (1,2). En sık şikayet disfonidir. Ses kısık, boğuk, pürüzlü, çatalı çıkabilir ve oldukça kalın bir tondadır. Hasta ses çıkarmak için efor harcamaktan şikayet eder. Bazen ödem hava yolunu kapatacak kadar büyük olabilir ancak reinke ödemi sıklıkla membranöz vokal kord ile sınırlıdır. Solunumda posterior açıklığı sağlayan kartilaginöz vokal kord genellikle tutulmadığından solunum sıkıntısı nadiren gelişir (1). Çoğunlukla bilateral olsa da genellikle asimettiktir (1,5). Her iki cinsiyette de görülebilir. Ancak seste kalınlaşma kadınları daha çok rahatsız ettiği için daha erken doktora başvururlar (1). Reinke ödeminin şiddeti; ödemin hava yolunu kapatmasına göre 4 gruba ayrılır. Hava yolunu %25 den az daraltıyorsa Grade 1, %25-50 arası Grade 2, %50-75 arası Grade 3, %75 ve üzeri Grade 4 olarak değerlendirilir (1).

Bu çalışmada Reinke ödemi tanısı alan etiyolojik faktörler düzeltildikten sonra cerrahi kararı verilen hastalarda cerrahi öncesi ve sonrası yapılan ses değerlendirilerek literatür eşliğinde tartışıldı.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER:

Servisimizde 2015-2019 yılları arasında bilateral reinke ödemi tanısı ile opere edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih:20/06/2019 Karar No:15/5). Çalışmamız 1964 Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiş ve araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur. Operasyon öncesinde bütün hastalara en az 3 hafta boyunca ses hijyeni eğitimi verildi. Bu süre zarfında sigara veya alkol gibi iritan madde kullanımına devam eden hastalar, reflü şikayetleri devam eden hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bütün hastalardan operasyon öncesinde tiroid fonksiyon testleri istendi ve ötiroid olan hastalar çalışmaya

dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların flexible laringoskopi kayıtları değerlendirilerek bilateral reinke ödemi tanısı doğrulandı. Tüm hastalara tek bir cerrah tarafından genel anestezi altında, mikroskop eşliğinde mikroflep tekniği ile fonocerrahi uygulandı (Şekil I).



**Şekil 1:** Bilateral Reinke Ödemi (cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası 1. Ay)

Bütün hastaların operasyondan 1 hafta önce ve operasyondan 1 ay sonra kontrollerinde ses kayıtları akustik ve spektrografik olarak kaydedildi. Kayıtlar, dil ve konuşma terapisti tarafından kliniğimizdeki odyometri laboratuvarında ses yalıtımlı bir odada hasta dik oturulup gevşeme egzersizleri yapıldıktan sonra Audio-Technica AT2005 model dinamik mikrofon (Audio-Technica; Western Hemisphere, USA) ile mikrofon ağızdan 10-15 cm uzakta tutularak kaydedildi. Ses kayıtları için Audacity (Audacity for Windows 98/ME/2000/XP) programı kullanıldı.

Her hastanın, derin bir inspiryum sonrası çıkartabildiği maksimum /a/ sesi kaydedilerek maksimum fonasyon zamanı (MFZ) belirlendi. Yine derin bir inspiryum sonrası çıkartabildiği /s/ ve /z/sesleri kaydedildi. /s/ ve /z/ seslerinin süreleri birbirine oranlanarak s/z oranı hesaplandı. Akustik analiz için 3 sn süreli düz /a/ sesi kaydedildi. Kaydedilen /a/ sesi akustik analiz için Praat yazılımı (Praat software, version 2.5) kullanılarak değerlendirildi ve ortalama temel frekans (Fo), ortalama şiddet, jitter yüzdeleri (%), shimmer yüzdeleri, (%) parametreleri ölçüldü. Operasyon öncesi ve sonrası değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

## BULGULAR:

Çalışmaya 15 hasta dahil edildi. 15 hastanın tümü kadındı. Yaş aralıkları 38-75 (ortalama 55) idi. Üç hasta Grade 1, 6 hasta Grade 2, 4 hasta Grade 3, 2 hasta Grade 4 idi. Ameliyat öncesi ve sonrası akustik analiz bulgularının karşılaştırılması sonucunda, Fo parametresi hariç tüm parametrelerde anlamlı fark saptandı (Tablo I).

**Tablo I** Cerrahi öncesi ve sonrası akustik analiz sonuçları

	Ameliyat Öncesi Ort.±SS	Ameliyat Sonrası Ort.±SS	P
Maksimum Fonasyon Zamanı	6.5±5.2	19.2±4.8	<0.001
Temel Frekans	155.2±63.7	162.8±51.6	>0.05
Jitter	1.9±2.1	0.6±1.3	<0.001
Shimmer	9.7±1.8	1.5±3.2	<0.001
s/z oranı	1.8±2.4	1.0±0.8	<0.001

Ameliyat sonrası; s/z oranı, jitter ve shimmer yüzdesi değerlerinde anlamlı derecede düşüş, buna karşın MFZ değerlerinde ise anlamlı derecede yükselme saptandı. Ameliyat sonrası Fo değerinde ise düşüş olmasına rağmen bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi.

### TARTIŞMA:

Sesin, ses kayıtları ile objektif olarak ölçülebilmesi hem klinik olarak ses hastalıklarının tanı ve tedavisinde hem de girişim öncesi veya sonrasında değişikliklerin dökümantasyonunda oldukça önemlidir (6). Ayrıca kayıt sırasında yapılan küçük değişiklikler ses analiz sonuçlarında büyük değişikliklere neden olabilir. Bu nedenle de kayıtların standardizasyonu çok önemlidir. Bu nedenle hastalar arasında ses analizi yapılırken aynı mikrofon, aynı sessiz oda kullanılması ve mikrofonun dudağa mesafesi her ölçümde aynı olmalıdır. Reinke ödemi de; özellikle kadınlarda seslerindeki belirgin değişikliğin yarattığı tedirginlik nedeniyle ses kayıtlarının alınmasında sorunlara sebep olabilir.

Ses analizinde kullanılan birçok parametre kullanılır. Temel frekans; ses kıvrımlarının saniyede oluşan açılma kapanma sayısıdır. Gırtlak düzeyinde tespit edilen en ilkel ses frekansıdır. Jitter; analizi yapılan sesin her periyodunun kendinden sonraki periyot ile farkının mutlak değerinin ortalamasıdır. Ses tellerinin düzensizliğini gösterir. Shimmer; sesin her periyodunun kendinden sonraki periyotla arasındaki şiddet farkının mutlak değerinin ortalamasını ortalama periyot şiddetine bölerek elde edilir. Kısa aralıklarla ses dalgasının amplitütleri arasındaki rölatif değişikliği göstermektedir (7).

Reinke ödemi sesini kötü kullanan, sigara içen kadınlarda daha sık görülür (1,4). Larinks yassı hücreli karsinomunda da en önemli risk faktörü sigaradır (1). Bu durum göz önüne alındığında reinke ödemi de premalign bir lezyon olarak kabul edilebilir. Ancak sanılanın aksine reinke ödeminde displazi görülme sıklığı %0-3 (8), yassı hücreli karsinom gelişme sıklığı %0,01 olarak gösterilmiştir (9) Birçok araştırmacı bu durumu reinke ödeminde vokal kord da meydana gelen enflamatuvar değişikliklere bağlı antioksidan cevabın artmasına bağlamıştır (1).

Tedavide en önemli amaç sesin kalitesinin düzeltilmesidir (2,10). Bu nedenle öncelikle etyolojik faktörler düzeltilmelidir. Sigara ve alkol tüketiminin kesilmesi, ses hijyeni sağlanması ve reflünün tedavi edilmesi tedavide birinci basamaktır. Ancak bütün etyolojik faktörler düzeltilse bile reinke boşluğunda lenfatik doku olmadığından, ödem tamamıyla rezorbe olamaz (1). Bu nedenle birçok hastada cerrahi müdahale gerekmektedir. Reinke ödemi cerrahisinde eskiden kullanılan kord vokal mukozasının soyulması yani stripping yöntemi ciddi afoniye neden olması nedeniyle günümüzde yerini mikrofleptekniğine bırakmıştır (1,2,11). Bu teknikte kord vokal mukozasına bir kesi yapılarak lamina proprianın yüzeyel tabakasında yerleşmiş olan koyu kıvamlı jelatinöz sıvı drene edilir. Gevşemiş mukozanın fazla kısmının rezeksiyonu da gerekebilir (1,11). Reinke ödemi ön komissüre kadar uzanmadığı için aynı seansda her iki korda müdahale edilebilir (1,2,11). Bizde bütün hastalarımızda aynı

seansta mikrofleptekniği ile her iki vokal korda cerrahi uyguladık. Postoperatif izlemlerde yapışıklık veya web saptamadık. Ancak bizim takip süremiz nispeten kısa (10 ay-3 yıl) idi.

Cerrahi sonrasında düzelme klinik olarak oldukça başarılı olsa da akustik ölçümler de tam bir düzelme görülmeyebilir (1). Tavulac ve ark (1) yaptıkları çalışmada cerrahi öncesi temel frekans 120-130 Hz arasında belirlemişlerdir. Cerrahi sonrasında ses kalitesinde belirgin olarak düzelse bile temel frekans normal sınırlar olan 180-230 Hz aralığında değilde 150 Hz civarında kaldığını göstermişlerdir. Yani cerrahi sonrasında temel frekansın %81 hastada normal sınırlar arasına girmediğini göstermişlerdir. Bu nedenle cerrahi kararı verildikten sonra mümkün olduğunca konservatif olmalıdır. Dursun ve ark (5) ise Reinke ödemi cerrahisi sonrasında temel frekansta istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da jitter, shimmer, maksimum fonasyon hızı ve s/z oranında istatistiksel anlamda düzelme görülmüştür. Çünkü operasyon sonrasında ödemin gerilemesi ile azalan kitle etkisi vokal kordların açılıp kapanma periyodu ve kord vokal mukozası vibrasyonunu artırır. Vokal kord mukozasının vibrasyonu arttığı için kişi ses çıkarmak için efor sarfetmez. Glottik periyodun artması içinde jitter, shimmer, maksimum fonasyon hızı ve s/z oranında belirgin düzelme meydana gelir. Ayrıca ödem nedeniyle tam kapanamayan vokal kordlar operasyon sonrasında tam kapanabildiği için ve mukozanın vibrasyonu arttığı için kişi ses çıkarmak için efor sarfetmez ve böylece maksimum fonasyon hızı ve s/z oranında düzelme meydana gelir. Temel frekansta bir artış görüldü de bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Biz bu durumu hastaların evrelemesine bağladık. Bizim görüşümüz; çalışmaya aldığımız hastaların hepsi ileri evre olsaydı temel frekansta da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptayabilirdik. Çünkü erken evre reinke ödeminde glottik döngü üzerinde belirgin bir değişiklik yaratsada mukozal vibrasyonlarda belirgin bir düzelme olmayabilir. Dolayısıyla erken evredeki hastalar cerrahi sonrasında temel frekansta bir düzelme olur ancak bu düzelme istatistiksel verilere yansımamış olabilir.

Postoperatif dönemde rekkürens oranı; sigara ve alkol gibi iritanlardan uzak durulduğu süre içerisinde oldukça düşüktür. Ancak postoperatif dönemde sigara bırakılmazsa nüks oranı %58 olarak bildirilmiştir (12). Bizim hastalarımızda nüks ile kliniğimize başvuran hasta olmamıştır. Bu durumu biz; takip süresinin kısa olmasına (10 ay-3 yıl) bağlamaktayız.

### Sonuç:

Reinke ödemi; Reinke boşluğunun karakteristik histolojik ile iyi huylu polipoid dejenerasyonudur. Etiyolojik faktörler oradan kaldırıldıktan sonra yapılan endolarengeal cerrahi ses kalitesini oldukça yükseltir.

### Finansman veya Mali Destek:

Yoktur

Çıkar Çatışması:

Yoktur

Yazarların Katkısı:

Çalışmanın konsepti ve dizaynı: NDS,CA,ÖEG

Verilerin toplanması ve işlenmesi: NDS,CA

Verilerin analizi ve yorumlanması: NDS;ÖEG

Literatür araştırması: NDS,MY

Makalenin yazımı: NDS,NE

Kritik gözden geçirme: NDS,ÖEG

Yayınlanacak versiyonun nihai onayı: NDS,NE,MY,ÖEG  
Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan  
onay alınmıştır (Tarih:20/06/2019 Karar No:15/5).

### KAYNAKLAR:

1. Tavaluc R, Tan-Geller M. Reinke's Edema. *Otolaryngol Clin North Am.* 2019; 52(4):627-35. (PMID: 31101355)
2. Zeitels SM, Hillman RE, Bunting GW, Vaughn T. Reinke's edema: phonatory mechanisms and management strategies. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1997; 106(7):533-43. (PMID: 9228851)
3. Khodeir MS, Hassan SM, El Shoubary AM, Saad MNA. Surgical and Nonsurgical Lines of Treatment of Reinke's Edema: A Systematic Literature Review. *J Voice.* 2019; 21.pii: S0892-1997(19)30344-3. (PMID: 31761692).
4. Tsikoudas A, Kochillas X, Vernham G. Reinke's oedema, hormones and hormone replacement therapy. *J Laryngol Otol* 2006;120(10):849-52. (PMID: 16716238)
5. Dursun G, Ozgursoy OB, Kemal O, Coruh I. One-year follow up results of combined use of CO2 laser and cold instrumentation for Reinke's edema surgery in professional voice users. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264(9):1027-32. (PMID: 17431653)
6. Woodson GE, Cannito M. Voice analysis. CW Cummings, JM Fredrickson, LA Harker, CJ Krause, MA Richardson, DE Schuller (Ed). Cummings Otolaryngology—Head & Neck Surgery.3rd edition. Philadelphia: Mosby-Year Book Inc; 1998.page 1876-1890
7. Sarica S, Bilal N, Sağiroğlu S, Oğuzhan O, Altınışık M, Kılıç MA. Farklı Analiz Programları Kullanarak Sesin Frekans ve Perturbation Parametrelerinin Karşılaştırılması. *KBB BBC Derg* 2017;25 (2):13-20
8. Martins RH, Fabro AT, Domingues MA, Chi AP, Gregorio EA. Is Reinke's edema a precancerous lesion? Histological and electron microscopic aspects. *J Voice* 2009;23(6):721-25. (PMID: 18619781)
9. Lim S, Sau P, Cooper L, McPhaden A, Mackenzie K. The incidence of premalignant and malignant disease in Reinke's edema. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;150(3):434-6. (PMID: 24436463)
10. Remacle M, Friedrich G, Dikkers FG, de Jong F. Phono surgery of the vocal folds: a classification proposal. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2003;260:1-6. (PMID: 12520347).
11. Honda K, Haji T, Maruyama H. Functional results of Reinke's edema surgery using a microdebrider. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010;119(1):32-6. PMID: 20128184)
12. Nielsen VM, Hojslet PE, Karlslose M. Surgical treatment of Reinke's oedema (Long-term results). *J Laryngol Otol* 1986;100(02):187-90.



# The efficiency of dental volumetric tomography-derived radiomorphometric indices for diagnosing osteoporosis

## Osteoporoz Teşhisinde Dental Volümetrik Tomografiden Üretilen Radyomorfometrik İndekslerin Etkinliği

Burcu EVLİCE<sup>1</sup>, Ufuk TATLI<sup>2</sup>, Tunay SARPEL<sup>3</sup>, Haluk ÖZTUNÇ<sup>4</sup>

1 Çukurova University Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Radiology, Adana, Turkey

2 Çukurova University Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Adana, Turkey

3 Çukurova University Faculty of Medicine, Physical Medicine and Rehabilitation, Adana, Turkey

4 Kyrenia University Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Radiology, Kyrenia, Turkish Republic of Northern Cyprus

Yazışma Adresi  
Correspondence Address

**Burcu EVLİCE**

Çukurova University Faculty of  
Dentistry, Department of Oral and  
Maxillofacial Radiology  
, Adana, Turkey

burcu.evlince@gmail.com

Geliş tarihi / Received : Kas 11, 2020

Kabul tarihi / Accepted : Ara 03, 2020

Elektronik yayın tarihi : Eyl 01, 2021

Online published

Cite this article as:

Bu makalede yapılacak atf:

Evlince B, Tatlı U,

Sarpel T, Öztunç H

The efficiency of dental

volumetric tomography-

derived radiomorphometric

indices for diagnosing

osteoporosis

Akd Med J / 2021; 7(3):350-354

Burcu EVLİCE

ORCID ID: 0000-0003-3384-0092

Ufuk TATLI

ORCID ID: 0000-0003-1580-9980

Tunay SARPEL

ORCID ID: 0000-0002-6519-9757

Haluk ÖZTUNÇ

ORCID ID: 0000-0001-8321-1599

### ABSTRACT

#### Objective:

The aim of the present study was to assess the efficiency of dental volumetric tomography (DVT) radiomorphometric indices to detect osteoporosis in post-menopausal females, compare them with the osteopenic and normal groups and to assess the correlations of the DVT findings with the bone mineral density values measured by Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA).

#### Method:

This study consisted of 120 post-menopausal females, with age ranging from 48 to 67 years. Based on their DEXA results, they were classified into osteoporotic, osteopenic and normal groups. Dental volumetric tomographic radiomorphometric indices were measured and compared with DEXA parameters of the patients.

#### Results:

Dental volumetric cortical thickness (DVT-CT) displayed significant differences between the groups and decreased in osteoporotic individuals. The mean values of dental volumetric tomographic mandibular index superior (DVT-MIS) and dental volumetric tomographic mandibular index inferior (DVT-MII) for osteoporosis group was significantly lower than osteopenic and normal groups. In both normal and osteopenic patient groups, there were significant correlations between the spine t score and DVT-MIS ( $p < 0.05$ ). Osteoporotic patient group displayed statistically significant relationship between spine t score and DVT-CT.

#### Conclusions:

DVT-CT parameter which was found to be associated with the spine DEXA measurements, can be used to diagnose osteoporotic patients. Dental volumetric tomography can help clinicians as a useful tool to evaluate osteoporotic patients.

**Keywords:** Dental volumetric tomography, Dual energy x-ray absorptiometry, Osteoporosis.

### ÖZ

#### Amaç:

Bu çalışmanın amacı post-menapozal hastalarda osteoporozu saptamak için dental volumetrik tomografi (DVT) radyomorfometrik indekslerinin etkinliğini değerlendirmek, bunları osteopenik ve normal gruplarla karşılaştırmak ve çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) ile ölçülen kemik mineral yoğunluğu değerleri ile DVT bulgularının korelasyonlarını değerlendirmektir.

**Yöntem:**

Bu çalışmaya, yaşları 48- 67 arasında değişen 120 post-menopozal hasta dahil edildi. Çalışma grubu DEXA sonuçlarına göre osteoporotik, osteopenik ve normal olarak sınıflandırıldı. Dental volumetrik tomografik radyomorfometrik indeksler ölçüldü ve hastaların DEXA parametreleri ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:**

Dental volumetrik kortikal kalınlık (DVT-KK) gruplar arasında önemli farklılıklar gösterdi ve osteoporotik bireylerde azaldı. Osteoporoz grubunda dental volümetrik tomografik mandibular indeks superior (DVT-MIS) ve dental volümetrik tomografik mandibular indeks inferior (DVT-MII) ortalama değerleri, osteopenik ve normal gruplara göre anlamlı olarak düşüktü. Hem normal hem de osteopenik grupta, omurga t skoru ile DVT-MIS arasında anlamlı korelasyon vardı ( $p < 0.05$ ). Osteoporotik hasta grubu, omurga t skoru ile DVT-KK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterdi.

**Sonuç:**

Omurga DEXA ölçümleri ile ilişkili olduğu bulunan DVT-KK parametresi, osteoporotik hastaları teşhis etmek için kullanılabilir. Dental volümetrik tomografi, klinisyenlere osteoporotik hastaları değerlendirmek için yararlı bir araç olarak yardımcı olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Çift enerjili X-ışını absorpsiyometri, Dental volumetrik tomografi, Osteoporoz.

**Introduction**

Bone Mineral Density (BMD) in the scope of densitometer is defined as bone tissue mass that includes both bone and bone marrow components. Before the development of bone densitometers, bone density was measured using X-ray by comparing the radiance of the skeleton with other surrounding tissues (1). Osteoporosis, which causes low bone quality, is a chronic, systemic metabolic bone disease that affects people's quality of life. Osteoporosis-related changes in jawbones are not different from the other bones of the body (2).

Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) is commonly performed for measuring BMD (3). Although DEXA has been considered the gold standard for this purpose, it has some disadvantages, such as large equipment size, high cost, and difficulty in interpreting results, which limit its utility (4). In DEXA, BMD, z-scores and t-scores are reported. Per standard protocol, a t-score between  $-1.0$  and  $-2.4$  yields a diagnosis of osteopenia; a t-score below  $-2.5$  corresponds to a diagnosis of osteoporosis (5,6).

Dental volumetric tomography (DVT), which is also known as cone beam computed tomography (CBCT), became a useful tool for oral and maxillofacial imaging, providing clinicians access to excellent image quality and greater diagnostic accuracy and sensitivity (7-9). CBCT allows images to be acquired using a low dose of radiation, shorter patient examination time and lower costs than conventional computerized tomography (CT), which makes its routine use

practicable for oral and maxillofacial imaging and surgical procedures (7-9).

The primary aim of the present study was to assess the efficiency of radiomorphometric indices to detect osteoporosis in post-menopausal females and compare the results with the osteopenic and normal groups. The second aim was to assess the correlations of the CBCT findings with the bone mineral density values measured by DEXA.

**Materials and Methods**

This study was approved by Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee of Cukurova University Faculty of Medicine (approval number: 30.06.2009-7). The participants of the study were 120 post-menopausal women (ages range between 48 and 67; average:  $59.9 \pm 5.33$ ) whose BMD measurements were performed using DEXA (Hologic Explorer QDR, Hologic Inc., Bedford, MA 01730, USA) device in the same month. The participants were divided into three groups as normal group ( $n=40$ ), osteopenia group ( $n=40$ ) and osteoporosis group ( $n=40$ ) according to the WHO criteria. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. All the participants signed the informed consent form. The exclusion criteria were as follows: individuals with metabolic diseases (hyper / hypoparathyroidism, diabetes mellitus, osteomalacia, thyrotoxicosis and renal disease), hormone replacement treatment, early menopause, medication that can affect BMD, chronic alcoholism and long-term partial or total edentulism without prosthetic rehabilitation.

Each patient's BMD value, t-score and z-score were measured in terms of L1-L4 spine from the lumbar area, femur neck of the left femoral area and total hip ( $g/cm^2$ ) with DEXA method.

The participants of the study were referred from Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Faculty of Medicine, Cukurova University to Department of Oral and Maxillofacial Radiology, Faculty of Dentistry in order to evaluate jaw-bones by CBCT scanning. Images were obtained from the institution's CBCT device (Iluma CBCT Scanner, imtec imaging, LLC, Ardmore, OK, USA) at 120 kV, 3.8 mA, 20 seconds, FOV of  $24.4 \times 19.5$  cm and the voxel size was  $0.3 \text{ mm}^3$ .

Two oral and maxillofacial radiologists performed the linear and radiomorphometric measurements on a 22-inch LG Flatron monitor (LG, Seoul, Korea) set at a screen resolution of  $1440 \times 900$  pixel screen resolution and 32-bit color depth. Each image was evaluated separately in a random order using the CBCT device software and enhancement tools of the imaging system. Images were re-evaluated 2 weeks after the initial evaluation to permit calculation of the intraclass correlation coefficient (ICC) with a confidence interval (CI) of 95%.

**Radiomorphometric Measurements**

The measurements were performed on coronal CBCT images by modifying Ledgerton's (10) classification on the panoram-

ic images (11). Coronal sections were evaluated in the posteroanterior direction. The images with the inferior and superior borders of foramen mentale (FM) and inferior border of cortical bone were enrolled in the study.

A- Dental Volumetric Tomographic Mandibular Index (DVT-MI)

DVT-MI Superior (DVTMIS): The ratio of the distance between the line tangential to the inferior border of cortical bone in the coronal sections and the line parallel to this line and tangential to the superior border of FM were measured on the right and left sides, and the mean values were calculated (Figure 1).

DVT-MI Inferior (DVTMII): The ratio of the distance between the line tangential to the inferior border of cortical bone in the coronal sections and the line parallel to this line and tangential to the inferior level of FM were measured on the right and left sides, and the mean values were calculated (Figure 1).

B- Dental Volumetric Tomographical Cortical Thickness (DVT-CT): The distance between the line tangential to the inferior and superior border of cortical bone in the coronal sections was measured on the right and the left sides and the mean values were calculated (Figure 1).

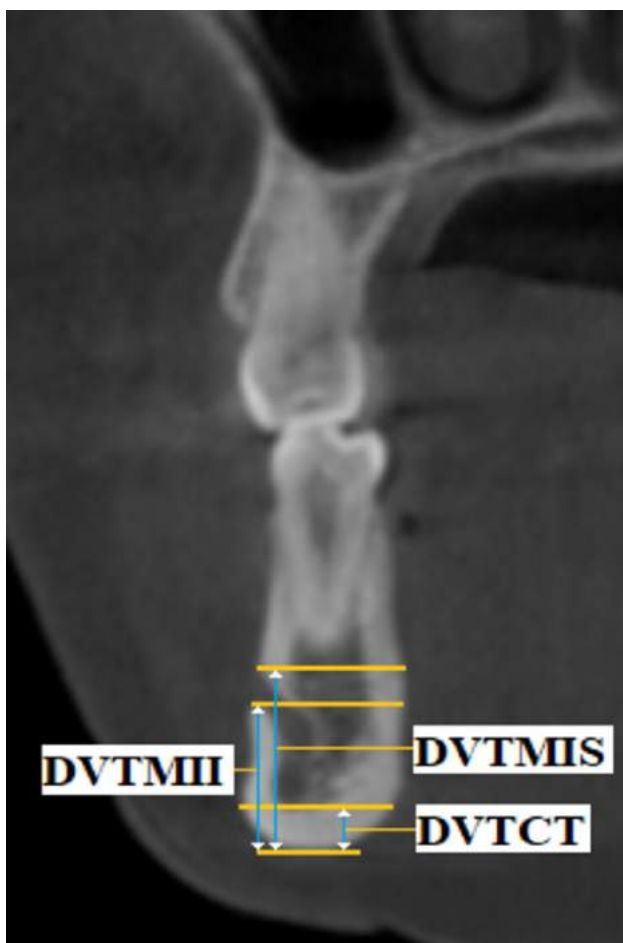


Figure 1: Dental volumetric tomographical radiomorphometric measurements on the cross-sectional images of Iluma-DVT scanner.

### Statistical Analyses

Statistical analyses were conducted using 20.0 version of SPSS (Statistical Package for Social Science) program. Coefficient of variation (CV) and intraclass correlation coefficient (ICC) were used for intra-examiner and inter-examiner reliability. The suitability of data for normal distribution was evaluated by histogram and Q–Q plots and Shapiro–Wilk test. Since data displayed normal distribution, they were analysed using descriptive statistics, one-way variance analysis (ANOVA), and Pearson Correlation Analysis. Statistical significance was taken 0.05 in all tests.

### Results

For all measurements, CV values ranged between 4.1% and 5.1%, while ICC values ranged between 0.94 and 0.95 showing excellent agreement.

A statistically significant difference was found between the groups for DVT-CT, DVT-MIS and DVT-MII parameters. The mean values for osteoporosis group was found significantly lower compared to other two groups for DVT-MIS and DVT-MII parameters. No significant difference was found between the normal and osteopenia groups for DVT-MIS and DVT-MII ( $p > 0.05$ ) (Table I).

Table I: Comparison of DVT parameters of all the participants.

		Normal	Osteopenia	Osteoporosis	p*
Mean DVT-Indices	DVTMIS	0.268 <sup>a</sup>	0.258 <sup>a</sup>	0.238 <sup>b</sup>	<0.001
	DVTMII	0.328 <sup>a</sup>	0.313 <sup>a</sup>	0.284 <sup>b</sup>	<0.001
	DVTCT	4.0 <sup>a</sup>	3.8 <sup>b</sup>	3.2 <sup>c</sup>	<0.001

DVTMIS:

Dental volumetric tomographic mandibular index superior

DVTMII:

Dental volumetric tomographic mandibular index inferior

DVTCT: Dental volumetric tomographical cortical thickness

a,a,b: No difference between two groups, the third group is different from others

a,b,c: Three groups different from each other

\*One-way variance analysis (ANOVA)

The spine t-score was the only DEXA parameter that correlated with the DVT-indices in all three groups. In both normal and osteopenic patient groups, there was a statistically significant relationship between the spine t score and DVT-MIS ( $p < 0.05$ ). Osteoporotic patient group showed statistically significant relationship between spine t- score and DVT-CT. Statistically significant relationships were observed between DEXA results and DVT measurements for the groups (Table II).

**Table II:** Comparison of DVT radiomorphometric measurements to DEXA results of the groups.

		OSTEOPOROSIS GROUP			OSTEOPENIA GROUP			NORMAL GROUP		
		DVTCT	DVTMI	DVTMS	DVTCT	DVTMI	DVTMS	DVTCT	DVTMI	DVTMS
Spine t score	Pearson R	0.34*	-0.15	-0.15	-0.108	0.063	-0.41*	0.111	-0.15	0.33*
	p*	0.033	0.354	0.354	0.508	0.701	0.008	0.497	0.354	0.040
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Spine z score	Pearson R	0.29	-0.011	0.010	0.164	-0.053	0.119	0.183	0.026	0.20
	p*	0.071	0.946	0.949	0.311	0.745	0.463	0.258	0.875	0.227
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Spine BMD	Pearson R	0.29	-0.015	-0.069	0.196	0.045	0.303	0.140	0.141	0.119
	p*	0.066	0.926	0.674	0.226	0.784	0.058	0.389	0.386	0.463
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Femur Neck t score	Pearson R	0.146	0.141	0.140	0.132	-0.062	-0.113	-0.131	0.285	0.132
	p*	0.370	0.386	0.389	0.417	0.702	0.488	0.421	0.074	0.417
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Femur Neck z score	Pearson R	0.22	0.09	-0.090	0.125	0.196	-0.15	-0.226	0.285	0.09
	p*	0.168	0.566	0.580	0.442	0.226	0.354	0.160	0.074	0.566
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Femur Neck BMD	Pearson R	0.09	0.026	-0.022	-0.057	0.023	-0.286	0.146	0.141	0.29
	p*	0.593	0.875	0.894	0.728	0.887	0.073	0.370	0.386	0.071
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Total Hip t score	Pearson R	0.141	-0.226	-0.113	-0.106	0.069	0.285	0.132	-0.131	0.119
	p*	0.386	0.160	0.488	0.515	0.673	0.074	0.417	0.421	0.463
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Total Hip z score	Pearson R	0.29	-0.108	-0.286	0.120	-0.205	-0.15	0.140	0.303	0.29
	p*	0.074	0.508	0.073	0.461	0.204	0.354	0.389	0.058	0.071
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Total Hip BMD	Pearson R	0.24	0.146	0.164	0.065	0.006	0.09	-0.113	-0.222	-0.088
	p*	0.143	0.370	0.311	0.690	0.968	0.566	0.488	0.168	0.591
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40

BMD: Bone mineral density; DVTMIS: dental volumetric tomographic mandibular index superior; DVTMII: dental volumetric tomographic mandibular index inferior; DVTCT: dental volumetric tomographical cortical thickness.

Significant differences were indicated with the ♦.

\* Pearson correlation, two-tailed,  $p < 0.05$ .

**Discussion**

Some of the methods that measure bone density in dental practices include quantitative CT (12), DEXA (13), measurement of HU values from CT (14), degree of density measurement conducted on the conventional radiographic methods and digital radiomorphometric analyses (15,16). These above-mentioned methods also enable to diagnose the present metabolic bone diseases.

Mental index (MI) is the mandibular cortical thickness in the foramen mentale region defined by Ledgerton et al. (17) Panoramic mandibular index inferior (PMII) is the ratio of the distance of the inferior mandible border cortical thickness to the inferior border of foramen mentale (10). According to Wical and Swoop (18) inferior and superior mandibular borders and foramen mentale are the anatomic guide points that could be taken as references. Several studies have investigated the relationship between panoramic radiomorphometric indices and skeletal bone mineral density. Panoramic indices were reported to be useful in the diagnosis of osteopenia and osteoporosis (16-18). Cortical thickness and porosity rating measured on panoramic radiographs were considered to be a radiologically useful method in identifying individuals with systemic osteoporosis risk (19).

Various studies showed that the radiomorphometric indices can also be performed on CBCT images. Kayipmaz et al. (20) evaluated the osteoporotic mandibular changes related type 2 diabetes mellitus by performing radiomorphometric measurements with CBCT. Koh and Kim (11) performed measurements on CBCT images of post-menopausal osteoporotic patients by modifying CT indices and indicated that

DVT-MIS and DVT-MII parameters could be used in diagnosing osteoporotic women. In their study carried out using the same approach, Katsumata et al. (21) emphasized that CBCT devices could be more effective in identifying bone density by predisposing the reduction of the radiation spread. CBCT was found as a useful tool for screening of low BMD in post-menopausal women (22). Therefore, the authors used CBCT images of post-menopausal patients to perform mandibular index measurements in the present study. It was aimed to assess the efficiency of radiomorphometric indices derived from CBCT to detect osteoporosis in post-menopausal females and compare the results with the osteopenic and normal groups.

DVT-MIS and DVT-MII measurement mean scores did not show any significant differences between normal and osteopenia groups, but the osteoporosis group displayed significant difference compared to the other two groups ( $p < 0.001$ ). In their CBCT study, Koh and Kim (11) also found that there were significant differences between normal group and osteoporosis patients for DVT-MIS and DVT-MII parameters. Our findings are consistent with Kim and Koh.

DVT-CT measurement was found to be correlated with the spine t-score in the osteoporosis group. Also, DVT-CT measurement revealed significant differences between the three groups and was found to be decreased in the osteoporosis group when compared to the other two groups. This finding suggests that DVT-CT measurement can be a useful tool to diagnose osteoporosis. The risk of osteoporosis should be considered in radiological examinations of women in the post-menopausal period. With the widespread use of CBCT devices, further studies should be conducted to identify radiological signs of osteoporosis in the mandible using CBCT databases.

**Conclusion**

In conclusion, DVT-CT parameter which was found to be associated with the spine DEXA measurements, can be used to diagnose osteoporotic patients. CBCT scans can help clinicians as a useful tool to evaluate osteoporotic patients. Clinicians should consider the effect of osteoporosis on jaw bones during dental treatments such as prosthetic rehabilitation with dental implants, orthodontic treatments and surgical interventions.

**Acknowledgement**

The present study was extracted from Dr Burcu Evlice's doctoral thesis. The authors are grateful to Dr Sibel Başaran and Dr Pembe Hare Yiğitoğlu for referring patients from Cukurova University Balcalı Hospital's Clinic of Physical Medicine and Rehabilitation.

**Ethics Committee Approval:**

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee (approval number: 30.06.2009-7) and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

**Informed Consent:** All the participants' rights were protected and written informed consents were obtained before the procedures according to the Helsinki Declaration.

**Author Contributions:** Concept – B.E., H.Ö.; Design – B.E., H.Ö.; Supervision – H.Ö., T.S.; Resources – B.E., T.S.; Materials – B.E., T.S.; Data Collection and/or Processing – B.E., T.S., U.T., H.Ö.; Analysis and/ or Interpretation – B.E., U.T.; Literature Search – B.E., U.T.; Writing Manuscript – B.E., U.T.; Critical Review – T.S., H.Ö.

**Conflict of Interest:** BE, UT, TS and HÖ declare that they have no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** This project was supported by Cukurova University Scientific Research Projects Coordination Unit as project no. "DHF2012D3". The authors received no financial support for the authorship and, publication of this article.

## References

- 1- Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL et al. Prevalance of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997;12(11):1761-68.
- 2- Beikler T, Flemmig. TF Implants in the medically compromised patient. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14(4):305-16.
- 3- Adams J.E. Dual-energy X-ray absorptiometry Gramp S. (Ed.), *Radiology of Osteoporosis*, Berlin, Heidelberg, Springer, 2013:87-100.
- 4- Winzenberg T, Jones G. Dual energy X-ray absorptiometry. *Austral Fam Physician* 2011;40:43-4.
- 5- World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group *World Health Organ Tech Rep Ser*, 1994:1-129.
- 6- Maghraoui A, El, Roux C. DXA scanning in clinical practice *Quart J Med* 2008;101:605-17.
- 7- Gaia BF, Sales MAO, Perrella A, Fenyo-Pereira M, Cavalcanti MGP. Comparison between cone-beam and multislice computed tomography for identification of simulated bone lesions. *Braz Oral Res* 2011;25(4):362-8.
- 8- Guerrero ME, Jacobs R, Loubele M, Schutyser F, Suetens P, van Steenberghe D. State-of-the-art on cone beam CT imaging for preoperative planning of implant placement. *Clin Oral Investig* 2006;10(1):1-7.
- 9- Scarfe WC, Farman AG, Sukovic P. Clinical applications of cone-beam computed tomography in dental practice. *J Can Dent Assoc* 2006;72(1):75-80.
- 10- Ledgerton D, Horner K, Devlin H, Worthington H. Panoramic mandibular index as a radiomorphometric tool An assessment of precision. *Dentomaxillofac Radiol* 1997;26(2):95-100.
- 11- Koh KJ, Kim KA. Utility of the computed tomography indices on cone beam computed tomography images in the diagnosis of osteoporosis in women. *Imaging Science in Dentistry* 2011;41:101-6.
- 12- Yoo S, Yin FF. Dosimetric feasibility of cone-beam CT-based treatment planning compared to CT-based treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(5):1553-61.
- 13- Lindh C, Petersson A, Klinge B, Nilsson M. Trabecular bone volume and bone mineral density in the mandible. *Dentomaxillofac Radiol* 1997;26:101-6.
- 14- Pouilles JM, Tremollieres F, Todorovsky N, Ribot C. Precision and sensitivity of dual-energy x-ray absorptiometry in spinal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1991;6:997-1002.
- 15- Benson BW, Prihoda TJ, Glass BJ. Variations in adult cortical bone mass as measured by a panoramic mandibular index. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71(3):349-56.
- 16- Klemetti E, Kolmakov S, Kröger H. Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. *Scand J Dent Res* 1994;102:68-72.
- 17- Ledgerton D, Horner K, Devlin H, Worthington H. Radiomorphometric indices of the mandible in a British female population. *Dentomaxillofac Radiol* 1999;28:173-81.
- 18- Wical KE, Swoope CC. Studies of residual ridge resorption I. Use of panoramic radiographs for evaluation and classification of mandibular resorption. *J Prosthet Dent* 1974;32(1):7-12.
- 19- Ishii K, Taguchi A, Nakamoto T, Ohtsuka M, Sutthipraporn P, Tsuda M. Diagnostic efficacy of alveolar bone loss of the mandible for identifying postmenopausal women with femoral osteoporosis. *Dentomaxillofac Radiol* 2007;36:28-33.
- 20- Kayipmaz S, Akçay S, Sezgin ÖS. Osteoporotic mandibular changes caused by type 2 diabetes mellitus: a comparative study by cone beam computed tomography imaging. *Oral Radiol* 2017;33(2):108-16.
- 21- Katsumata A, Hirukawa A, Okumura S, Naitoh M, Fujishita M et al. Relationship between density variability and imaging volume size in cone-beam computerized tomographic scanning of the maxillofacial region: an in vitro study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107(3):420-5.
- 22- Kato CN, Tavares NPK, Barra SG, Amaral TMP, Brasileiro CB, Abreu LG, et al. Digital panoramic radiography and cone-beam CT as ancillary tools to detect low bone mineral density in post-menopausal women. *Dentomaxillofac Radiol* 2019;48:20180254.

# Perkütan Nefrolitotomide Renal Dilatasyon Yöntemlerinin Sonuç ve Komplikasyonlar Üzerine Etkisi

## Efficacy of Renal Dilatation Methods on Results and Complications in Percutaneous Nephrolithotomy

Arif KOL<sup>1</sup>, Erhan ATEŞ<sup>1</sup>, Tümay İPEKÇİ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

<sup>2</sup> Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezi, Üroloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi  
Correspondence Address

**Arif KOL**  
Aydın Adnan Menderes  
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji  
Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

drarifkol@gmail.com

Geliş tarihi / Received : Kas 05, 2020  
Kabul tarihi / Accepted : Ara 04, 2020  
Elektronik yayın tarihi : Eyl 01, 2021  
Online published

Cite this article as:  
Bu makalede yapılacak atf:  
Kol A, Ateş E, İpekçi T  
Perkütan Nefrolitotomide Renal  
Dilatasyon Yöntemlerinin Sonuç  
ve Komplikasyonlar Üzerine Etkisi

Akd Tıp D / 2021; 7(3):355-361

Arif KOL  
ORCID ID: 0000-0002-3682-3661  
Erhan ATEŞ  
ORCID ID: 0000-0002-9677-5673  
Tümay İPEKÇİ  
ORCID ID: 0000-0002-2755-0526

### ÖZ

#### Amaç:

Perkütan nefrolitotomide kullanılan iki farklı renal dilatasyon yönteminin taşsızlık oranları ve komplikasyonlar üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

#### Yöntem:

Haziran 2013-Aralık 2018 tarihleri arasında iki ayrı merkezde, renal pelvis ve kaliks taşları nedeni ile perkütan nefrolitotomi uygulanan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastaların, komorbid hastalıkları, geçirilmiş taş cerrahisi öyküleri, yaş gibi demografik özelliklerinin yanı sıra taş tarafı, taş sayısı ve taş yükü, Hounsfield Unit değeri ve hidronefroz derecesi kaydedildi. Hastalar, kullanılan dilatasyon yöntemine göre balon dilatasyon (Grup 1), amplatz seri dilatasyon (Grup 2) ve kombine (Grup 3) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Operasyon süreleri, postoperatif hemoglobin düşüşü, transfüzyon gereksinimi, taşsızlık oranı, hastanede kalış ve nefrostomi alınma süreleri ile komplikasyon oranları gruplar arasında karşılaştırıldı.

#### Bulgular:

Gruplar arasında ortalama operasyon süreleri ( $p=0,185$ ), taşsızlık oranları ( $p=0,313$ ) ve komplikasyonlar ( $p=0,053$ ) açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Postoperatif hemoglobin ve hematokrit düşüşü en fazla grup 3 hastalarda gözlemlendi. Grup 1 ve grup 2 hastalar arasında ise anlamlı fark yoktu ( $p=0,373$ ). Benzer şekilde grup 1 hastalarda, grup 2'ye göre daha fazla transfüzyon ihtiyacı saptansa da anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,787$ ). Hastanede kalış ve nefrostomi alınma süresi ise grup 1'de anlamlı derecede daha kısa saptandı ( $p<0,05$ ).

#### Sonuç:

Amplatz seri dilatatörler, komplikasyon ve taşsızlık oranları bakımından balon dilatatörlere benzer sonuçlar sunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Perkütan nefrolitotomi, Balon dilatatör, Amplatz Seri Dilatatör, Perkütan renal giriş, Komplikasyon.

### ABSTRACT:

#### Objective:

We aimed to compare the effects of two different renal dilatation methods used in percutaneous nephrolithotomy on stone-free rates and complications.

Methods: In two centers between June 2013 and December 2018, the data of patients who under-

went percutaneous nephrolithotomy for renal pelvis and calyceal stones were retrospectively evaluated. Stone side, stone number and stone burden, Hounsfield Unit value and degree of hydronephrosis were recorded as well as demographic characteristics of all patients such as comorbid diseases, history of previous stone surgery, age. The patients were divided into 3 groups according to the dilatation method used: balloon dilatation (Group 1), amplatz serial dilatation (Group 2) and combined (Group 3). Operation times, postoperative hemoglobin decrease, transfusion requirement, stone-free rate, hospital stay, time of nephrostomy and complication rates were compared between the groups.

### Results:

There was no difference between the groups in terms of mean operation times ( $p=0,185$ ), stone-free rates ( $p=0,313$ ) and complications ( $p=0,053$ ). Postoperative hemoglobin and hematocrit decrease was mostly observed in group 3 patients. There was no significant difference between group 1 and group 2 patients ( $p = 0.373$ ). Similarly, although the transfusion requirement was higher in group 1 patients compared to group 2, no significant difference was observed ( $p=0,787$ ). The duration of hospital stay and nephrostomy removal time were significantly shorter in group 1 ( $p<0,005$ ).

### Conclusion:

Amplatz series dilators offer similar results to balloon dilators in terms of complication and stone-free rates.

**Key Words:** Percutaneous nephrolithotomy, Balloon dilator, Amplatz serial dilator, Percutaneous renal Access, Complication.

### Giriş:

Nefrolitiazis, dünya çapında prevalansı ortalama %3,5 düzeyinde olan üriner sistemin oldukça yaygın hastalıklarından biridir (1,2). Hastaların %25'i tedavi sonrası 5 yıl içerisinde, %75'i ise 5-10 yılda tekrar taş nedeni ile sağlık kuruluşlarına başvurmaktadır (1, 3). Bu bakımdan hem hayat kalitesini bozması hem de olumsuz sosyoekonomik yönleriyle ciddi bir sağlık problemi olarak önemini korumaktadır (1, 4). Perkütan renal girişimlerin gerçekleştirilmesini takiben ilk kez 1976 yılında Fernström ve Johansson, perkütan yolla renal taş cerrahisini tanımlamışlardır (5). Takip eden yıllarda perkütan nefrolitotomi (PNL), giderek açık cerrahilerin yerini almıştır. Güncel kılavuzlarda, 2 santimetreden büyük böbrek taşlarında PNL önerilmektedir (6). PNL'de, taş boyutu, taş lokalizasyonu, renal obstrüksiyon olup olmaması gibi taşla ilgili faktörlerin yanı sıra, obezite, renal anomali varlığı, komorbidite ve antikoagülan tedavi gibi hastaya bağlı birçok etken de başarı ve komplikasyonlar üzerine etki etmektedir (6, 7). Bunun yanında kullanılan yöntemde önemli bir faktördür. Cerrahinin ilk aşaması, toplayıcı sisteme ulaşmayı sağlayacak etkin ve güvenli bir perkütan yol oluşturulmasıdır. Bu aşamanın önemli bir parçası da giriş hattının dilatasyonudur. Bu amaçla, balon dilatatörler, metal teloskopik dilatatörler ve amplatz semirijit dilatatörler kullanılmaktadır (8). Dilatasyon

yönteminin seçiminde, cerrahın tecrübesi yanında, maliyet, hastaya ilişkin faktörler ve olası komplikasyon riskleri etken olmaktadır. Maliyet problemi özellikle gelişmekte olan ülkelerde seri dilatasyon yöntemlerinin kullanımını ön plana çıkarmaktadır (9).

Bu çalışmada PNL yapılan hastalarda, amplatz, balon ve kombine dilatasyon yöntemlerinin taşsızlık oranı ve komplikasyonlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

### Gereç ve Yöntem:

Araştırmada iki ayrı 3.basamak üniversite hastanesinin veri tabanları kullanıldı. Haziran 2013-Aralık 2018 tarihleri arasında, renal pelvis ve kaliks taşları nedeni ile perkütan nefrolitotomi operasyonu uygulanan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm cerrahi işlemler, yıllık 25 vaka ve üzeri hasta tecrübesine sahip 3 farklı cerrah tarafından gerçekleştirildi. Çalışma, önceden yerel etik kurul onayı alınarak (Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu; Protokol No: 2020/191) ve Helsinki deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütüldü. Verilerine ulaşılan 99 hasta (65 erkek, 34 kadın) çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların, komorbid hastalıkları, geçirilmiş taş cerrahisi öyküleri, yaş gibi demografik özelliklerinin yanı sıra taş tarafı, taş sayısı ve taş yükü, Hounsfield Unit (HU) değeri ve hidronefroz derecesi değerlendirildi. Hidronefroz düzeyi tanımlanırken, SFU (The Society for Fetal Urology) tarafından önerilen derecelendirme sistemi kullanıldı (10). Derece 0 ve 1 hidronefroz hafif, derece 2 orta ve derece 3-4 ciddi dilatasyon olarak kabul edildi. Taş yükü, taşın en geniş çapı ile en uzun aksının çarpımı ile elde edilen iki boyutlu alan (mm<sup>2</sup>) olarak kabul edildi. Birden fazla taş varlığında toplam taş yükü, her bir taşın hesaplanan yüklerinin toplanması ile elde edildi. Operatif veriler içerisinde, perkütan giriş bölgesi, giriş sayısı, dilatasyon şekli, operasyon ve skopi süreleri, rest taş olup olmadığı, raporlandı. Skopi süresi, renal ponksiyonun gerçekleştiği andan itibaren perkütan giriş yolunun oluşturulmasına kadar geçen sürede kullanılan toplam floroskopik görüntüleme zamanı, operasyon süresi ise ilk ponksiyondan başlayarak endoskopun ayrıldığı ana kadar geçen zaman olarak kabul edildi. Peroperatif ve postoperatif komplikasyonlar incelendi. Tüm hastalardan cerrahi öncesi rutin tam kan sayımı, kan kreatinin düzeyi ve idrar tetkikleri alındı. Postoperatif rutin tam kan sayımı yapıldı ve gereklilik halinde kan kreatinin düzeyi kontrol edildi. Postoperatif tam kan sayımı rutin olarak erken dönem olan ilk 6 saat içinde bakıldı. Ardından postoperatif 24. saat ve 48. saatte tekrar değerlendirildi. Gerekli olan hastalarda ek olarak 12. ve 36. saatlerde ve kan tranfüzyonu yapılan hastalarda transfüzyon tamamlandıktan 2-4 saat sonra kontrol tam kan sayımları alındı. Preoperatif hemoglobin düzeyi normal sınırlarda (erkeklerde 13 gr/dl ve kadınlarda 12 gr/dl üzerinde) olan hastalarda, 3 gr/dl üzerinde postoperatif hemoglobin düşüşü olan, aktif kanaması devam eden ya da düşüş miktarından bağımsız olarak kan basıncı düşüklüğü, taşikardi gibi semptomları mevcut olan hastalarda transfüzyon uygulandı. Tüm hastaların kataterizasyon ve hospitalizasyon süreleri kaydedildi. Soliter böbrekli, supin perkütan

nefrolitotomi operasyonu yapılan, atnalı böbrek anomalisi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Cerrahi öncesi hastaların direk üriner sistem grafilerinin (DÜSG) yanı sıra abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya intravenöz piyelografi (İVP) görüntülemeleri yapıldı. Tüm hastaların cerrahi öncesi BT görüntülemeleri yapılarak taşa ait özellikler incelendi. Abdominopelvik BT görüntülemeler rutin olarak kontrastlı/kontrastsız çekimleri içeren BT urografi şeklinde gerçekleştirildi. Sadece kontrastsız BT tetkiki olan hastalarda, gereklilik halinde BT Urografi ya da İVP görüntülemeleri yapılarak üriner anatomi ve taş lokalizasyonları değerlendirilerek giriş yapılacak kaliksler belirlendi. Postoperatif tüm hastalarda DÜSG ve gereksinim halinde BT ile rezidüel taş açısından kontrol görüntülemeleri yapıldı. Fragmente taş boyutu 4mm ve altında olan hastalarda taşsızlık (stone-free) sağlanmış kabul edildi.

### Cerrahi Teknik:

Cerrahi yöntem, her iki merkezde de benzer şekilde uygulandı ve tüm hastalarda prone pozisyonda gerçekleştirildi. Öncelikle litotomi pozisyonunda işleme başlandı ve sistoskopi eşliğinde cerrahi taraf üretere 6 Fr üreter kateteri yerleştirilerek 16 Fr foley sonda üzerine sabitlendi. Ardından prone pozisyona geçildi. Perkütan renal giriş, literatürde daha önce tanımlandığı gibi posterior aksiller hatta floroskopik görüntüleme eşliğinde uygun kaliksler seçilerek yapıldı (11). Cerrahin tercihinin göre monoplanar ya da biplanar teknik kullanılarak renal giriş sağlandı ve toplayıcı sisteme 0,038 inch kılavuz tel yerleştirildi. Perkütan giriş hattına, 30 Fr'ye kadar dilatasyon uygulanarak 30 Fr çalışma kılıfı yerleştirildi. Dilatasyon balon dilatatör veya amplatz seri dilatatörler kullanılarak yapıldı. Daha önce açık cerrahi uygulanan ve skar dokusu fazla olan hastalarda 14 Fr'ye kadar amplatz dilatatörler ile sonrasında balon dilatatörler ile dilatasyon uygulandı. Taş fragmentasyonu, pnömotik litotriptör ile yapılarak taş parçaları dışarı alındı. Perkütan giriş hattına operasyon tamamlandıktan sonra 16, 18 veya 20 Fr re-entry nefrostomi kateteri veya foley sonda yerleştirildi. Foley kateter takılan hastalarda üreter kateteri hasta üzerinde bırakıldı. Özellikle kanaması olmayan ve intraoperatif rest taş izlenmeyen hastalarda ise üreter kateteri çekilerek, antegrad olarak 6 Fr D-J stent yerleştirildi. Bu hastalara nefrostomi tüpü yerleştirilmedi.

### Postoperatif Takip:

Nefrostomi kateteri olarak foley sonda yerleştirilen hastaların, 24. saatte kanaması yoksa nefrostomileri alındı. Takibinde üriner kaçak yok ise 6-8 saat sonra üreter kateterleri çekildi. Hematürisi devam edenlerde üreter kateteri 24. saatte alınarak nefrostomili takip edildi. Bu hastalar ile re-entry nefrostomi kateteri takılan hastalarda ise genellikle 36-48. saatte değerlendirme yapılarak hematürisi yoksa nefrostomi kateteri alınması tercih edildi. Rest taşı kalan veya hematürisi olan hastalarda ise nefrostomi çekilmeden önce klempe edilerek ıslatma ya da ağrı olup olmadığı değerlendirildi ve kateter sonuca göre çekildi. İntraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar Clavien-Dindo sınıflama sistemine göre kaydedildi.

Hastalar, balon dilatasyon uygulananlar grup 1, amplatz seri dilatasyon yapılanlar grup 2 ve kombine dilatasyon yapılanlar grup 3 olarak sınıflandı. Farklı renal dilatasyon yöntemi uygulanan hastaların verileri ayrı ayrı analiz edildi.

### İstatistiksel Analiz:

Araştırma verileri SPSS 21.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak araştırılmıştır. Araştırmanın tanımlayıcı istatistikleri için normal dağılıma uyan verilerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan verilerde ortanca, minimum ve maksimum kullanılarak gösterilmiştir. Araştırmada kategorik değişkenler arasında fark olup olmadığını göstermek için Ki Kare Testi kullanılmıştır. Bağımsız gruplarda sürekli değişkenlerin parametrik özellikleri taşıyanlarının karşılaştırılmasında Student-t Testi veya One Way ANOVA, bağımsız gruplarda sürekli değişkenlerin parametrik özellikleri taşımayanlarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi veya Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0,05'ten küçük saptanması koşulu aranmıştır.

### Bulgular:

Perkütan nefrolitotomi uygulanan toplam 101 renal ünitenin (99 hasta), 33'ü (%32,7) grup 1, 49'u (%48,5) grup 2 ve 19'u (%18,8) grup 3'te idi (Tablo I).

**Tablo I:** Gruplara göre demografik veriler ve taş özellikleri

	Grup 1 (n=33)	Grup2 (n=49)	Grup 3 (n=19)	p
Yaş (Ortalama-yıl) (SS)	46,70 ±15,77	50,41 ±13,94	44,68 ±16,83	0,306
Cinsiyet (n-%)				
Erkek	22 (%66,7)	29 (%59,2)	15 (%78,9)	0,301
Kadın	11 (%33,3)	20 (%40,8)	4 (%21,1)	
Cerrahi Taraf (n-%)				
Sol	20 (%60,6)	29 (%59,2)	11 (%57,9)	0,981
Sağ	13 (%39,4)	20 (%40,8)	8 (%42,1)	
Housfield Unit (Ort.) (SS)	804,06 ±276,16	941,96 ±322,96	781,58 ±253,05	<b>0,049</b>
Taş Yüklü (Ort.-mm2) (SS)	735,85 ±471,06	1603,53 ±2348,9	746,42 ±552,8	0,284
Hidronefroz Derecesi (%)				
Hafif	33,3	30,6	31,6	0,838
Orta	45,5	36,7	36,8	
İleri	21,2	32,7	31,6	

(n): Hasta sayısı, (Ort.): Ortalama, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tüm hastaların ortalama yaşı 48,12 ±15,14 yıl olarak saptandı ve gruplar arasında yaş dağılımı açısından anlamlı fark izlenmedi (p=0,306). Renal taş yükü bakımından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0,284). Grup 2'de HU değeri diğer gruplara göre daha yüksekti. Ondokuz hastada geçirilmiş açık taş cerrahisi öyküsü mevcuttu. Ortalama operasyon süresi 73,12 ±39,27 dk olarak saptandı ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0,185). Taşsızlık oranları açısından gruplar birbiri ile benzer saptandı. Ortalama nefrostomi çekilme süreleri gruplar arasında sırasıyla grup 1: 1,58 ±0,61 gün, grup



2: 3,41 ±2,23 gün ve grup 3: 2,32 ±1,73 gün olarak saptandı (p<0,001) (Tablo II). Benzer şekilde hastanede kalış süreleri de sırasıyla 2,36 ±1,27 gün, 4,53 ±2,69 gün ve 3,79 ±2,53 gün idi (p<0,001). Postoperatif hemoglobin düşüşü açısından bakıldığında, en fazla grup 3'te azalma olduğu görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlı izlendi (p<0,05). Yine gruplar kendi aralarında incelendiği zaman da grup 1 ve 2'ye karşı grup 3'te daha fazla hemoglobin düşüşü vardı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (Grup 1/Grup 3 p=0,026 ve Grup 2/Grup 3 p=0,004). Grup 1 ve grup 2 arasında ise grup 1'de önemli derecedeki hemoglobin düşüşü daha fazla ise de istatistiksel anlamlılık yoktu (p=0,373). Benzer şekilde hematokrit düşüşü bakımından da grup 3 istatistiksel olarak en fazla azalma görülen gruptu (p<0,05). Postoperatif hematokrit düşüşü Grup 3'te grup 1 (p=0,112) ve grup 2'ye (p=0,001) göre daha fazla idi. Grup 1 ve 3'te birer ve grup 2'de ise iki hastada birden fazla giriş yapılmıştı. Bunlar orta pol seviyesindeki girişlerdi. Hasta sayısı az olması nedeni ile, giriş sayısı ve seviyesinin kanama üzerine etkisi değerlendirilemedi. Komplikasyon oranları bakımından en az komplikasyon balon dilatasyon grubunda izlenmiş olmakla birlikte istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo II).

**Tablo II:** Gruplar arası operatif verilerin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=33)	Grup 2 (n=49)	Grup 3 (n=19)	P
Op. Süresi (Ort.-Dk.)	64,03	75,00	84,05	0,185
Taşsızlık Oranı (%)	54,5	38,8	52,6	0,313
Nefrostomi Süresi (Ort.-gün)	1,58	3,41	2,32	<b>0,000</b>
Hastanede Kalış Süresi (Ort.-gün)	2,36	4,53	3,79	<b>0,000</b>
ΔHb (Ort.-mg/dl)	1,39	1,23	2,43	<b>0,016</b>
ΔHtc (Ort.-mg/dl)	3,54	3,31	6,57	<b>0,003</b>
Transfüzyon (%)	3	2,1	36,8	<b>0,000</b>
Komplikasyon (%)	15,2	37,5	47,4	0,053

(n): Hasta sayısı, (Ort.): Ortalama, ΔHb: Hemoglobin düşüşü (Preoperatif Hb - Postoperatif Hemoglobin), ΔHtc: Hematokrit düşüşü (Preoperatif Hematokrit - Postoperatif Hematokrit), p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Yine tranfüzyon oranları grup 1 ve 2'de benzer iken grup 3'te anlamlı düzeyde yüksekti (p<0,001).

### Tartışma:

Perkütan nefrolitotomi, ilk tanımlandığı zamandan itibaren önemi ve kullanımını giderek artan endürolojik girişimlerden biri olmuştur (5). Günümüzde staghorn ve büyük hacimli böbrek taşları, kaliks divertikül taşları, alt pol yerleşimli renal taşlar, sistin taşları, üriner sistem anomalileri ile ilişkili taşlar ve diğer tedavi yöntemlerinin başarısız olduğu durumlarda PNL endikedir (6, 12). Literatürde yapılan çalışmalar, PNL'nin güvenilir ve etkin bir cerrahi yöntem olduğunu göstermiştir (6, 13, 14). %80'in üzerinde taşsızlık oranları ve düşük morbiditeye sahip olması en önemli avantajlarıdır (14). Tanımlandığı ilk zamanlardan günümüze kadar artan cerrahi tecrübe ve teknik ilerlemeler, PNL'nin komplikasyon oranlarında azalma sağlanmıştır. Perkütan nefrolitotomiyi

daha da etkili ve güvenli hale getirebilmek için hem cerrahi teknik, hem de ekipmanlar üzerinde araştırmalar devam etmektedir. Klasik prone pozisyonundan supin pozisyona kadar değişen farklı cerrahi pozisyonlar, farklı trakt dilatasyon metotları, farklı çaplarda ve özellikle nefroskoplara ile drenajı sağlayacak farklı ekipmanlar bu amaçla yapılan çalışmalar ile ortaya çıkmıştır (14).

Perkütan nefrolitotomide komplikasyonlar, böbreğe giriş esnasında, dilatasyon aşamasında ve taş ektirasyonu sırasında oluşabilmektedir. Genel komplikasyon oranları literatürde %29 ile %83 arasında değişmektedir (14). Ancak bunların büyük kısmı klinik önemi olmayan minör komplikasyonlardır (15). Perkütan giriş sırasında gözlenebilen komplikasyonlar, renal hemoraji, perkütan girişte başarısızlık, hidrotoraks ve pnömotoraks gibi torasik komplikasyonlar ile barsak ve diğer abdominal organ yaralanmalarıdır (12). Renal ponksiyon sonrasındaki dilatasyon esnasında ise, renal parankimal ve toplayıcı sistem yaralanmaları (%0,2-5,2), kanama (%7-11,5) ve dilatasyonda başarısızlık (%0,8-2,4) gibi komplikasyonlar önemli oranlarda karşımıza çıkmaktadır (16, 17). Bu nedenle uygulaması basit, etkili ve güvenilir bir dilatasyon yöntemi geliştirilmeye çalışılmaktadır. Perkütan giriş yolu oluşturulurken balon dilatatörler, amplatz seri dilatatörler ve metal teleskopik dilatatörler kullanılabilir.

Balon dilatatörler, en modern yöntem olmakla birlikte daha yüksek maliyet problemini de getirmektedir (18). Alternatif olarak amplatz ve alken tip dilatatörlerdeki ardışık uygulamaları ortadan kaldırmak üzere one-shot dilatasyon yöntemi tanımlanmış, güvenli ve etkin bir yöntem olarak floroskopi süresi ve kanama miktarını azalttığı, balon dilatatörlere göre maliyet avantajı sağladığı gösterilmiştir (19, 20).

Balon dilatatörlerin kolay kullanım ve hızlı uygulama avantajları mevcuttur. Uzunlamasına ekseninde tekrarlayan girişlere gereksinim olmadan tek seferde radyal düzlemde belirlenen çapa kadar genişleme sağlayabilmesi, parankimal hasarlanma ve kanama riskini azaltmaktadır. Aynı zamanda tek seferde hızlı giriş hattı meydana getirmesi, tekrarlayan uygulamalarda gözlenebilen kılavuz tel kırılması ve giriş hattının kaybedilmesi gibi riskleri de düşürmektedir. (21). Bu hızlı uygulama, daha kısa floroskopi süresi ve operasyon süresi sağlamaktadır (22). Çalışmamızda balon dilatasyon yöntemi kullanılan hastaların floroskopi süreleri analiz edilmediğinden karşılaştırma yapılamadı. Grup 3 hastalarda, grup 2'ye göre skopi süresi daha uzun olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Her ne kadar teorik olarak balon dilatasyon yöntemi giriş süresini kısaltsa da, operasyon süresi açısından anlamlı fark yaratmadığını gösteren veriler de mevcuttur (23). Bunun dışında CROES çalışması, tecrübe arttıkça dilatasyon sürelerinin kısaltıldığını ortaya koymuştur. Orta düzeyde vaka yoğunluğu olan merkezlerde balon ve amplatz/alken dilatatörlerin kullanımı ile anlamlı fark yokken özellikle vaka sayısı yüksek merkezlerde ardışık dilatasyon yöntemlerinin balon dilatasyona göre daha hızlı olduğunu gösterilmiştir (9). Bizim verilerimiz de bunu destekler niteliktedir. Çalışmamızda, gruplar arasında taş yükü bakımından her ne kadar grup 2 daha yüksek taş yüküne sahip ise de istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi.

Bu veriler eşliğinde değerlendirildiği zaman, operasyon süreleri bakımından da gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p=0,185$ ). Ancak çalışmamızda grup 1 en kısa, grup 3 ise en uzun ameliyat süresine sahipti. Bu durumun perirenal fibrozis nedeni ile dilatasyonun daha zor olmasına bağlı olabileceği düşünüldü (24).

Literatürde PNL için genel komplikasyon oranları geniş bir aralıkta verilmekle birlikte çok merkezli bir seride bu oran %21,5 olarak rapor edilmiştir (13). Çalışmamızda, erken dönem komplikasyon oranı %31,68 (32 hasta) olarak saptanmıştır. Bunların büyük çoğunluğu (%68,75;  $n=22$ ) postoperatif ağrı, geçici ateş yüksekliği, kanama nedeni ile transfüzyon gereksinimi ya da antibiyotik tedavisi gerektiren yüksek ateş gibi Clavien 1 ve 2 komplikasyonlardı. On (%31,25) hastamızda ise Clavien 3a/3b komplikasyonlar gözlemlendi. Bunlarda da en sık neden, uzamış idrar kaçağı nedeni ile anestezi altında double-J stent takılması gerekliliği idi. Clavien 4 ve 5 komplikasyon ise izlenmedi. Geçirilmiş cerrahilerin, daha uzun operasyon süresi, daha fazla kanama ve daha düşük taşsızlık oranı gibi sonuçlara etki edebileceği ancak komplikasyon oranları açısından fark yaratmadığı gösterilmiştir. (25). Bulgularımız, kombine yöntemin kullanıldığı ve geçiriliş cerrahi öyküsü olan grup 3 hastalarda daha fazla clavien 1-3 komplikasyon göstermekteydi. Ancak literatür ile benzer şekilde gruplar arasında komplikasyon dağılımı bakımından fark izlenmemekteydi (24, 26).

Kanama, en sık görülen komplikasyondur. %11-17,5 arasında değişen oranlarda karşımıza çıkmakla birlikte transfüzyon gereksinimi, %1-2,5 civarındadır. Teorik olarak, balon dilatasyon sırasında küçük damarlara uygulanan kompresyonun, kanamayı azaltan bir faktör olabileceği düşünülmektedir (21). Literatürde balon dilatatörlerin, amplatz ve metal teloskopik dilatatörlere göre daha az postoperatif hemoglobin düşüşü sağladığını gösteren yayınlar mevcuttur (18). CROES çalışmasında ise aksine balon dilatasyonun seri dilatasyona göre daha fazla kanama ve transfüzyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur (9). Gönen ve arkadaşları, amplatz ve balon dilatasyon yöntemleri arasında, kanama ve transfüzyon oranları açısından anlamlı fark olmadığını göstermişler ve her iki yöntemin dokuyu yırtmak yerine genişleterek benzer parankimal hasara sebep olduğunu ifade etmişlerdir (23). Çalışmamızda, cerrahiye bağlı kan kaybının göstergesi olan parametrelerden postoperatif hemoglobin ve hematokrit düşüşü, en fazla grup 3 hastalarda izlendi. Grup 1 hastalarda kanama, grup 2'ye göre daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Transfüzyon gereksinimi bu gruplar arasında benzerdi ve en yüksek transfüzyon gereksinimi kombine yöntemin kullanıldığı grup 3'teydi. Bu verilerde literatüre benzer şekilde amplatz ve balon dilatasyon yöntemlerinin kanama ve tranfüzyon ihtiyacı bakımından birbirine fark yaratmadığını desteklemektedir. Geçirilmiş renal cerrahi öyküsünün PNL sonrası daha fazla kanama ve postoperatif hemoglobin düşüşü ile ilişkisi bilinmektedir (25). Cerrahiye bağlı perinefritik skar dokusunun cerrahi esnasında daha fazla renal laserasyon ve kanamaya neden olabileceği (25) ve aynı zamanda parankimal adezyonlara bağlı neovaskülarizasyonun da kanama riskini

arttırabileceği gösterilmiştir (27). Bu bakımdan özellikle grup 3 hastalarda daha fazla postoperatif hemoglobin düşüşü olması, hastaların geçirilmiş renal cerrahi öykülerine bağlı olabilir.

Balon dilatatörlerin dezavantajlarından biri de geçirilmiş cerrahi ya da enflamasyon durumlarında ortaya çıkan perinefritik skar dokusunda etkinliğinin azalmasıdır. Aynı zamanda staghorn taşlar, kaliks divertikül taşları ya da yetersiz dilatasyonu olan toplayıcı sistem varlığında kılavuz tel kayması ve başarısız dilatasyon risklerinin fazla olduğu gösterilmiştir (28). Aksine amplatz fasiyal dilatatörlerin, perirenal fibrozis ve staghorn taşlarda, balon dilatatörlere göre daha etkin olduğu da bildirilmiştir (29). Çalışmamızda, 2 hasta başarısız giriş nedeni ile sonlandırıldı. Her iki hastada da daha önceki açık cerrahi uygulamalara bağlı ciddi fibrozis mevcuttu. Bu hastalar, kombine dilatasyon yapılan grup 3 hastalardandı. Bir hastada, balon dilatasyon esnasında kılavuz tel dislokasyonuna bağlı olarak toplayıcı sisteme ulaşamadı. Diğer hasta, transfüzyon gerektiren hastalardan biriydi ve burada balon dilatasyon, renal skarı genişletmekte yetersiz kaldı. Bunun üzerine amplatz dilatasyon ile işleme devam edildi. Toplayıcı sisteme ulaşılmış olsa da hemoraji nedeni ile işlem sonlandırıldı. Geç dönem kontrollerde de anjiyoembolizasyon gerektirecek herhangi hemorajik komplikasyon gelişmedi.

Perkütan nefrolitotominin kısa hastanede kalış avantajı onun tercih edilen bir tedavi yöntemi olarak kullanımını arttırmıştır (30). Bununla birlikte kullanılan dilatasyon yöntemlerinin hastanede kalış süresi üzerine etkileri de çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Balon dilatasyonun, amplatz seri dilatasyona göre daha kısa hastanede kalış avantajı sağladığı gösterilmekle birlikte anlamlı fark ortaya konulamamıştır (31).

Verilemiz, grup 1 hastalarda en kısa hastanede kalış süresi olduğunu göstermektedir. Grup 2 ve grup 3 hastalarda ise hastanede kalış süreleri benzerdi. Buradaki farkın yerleştirilen nefrostomi kateterinin tipine bağlı olabileceği düşünüldü. Balon dilatasyon yapılan hastalarda genellikle üreter kateteri hasta üzerinde bırakılarak uygun çapta bir foley sonda nefrostomi tüpü olarak yerleştirilmekteydi. Amplatz ve kombine dilatasyon yapılan hastalarda ise çoğunlukla reentry nefrostomi tercih edildi. Üreter kateterinin hasta üzerinde kalması uygun hastalarda nefrokutanöz fistül riski olmadan erken nefrostomi alınmasını teşvik eden bir faktördü. Reentry nefrostomi takılan hastalarda ise üreter kateteri alındığından daha kontrollü yaklaşıldı. Bu fark hastanede kalış süresi doğrudan etkilemiş olabilir.

Rijit dilatatörler etkinlik, maliyet ve komplikasyonlar açısından oldukça efektif bir yöntem olmakla birlikte yaygın olarak birçok merkez tarafından da tercih edilmektedir. Balon dilatatörler en modern yöntem olarak bazı avantajlara sahip olsa da maliyet dezavantajı nedeniyle kullanımı kısıtlı kalmaktadır. Ancak tecrübeye bağlı olarak yöntemlerin birbirine göre anlamlı bir üstünlükleri de bulunmamaktadır. Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı yönü retrospektif olmasıdır. Yine hasta sayılarımızın az olması, vücut/kitle indeksinin değerlendirilememiş olması, floroskopi sürelerinin eksik olması, maliyet analizi yapılamamış olması ve farklı merkezlerin çalışmayı yürütmeleri çalışmanın sınırlılık

oluşturan taraflarıdır. Bu nedenle daha geniş hasta serileri içeren, prospektif ve randomize kontrollü çalışmalar ile bulguların desteklenmesi önerilmektedir.

### Sonuç:

Perkütan nefrolitotomide amplatz seri dilatatörler, hızlı uygulama avantajına sahip balon dilatatörler ile benzer taşsızlık ve komplikasyon oranları sağlamaktadır. Ek olarak geçirilmiş cerrahi öyküsü olan hastalarda, yöntemlerin kombine uygulamaları fayda sağlayabilir.

### Etik Komite Onayı:

Çalışma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15.10.2020 tarihli toplantısında alınan kararlar doğrultusunda 2020/191 protokol numarası ve 13. No'lu kararı ile onaylanmıştır.

Yazar Katkısı:

Çalışma Fikri	: AK, EA, Tİ
Denetleme	: AK, EA, Tİ
Veri Toplama ve İşleme	: AK, EA, Tİ
Veri Analiz ve Yorum	: AK, EA, Tİ
Literatür Taranması	: AK, EA, Tİ
Makale Yazımı	: AK, EA, Tİ
Eleştirel İnceleme	: AK, EA, Tİ
Kaynaklar ve Fon Sağlama	: AK, EA
Malzemeler	: AK, EA, Tİ

### Çıkar Çatışması:

Yazarlar arasında herhangi çıkar çatışması beyân edilmemektedir.

### Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için herhangi bir finansal destek almadıklarını beyân etmişlerdir.

### Kaynaklar/References:

- 1- Alelign T, Petros B. Kidney Stone Disease: An Update on Current Concepts. *Adv Urol*. 2018; Article ID 3068365.
- 2- Romero V, MD, Akpınar H, MD, Assimos DG. Kidney Stones: A Global Picture of Prevalence, Incidence, and Associated Risk Factors. *Rev Urol*. 2010; 12(2-3): e86–e96.
- 3- Moe O. W. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *The Lancet*. 2006;367(9507):333–344.
- 4- Knoll T. Epidemiology, Pathogenesis, and Pathophysiology of Urolithiasis. *Eur. Urol. Suppl*. 2010; 9(12): 802-806.
- 5- Fernström I, Johansson B. Percutaneous pyelolithotomy. A new extraction technique. *Scand J Urol Nephrol*. 1976; 10(3):257-259.
- 6- Türk C, Neisius A, Petrik A, Seitz C, Skolarikos A, Thomas K. EAU Guidelines on Urolithiasis, 2018. <https://uroweb.org/guideline/urolithiasis/>
- 7- Michel MS, Trojan L, Rassweilwe JS. Complications in percutaneous nephrolithotomy. *Eur Urol*. 2007; 51:899-906.
- 8- Ko R, Soucy F, Denstedt JD, Razvi H. Percutaneous nephrolithotomy made easier: a practical guide, tips and tricks. *BJU Int*. 2008;101(5):535-539.
- 9- Yamaguchi A, Skolarikos A, Buchholz NP, Chomon GB, Grasso P, Saba P, Nakada S, De La Rosette J, Clinical Research Office Of The Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Study Group. Operating times and bleeding complications in percutaneous nephrolithotomy: a comparison of tract dilation methods in 5,537 patients in the Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study. *J Endourol*. 2011; 25:933–9.
- 10- Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ: Ultrasound grading of hydronephrosis: Introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol*. 1993; 23: 478–480.
- 11- Lee WJ, Smith AD, Cubelli V, Vemace FM. Percutaneous nephrolithotomy: analysis of 500 consecutive cases. *Urol Radiol*. 1986; 8:61-66.
- 12- Watterson JD, Soon S, Jana K. Access Related Complications During Percutaneous Nephrolithotomy: Urology Versus Radiology at a Single Academic Institution. *J Urol*. 2006; 176:142-145.
- 13- De la Rosette J, Assimos D, Desai M, Gutierrez J, Lingeman J, Scarpa R, Tefekli A, CROES PNL Study Group. The clinical research office of the endourological society percutaneous nephrolithotomy global study: indications, complications, and outcomes in 5803 patients. *J Endourol*. 2011; 25:11–17.
- 14- Miller NL, Lingeman JE. Management of kidney stones. *BMJ* 2007;334:468–472.
- 15- Skolarikos A, De La Rosette J. Prevention and treatment of complications following percutaneous nephrolithotomy. *Curr Opin Urol*. 2008; 18:229–234.

- 16- Kallidonis P, Panagopoulos V, Kyriazis I, Liatsikos E. Complications of percutaneous nephrolithotomy: Classification, management and prevention. *Curr Opin Urol.* 2016; 26:88-94.
- 17- Srivastava A, Singh S, Dhayal IR, Rai P. A prospective randomized study comparing the four tract dilation methods of percutaneous nephrolithotomy. *World J Urol.* 2017; 35: 803-807.
- 18- Wu Y, Xun Y, Lu Y, Hu H, Qin B, Wang S. Effectiveness and safety of four tract dilation methods of percutaneous nephrolithotomy: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2020;19: 2661-2671.
- 19- Frattini A, Barbieri A, Salsi P, Sebastio N, Ferretti S, Bergamaschi E, Cortellini P. One shot: A novel method to dilate the nephrostomy access for percutaneous lithotripsy. *J Endourol.* 2001; 15: 919-923.
- 20- Ucar M, Kisa E, Celik F, Yucel C, Suelozgen T, Ilbey YO, Kilic N. Can single-step dilatation technique in pediatric percutaneous nephrolithotomy be an effective alternative to stepwise dilatation? *J Surg Med.* 2019; 3(8):583-587.
- 21- Joel AB, Rubenstein JN, Hsieh MH, Chi T, Meng MV, Stoller ML. Failed Percutaneous Balloon Dilation For Renal Access: Incidence And Risk Factors. *Urology.* 2005; 66: 29-32.
- 22- Wezel F, Mamoulakis C, Rioja J, Michel MS, De la Rosette J, Alken P. Two Contemporary Series of Percutaneous Tract Dilation for Percutaneous Nephrolithotomy. *J Endourol.* 2009; 23(10): 1655-1661.
- 23- Gonen M, Istanbuluoglu OM, Cicek T, Ozturk B, Ozkardes H. Balloon Dilatation versus Amplatz Dilatation for Nephrostomy Tract Dilatation. *J Endourol.* 2008; 22(5): 901-904.
- 24- Reddy SVK, Shaik AB. Outcome and complications of percutaneous nephrolithotomy as primary versus secondary procedure for renal calculi. *Int Braz J Urol.* 2016; 42(2):262-269.
- 25- Hu H, Lu Y, Cui L, Zhang J, Zhao Z, Qin B, Wang Y, Wang Q, Wang S. Impact of previous open renal surgery on the outcomes of subsequent percutaneous nephrolithotomy: a meta-analysis. *BMJ Open* 2016; 6:e010627.
- 26- Margel D, Lifshitz DA, Kugel V, Dorfmann D, Lask D, Livne PM. Percutaneous nephrolithotomy in patients who previously underwent open nephrolithotomy. *J Endourol.* 2005; 19:1161-1164.
- 27- Ozgor F, Kucuktopcu O, Sarilar O, Toptas M, Simsek A, Gurbuz ZG, Akbulut MF, Muslumanoglu AY, Binbay M. Does previous open renal surgery or percutaneous nephrolithotomy affect the outcomes and complications of percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis.* 2015; 43(6):541-547.
- 28- El-Shazly M, Salem S, Allam A, Hathout B. Balloon dilator versus telescopic metal dilators for tract dilatation during percutaneous nephrolithotomy for staghorn stones and calyceal Stones. *Arab J Urol.* 2015; 13:80-83.
- 29- Kumar V, Keeley FX. Percutaneous Nephrolithotomy: Why Do We Use Rigid Dilators? *J Endourol.* 2008; 22(9): 1877-1879.
- 30- Alyami F, Norman RW. Is an overnight stay after percutaneous nephrolithotomy safe? *Arab J Urol.* 2012; 10(4): 367-371.
- 31- Pakmanesh H, Daneshpajoo A, Mirzaei M, Shahesmaeili A, Hashemian M, Alinejad M, Ketabchi AA, Tavosian A, Ebadzadeh MR. Amplatz versus Balloon for Tract Dilation in Ultrasonographically Guided Percutaneous

# Retrospective Analysis of Patients Who Underwent Larynx Biopsy: Three-year Results In The Post-Anesthesia Care Unit

## Larinks Biyopsisi Yapılan Hastaların Retrospektif Analizi: Anestezi Sonrası Bakım Ünitesinde Üç Yıllık Sonuçlar

Ulku INCE, Hanife KARAKAYA KABUKCU, Zeki ERTUG

Akdeniz University Faculty of Medicine, Anesthesiology and Reanimation, Antalya, Turkey

Yazışma Adresi  
Correspondence Address

**Hanife Karakaya  
KABUKCU**  
Akdeniz University Faculty of  
Medicine, Anesthesiology and  
Reanimation, Antalya, Turkey

hanifekabucuk@akdeniz.edu.tr

Geliş tarihi / Received : Eyl 17, 2020  
Kabul tarihi / Accepted : Ara 31, 2020  
Elektronik yayın tarihi : Eyl 01, 2021  
Online published

Bu makalede yapılacak atf:  
Cite this article as:  
İnce U, Karakaya Kabukcu H,  
Ertug Z.  
Retrospective Analysis of Patients  
Who Underwent Larynx Biopsy:  
Three-year Results In The  
Post-Anesthesia Care Unit

Akd Tıp D / 2021; 7(3):362-365

Ulku INCE  
ORCID ID: 0000-0001-5517-1489  
Hanife KARAKAYA KABUKCU  
ORCID ID: 0000-0002-9626-139X  
Zeki ERTUG  
ORCID ID: 0000-0003-4839-7759

### ABSTRACT

#### Introduction:

Direct laryngoscopy is a procedure which is used for both making a diagnosis and taking a biopsy specimen, in patients with larynx pathology. All patients who have undergone airway examination and surgery are at risk for postoperative respiratory complications and require close follow up. For this reason, in our center, such patients are followed-up in Post Anesthesia Care Unit (PACU) post-operatively for close follow-up and treatment.

**Material and Methods:** The data of 406 patients who have undergone direct laryngoscopy and suspension biopsy procedures and followed-up in PACU, were examined retrospectively. The time until extubation, total time spent in the PACU, analgesic, sedative and any additional medication requirements were recorded. Patients were observed for complications. Descriptive statistics, Student T-test and Friedman Test were applied.

#### Results:

The records of 406 patients who have undergone direct laryngoscopy and suspension biopsy procedures and admitted to PACU post-operatively in a 3 year time period were reviewed. Of all the patients, 333 were male and 73 were female. We found that time until extubation was  $91 \pm 45$  minutes and total time spent in PACU was  $186 \pm 77$  minutes. There was no statistically significant difference in the systolic, diastolic, and mean arterial pressure, oxygen saturation, and heart rates of patients during the PACU follow-up (p:0.12, p:0.27, p:0.17, p:0.41, p:0.07; respectively). During the PACU follow-up 7 patients have experienced complications and 8 patients had a prolonged PACU stay because of airway edema [total 15 patient (3, 69 %)].

#### Conclusion:

We think that admittance and follow up in the PACU, in the early post-operative period for patients who undergone upper airway surgery is useful.

**Key words:** Anesthesia, Post-Anesthesia Care Unit, Larynx Biopsy

### ÖZ

#### Giriş:

Direk laringoskopi yöntemi, larinks patolojisi olan hastalara hem tanı koyabilmek hem de biyopsi alabilmek amacıyla uygulanan bir yöntemdir. Havayolu muayenesi ve cerrahisi geçiren tüm hastalar postoperatif solunum yolu komplikasyonları açısından risk altındadır ve yakın izlem gerektirmektedir. Bu nedenle hastanemizde bu hastalar yakın takip ve tedavi amacıyla Anestezi Sonrası Bakım Ünitesinde (ASBÜ) izlenmektedir.

DOI: 10.53394/akd.979395

## Gereç ve Yöntemler:

Direk laringoskopi ve süspansiyon biyopsisi yapılan ve ameliyat sonrası, ASBÜ'de izlenen 406 hastanın verisi retrospektif olarak incelendi. Hastaların entübe ve ASBÜ'de kalış süreleri, analjezik ve sedatif ve ek ilaç gereksinimleri kaydedildi. Komplikasyonlar açısından hastalar izlendi. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler, Student T test ve Friedman testi kullanılmıştır.

## Bulgular:

Üç yıllık sürede direk laringoskopi ve süspansiyon biyopsisi yapılan 406 hastanın postoperatif ASBÜ'deki takiplerini retrospektif olarak incelendi. Tüm hastaların 333'ü erkek ve 73'ü kadındı. Hastaların entübe takip süresinin  $91 \pm 45$  dk ve ASBÜ takip süresinin  $186 \pm 77$  dk olduğu saptandı. ASBÜ takibi sırasında hastaların sistolik, diyastolik ve ortalama arter basıncı, oksijen saturasyonu ve kalp hızlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla;  $p:0.12$ ,  $p:0.27$ ,  $p:0.17$ ,  $p:0.41$ ,  $p:0.07$ ). İzlem süresince 7 hastada komplikasyon gelişti ve 8 hastada operasyon bölgesinde oluşan ödem nedeniyle uzun süre entübe takip edildi [15 hasta (%3,9)].

## Sonuç:

Hava yolu cerrahisi geçiren hastaların postoperatif erken dönemde ASBÜ takibinin yararlı olacağı görüşündeyiz.

**Anahtar sözcükler:** Anestezi, Anestezi Sonrası Bakım Ünitesi, Larinks Biyopsisi,

## INTRODUCTION

The direct laryngoscopy is a procedure which is used for both making a diagnosis and taking a biopsy specimen, in patients with larynx pathology (1, 2). Direct laryngoscopy is performed following the intubation of patients under general anesthesia by positioning the head to the extension and by the placement of a laryngoscope by a surgeon. In this way direct laryngoscopy is a process that allows evaluation of vocal cords. All patients who have undergone an airway examination and surgery are at risk of postoperative respiratory tract complications and require a close follow-up (3, 4).

Therefore, this group of patients is taken as being postoperative intubated and sedated to the Post Anesthesia Care Unit (PACU) in our hospital, and they are followed-up here. In this study, the PACU follow-ups of patients with laryngeal pathology, who had undergone direct laryngoscopy and suspension biopsy performed by the otorhinolaryngology surgeon department of our hospital, were examined.

## MATERIAL AND METHOD

The data of 406 patients, who had undergone direct laryngoscopy and suspension biopsy performed by the otorhinolaryngology surgeon department at Akdeniz University Medical Faculty Hospital between 16.12.2014 and 25.09.2017 and were followed-up in the PACU in the postoperative period, were examined retrospectively. The Ethics Committee (Akdeniz University 70904504/117, 2018) approval was received for the study. The study was carried out according to

the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent was not obtained from the patients. The patients' age, gender, co morbidities, preoperative diagnosis, the presence of intubation difficulty, postoperative intubation time, and length of stay in the PACU were recorded. Fentanyl, propofol, and midazolam doses used for postoperative sedation and analgesia and whether antihypertensive or inotropic agents were used were recorded. Furthermore, the use of medications other than standard treatment (mucolytic, H2 receptor antagonist, antibiotic and non-steroid anti-inflammatory agent, bronchodilator agent) applied to patients who had undergone direct laryngoscopy and suspension biopsy in the PACU and the total amount of fluids given were recorded. Moreover, the systolic, diastolic, and mean arterial pressure, oxygen saturation, and heart rates of patients were also recorded on admission to the PACU, after extubation, and before discharge from the PACU. It was also investigated whether there were any complications in the PACU and whether the patients were transferred to the intensive care unit.

## Statistical Analysis

The patient data were analyzed using the IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 program package. Descriptive statistics, Student T-test and Friedman Test were applied.

## RESULTS

333 (82%) of the patients were male, and 73 (18%) were female, and the average age was determined as  $56.3 \pm 12$  years. Diabetes mellitus was present in 20 patients (4.9%), hypertension in 50 patients (12.3%), asthma/chronic obstructive pulmonary disease in 23 patients (5.7%), and other diseases were present in 48 patients (11.8%). 41 patients (10.1%) underwent septoplasty, conchoplasty, functional endoscopic sinus surgery, and tracheotomy, in addition to suspension biopsy. Intubation difficulty was detected in 12 (3%) patients. 16 patients underwent tracheotomy during the operation, and other 10 patients were taken to the operation room with preoperative tracheotomy. Two patients were operated by the robotic surgery.

The intubation follow-up duration of the patients included in the study was found to be  $91 \pm 45$  min, and the PACU follow-up duration was  $186 \pm 77$  min (Table I). It was found out that the intubation time of patients with intubation difficulty was longer ( $p: 0.048$ ). 8 patients were followed up with intubation for a long period due to hemorrhage and edema in the surgical site. The mean intubation times, PACU follow-up durations, doses of the medications used, and the total amount of fluid given to these patients were included in the statistics.

**Table I.** Follow-up durations in the Post Anesthesia Care Unit

Intubation follow-up duration (min) (N:367)	PACU follow-up duration (min) (N:398)
$91.1 \pm 45.9$	$186 \pm 77.7$

Mean  $\pm$  standard deviation

During the PACU follow-up,  $180 \pm 169 \mu\text{g}$  of fentanyl,  $72 \pm 44 \text{ mg}$  of propofol, and  $0.5 \pm 1.5 \text{ mg}$  of midazolam were administered to patients. During the PACU follow-up,  $350 \pm 196 \text{ ml}$  of isotonic infusion was administered to patients (Table II).

**Table II.** Sedative medications used in the Post Anesthesia Care Unit and the amount of fluids given

Fentanyl ( $\mu\text{gr}$ )	Propofol (mg)	Midazolam (mg)	Total fluid (mL)	Number of patients
$180.2 \pm 169.7$	$72.6 \pm 44.6$	$0.5 \pm 1.4$	$350.8 \pm 196.8$	398

Mean  $\pm$  standard deviation

The arterial pressure of 33 patients (8.1%) was monitored by invasive arterial monitoring, and the arterial pressure of 373 (91.9%) patients was monitored noninvasively. There was no statistically significant difference in the systolic, diastolic, and mean arterial pressure, oxygen saturation, and heart rates of patients during the PACU follow-up ( $p:0.12$ ,  $p:0.27$ ,  $p:0.17$ ,  $p:0.41$ ,  $p:0.07$ ; respectively) (Table III).

**Table III.** Blood pressure, heart rate and oxygen saturation values of patients in the Post Anesthesia Care Unit

	SAP mmHg	DAP mmHg	MAP mmHg	HR beat/min	SPO2%
On admission	$125 \pm 29$	$80 \pm 16$	$96 \pm 17$	$72 \pm 42$	$99 \pm 4$
After extubation	$131 \pm 21$	$79 \pm 12$	$97 \pm 14$	$76 \pm 14$	$98 \pm 1$
Before discharge	$126 \pm 19$	$76 \pm 11$	$94 \pm 13$	$79 \pm 31$	$98 \pm 2$
p	0.12	0.27	0.17	0.07	0.41

Mean  $\pm$  standard deviation  $p < 0.05^*$

SBP; systolic arterial pressure, DBP; diastolic arterial pressure, MAP; mean arterial pressure, SPO2; peripheral oxygen saturation, HR; heart rate

Nitroglycerin was administered to a patient. Ephedrine was administered to a patient due to hypotension.

Furosemide, sugammadex, neuromuscular blocker agent, steroid, atropine, ACE inhibitor, pheniramine hydrogen maleate, and tranexamic acid were administered according to the indication to 120 patients (29.6%), except for the medications they used routinely (mucolytic, H2 receptor antagonist, antibiotic and non-steroid anti-inflammatory agent, bronchodilator agent).

During the PACU follow-up, complications developed in 7 patients. One patient underwent unintended extubation, and the tube was blocked in one patient, and the patients were reintubated. One patient had hemorrhage, and 1 unit of erythrocyte suspension was administered to him. Due to the development of hypotension in 2 patients, one of them was administered with ephedrine, and the other one was administered with 500 ml of voluven infusion. Bradycardia developed in one patient, and he was administered with atropine. Furose-

mide was administered to one of the patients due to the low urine output. There were no patients transferred to the intensive care unit. It was observed that there was no association with the intubation time of patients undergoing septoplasty, conchoplasty, functional endoscopic sinus surgery in addition to suspension biopsy in the same operation and of patients with asthma/chronic obstructive pulmonary disease.  $p$  (0.23, 0.64), respectively.

## DISCUSSION

Patients with hoarseness, vocal cord weakness, shortness of breath, complaints of neck pain or mass, and considered to have laryngeal pathology apply to the Ear, Nose and Throat (ENT) polyclinic. These pathologies are laryngeal masses, inflammations, trauma, congenital anomalies, neurological disorders, and malignancies (1, 5). Direct laryngoscopy should be performed both to make a diagnosis and to perform treatment and take a biopsy in both patients with laryngeal pathology and patients who cannot be diagnosed (6). In our hospital, direct laryngoscopy is performed following the intubation of a patient under general anesthesia by bringing the head to the extension position and by the placement of a laryngoscope by a surgeon. Vocal cords should be observed before the laryngoscope is fixed. Then, all structures are examined from top to bottom under the microscope, and incisional or excisional biopsy is taken according to the pathology to be surgically intervened, and it is sent to the pathology laboratory under sterile conditions. Respiratory complications may develop due to airway edema in patients who have undergone a procedure in the larynx or vocal cords (3, 7, and 8).

Laryngeal edema is defined as edema in mucosa occurring as a result of inflammation in vocal cords, vocal bands, arytenoids, epiglottis, and subglottic region. It is life-threatening due to the narrowness in the airway. Laryngeal edema is a common complication of intubation and is associated with laryngeal trauma (7, 8). Post-extubation airway obstruction and post-extubation laryngeal dyspnea, which are usually secondary to laryngeal edema, are among the major causes of post-extubation respiratory distress (9). Edema causes a decrease in the size of the laryngeal lumen and leads to post-extubation stridor or respiratory distress. As a result, post-extubation laryngeal edema may cause respiratory distress, and then, it will require reintubation. Since reintubation is associated with increased morbidity and mortality, it is important to prevent reintubation if possible (9). Therefore, patients who are operated due to laryngeal biopsy in our hospital are followed-up in the PACU for a close follow-up. Since we have not found any studies conducted on these centers in the literature, we could not discuss the results of the present study with the literature.

The PACU is a center in our hospital to which only postoperative patients are admitted and are followed-up with a mechanical ventilator and monitor, and which is located in the operating room since there is a high risk of reoperation of patients when necessary. After being taken to the PACU after the operation, patients getting above 9 in the ALDRETE's scoring

system (a scoring system evaluating activity, respiration, circulation, consciousness and O2 saturation) are discharged from the PACU to the Ear, Nose and Throat Clinic.

In this study, respiratory and hemodynamic complications developed in 7 out of 406 patients who had undergone suspension biopsy due to laryngeal pathology throughout the PACU follow-up duration. Taking into consideration also the 8 patients who were intubated and followed-up for a long time due to postoperative edema and hemorrhage, it was observed that complications developed in a total of 15 patients (3.69%).

### CONCLUSION

In the PACU, following short surgical interventions involving the airway, it is ensured that a patient wakes up more comfortably in the early postoperative period, medication treatment is regulated, analgesia is provided, and hypothermia is prevented. Furthermore, possible respiratory and hemodynamic complications are intervened early. Therefore, it is considered that the PACU follow-up will be beneficial for this group of patients.

### Ethics Committee Approval:

The Ethics Committee approval was received for the study.

### Informed Consent:

It was not obtained.

### Peer-review:

Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – H.K.K.; Design - H.K.K.; Supervision - H.K.K.,Z.E.; Resources –H.K.K.,U.I.; Materials – Z.E.; Data Collection and/or Processing - H.K.K.,U.I.; Analysis and/or Interpretation - H.K.K.,U.I.; Literature Search - H.K.K.,U.I.; Writing - H.K.K.,U.I.; Manuscript - H.K.K.; Critical Review - H.K.K.,Z.E.;

### Conflict of Interest:

The authors have no conflict of interest to declare.

### Financial Disclosure:

The authors declared that this study has received no financial support.

### REFERENCES

1. Aydın Ö, Üstündağ E, Güngör A. Larenks Kanserlerinde Tümör Yayılımının Rijit Endoskoplarla Değerlendirilmesi. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2002; 40: 185-88.
2. Xu S, Yu Y, ElHakim H, Cui X, Yang H. The Therapeutic Effect of the Combination of Intratumor Injection of Bleomycin and Electroresection/Electrocautery on the Hemangiomas in Hypopharynx and Larynx Through Suspension Laryngoscopy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2019; 128:575-80.
- 3- Yang Y, Wu HT. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. Clinical and pathological analysis of 1116 cases of vocal cord polyp. 2016; 30:1187-90.
4. Li JJ, Chen WX, Zhu ZF, Zhang JL, He FY, Wang YJ. Prospective study of risk factors of difficult laryngeal exposure in suspension laryngoscopy. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2017; 31:520-3.
5. Ballenger JJ, Snow JB Jr. Otolaryngology - Head and Neck Surgery. (Version: Doğan Şenocak 15. edition). Volume 2., 1996; 1200-08.
6. Richtsmeier WJ, Scher RL. Telescopic laryngeal and pharyngeal surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106: 995-1001.
7. Colice GL, Stukel TA, Dain B. Laryngeal complications of prolonged intubation. *Chest.* 1989; 96:877–84.
8. De Bast Y, De Backer D, Moraine JJ, Lemaire M, Vandenborgh C, Vincent JL. The cuff leak test to predict failure of tracheal extubation for laryngeal edema. *Intensive Care Med.* 2002; 28:1267–72.
9. Epstein SK, Ciubotaru RL. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:489–93.



# Derin Anterior Lameller Keratoplasti Sonuçlarımız

## Outcomes of Our Patients Who Underwent Deep Anterior Lamellar Keratoplasty

Aslı ÇETİNKAYA YAPRAK, Mustafa ÜNAL

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi  
Correspondence Address

**Aslı ÇETİNKAYA  
YAPRAK**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göz Hastalıkları AD, Antalya,  
Türkiye  
aslickaya@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : Ara 30, 2020  
Kabul tarihi / Accepted : Oca 19, 2021  
Elektronik yayın tarihi : Eyl 01, 2021  
Online published

Bu makalede yapılacak atıf:

Cite this article as:  
Çetinkaya Yaprak A,  
Ünal M.  
Derin Anterior Lameller  
Keratoplasti Sonuçlarımız

Akd Tıp D / 2021; 7(3):366-371

Aslı ÇETİNKAYA YAPRAK  
ORCID ID: 0000-0002-4285-419X  
Mustafa ÜNAL  
ORCID ID: 0000-0001-8358-6390

### ÖZ

#### Amaç:

Sağlıklı endotele sahip gözlerde büyük hava kabarcığı tekniği ile uyguladığımız derin anterior lamellar keratoplasti (DALK) perioperatif komplikasyonları ve klinik sonuçlarını sunmayı amaçladık.

#### Yöntem:

Derin anterior lamellar keratoplasti uyguladığımız 105 hastanın 120 gözünün verileri retrospektif olarak incelendi. Preoperatif muayeneleri, operasyon verileri, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar, ek girişimler ve görsel sonuçlar değerlendirildi.

#### Bulgular:

Çalışmaya 54 (%51,5) kadın, 51 (%48,5) erkek hasta dahil edildi. Ortalama yaş  $30,9 \pm 13,8$  (12-75) idi. Preoperatif endikasyonlar keratokonus 80 (%66,7), korneal distrofi 20 (%16,7) göz, travmatik yüzeysel nefelyon 8 (%6,7), postherpetik keratit 6 (%5), kimyasal yanık 2 (%1,6), Salzmann nodüler dejenerasyonu 1 (%0,8) ve nonspesifik korneal opasite 3 (%2,5) gözde mevcuttu. 96 (%80) gözde büyük hava kabarcığı tekniği ile Descement membranı ayrıştırıldı. 4 (%3,3) gözde aşamalı manuel diseksiyon yapıldı. Postoperatif düzeltilmiş en iyi görme keskinliği 5/10 ve üzerinde toplam 29 göz mevcuttu. Hastaların ölçülebilen gözlerde sferik ve keratometrik astigmatizma değerleri sırasıyla  $-2,50 \pm 2,25$  ve  $-2,50 \pm 2,25$  idi. İki hastada stromal greft reddi izlendi ve medikal tedaviyle düzeldi. Dört hastada postoperatif glokom gelişti ve bir hastaya trabekülektomi uygulandı.

#### Sonuç:

Sağlıklı endotele sahip olgularda büyük hava kabarcığı tekniği ile DALK cerrahisi etkili bir yöntemdir. Görsel ve refraktif sonuçları standart yöntem olan penetran keratoplasti ile benzerdir, endotelyal greft reddi riskini ortadan kaldırması çok büyük bir avantaj sağlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Büyük hava kabarcığı tekniği, Derin anterior lameller keratoplasti, Greft ömrü

#### Summary:

#### Objective:

We aimed to present the perioperative complications and clinical outcomes of deep anterior lamellar keratoplasty (DALK) performed with the big-bubble technique in eyes with healthy endothelium.

DOI: 10.53394/akd.979398

## Methods:

The data of 120 eyes of 105 patients who underwent deep anterior lamellar keratoplasty were analyzed retrospectively. Preoperative examinations, operation data, intraoperative and postoperative complications, additional interventions and visual results were evaluated.

## Results:

Fifty-four (51.5%) female and 51 (48.5%) male patients were included in the study. The mean age was  $30.9 \pm 13.8$  (12-75). Regarding the preoperative indications, 80 (66.7%) eyes had keratoconus, 20 (16.7%) corneal dystrophy, 8 (6.7%) traumatic superficial nephelion, 6 (5%) postherpetic keratitis, 2 (1.6%) had chemical burn, 1 (0.8%) had Salzmann nodular degeneration, and 3 (2.5%) had nonspecific corneal opacity. Descemet membrane was separated in 96 (80%) eyes using the big-bubble technique. Layer-by-layer manual dissection was performed in 4 (3.3%) eyes. There were a total of 29 eyes with postoperative best corrected visual acuity of 5/10 or better. Spherical and keratometric astigmatism values in the measurable eyes of the patients were  $-2.50 \pm 2.25$  and  $-2.50 \pm 2.25$ , respectively. Stromal graft rejection was observed in 2 patients and it resolved with medical treatment. Postoperative glaucoma developed in 4 patients and trabeculectomy was performed in 1 patient.

## Conclusion:

DALK surgery with big-bubble technique is an effective method in patients with healthy endothelium. Its visual and refractive outcomes are similar to the standard method of penetrating keratoplasty, and its elimination of the risk of endothelial graft rejection provides a tremendous advantage.

**Key Words:** Big-bubble technique, Deep anterior lamellar keratoplasty, Graft survey

## Giriş

Derin anterior lameller keratoplasti (DALK) keratokonus, korneal skar, stromal distrofi ve stromal dejenerasyon gibi endoteli etkilemeyen bir çok korneal stromal patolojide uygulanan bir tedavi yöntemidir (1). DALK'ın penetran keratoplastiye (PK) kıyasla avantajları sağlıklı kornea endotelinin ve glob bütünlüğünün korunması, endotel hücre kaybının az olması ve endotel immünolojik reaksiyon riskinin olmamasıdır. DALK sonrası topikal kortikosteroid kullanım süresi daha azdır ve bu da ilaca bağlı gelişecek olan sekonder infeksiyon, katarakt ve glokom riskini azaltmaktadır (2,3).

Anwar ve Teichmann büyük hava kabarcığı tekniğini tanımlayana kadar ara yüz düzensizliği ve alıcı korneada rezidü skar dokusu problemleri nedeniyle DALK yaygınlaşmadı. Büyük hava kabarcığı DALK tekniğinin bu sınırlamaların üstesinden geldiği ve PK ile kıyaslandığında daha yüksek görme keskinliği sağladığı görüldü (4,5).

Bu retrospektif çalışmada kliniğimizde DALK cerrahisi uyguladığımız hastalarımızın preoperatif ve postoperatif sonuçlarını sunmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra Helsinki Bildirgesi ilkelerine bağlı kalınarak yürütüldü ve uzmanlık tezinden üretildi. Çalışma geriye dönük olarak tasarlandı ve Haziran 2007 - Aralık 2013 tarihleri arasında aynı cerrah (MÜ) tarafından farklı tanımlarla DALK ameliyatı uygulanmak üzere ameliyata alınmış verilerine ulaşılabilen 105 hastanın 120 gözü çalışma kapsamına alındı. DALK uygulanabilenlere ait postoperatif sonuçlar ayrıca değerlendirildi.

Ameliyat öncesi tüm alıcı hastalar kliniğimiz kornea biriminde değerlendirildi. Hastaların ayrıntılı anamnezleri alındı; yaş, cinsiyet, sistemik hastalık, geçirilmiş oküler cerrahi sorgulandı; görme keskinlikleri, otorefraktometre değerleri (KR-8900; Topcon), en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, göz içi basınç değerleri (CT-800 Bilgisayarlı Tonometre; Topcon), ön ve arka segment muayeneleri yapıldı; patolojik bulgular kaydedildi. DALK için kontrendikasyon oluşturacak patolojilerin de varlığı araştırıldı. Retinal vasküler hastalık gibi ek bir oküler patolojisi bulunanlar, hidrops geçirmiş olanlar ve Descemet membranında (DM) skar bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

## Cerrahi Prosedür

Hastaların 110'u (%91,7) genel anestezi, 10'u (%8,3) lokal anestezi altında ameliyat edildi. Genç ve çocuk hastalarda genel anestezi tercih edilirken, ileri yaşta ve sistemik problemi olan hastalarda lokal anestezi tercih edildi. Lokal anestezi yöntemi olarak periferik akinezi ile retrobulber veya subtenon anestezi uygulandı.

Tüm hastalara Anwar ve Teichmann tarafından tanımlanan büyük hava kabarcığı DALK uygulandı. Alıcı yatak vakum trepan (Hessburg-Barron Vacuum Trephine, U.S.) kullanılarak kornea kalınlığının yaklaşık %70'ini içerecek şekilde trepanize edildi.

Hava dolu 1 ml'lik bir enjektöre 30 gauge (G) iğne takıldı, iğne ucu yaklaşık 45° açıyla ~5 mm eğildi. Kesi yerinden korneal stromanın merkezine doğru iğnenin eğimli ucu aşağıda olacak şekilde yaklaşık 3-4 mm ilerletildi. İntrastromal hava enjeksiyonu yapıldı ve büyük hava kabarcığı oluşturulmaya çalışıldı. İlk denemede hava kabarcığı oluşmayan olgularda, başka bir giriş yerinden tekrar ikinci ve üçüncü denemeler yapıldı. Havanın kornea stroması altına yayıldığı ve korneanın beyaz bir disk hâlini aldığı durumda büyük hava kabarcığı oluştuğu kabul edildi.

Yirmi G bıçak yardımıyla parasentez yapılarak ön kamara basıncı düşürüldü. Kresent ve 45° bıçaklar yardımıyla ön korneal stroma uzaklaştırıldı. Kalan stroma dokusu dikkatli bir şekilde 45° bıçak yardımıyla delinerek büyük kabarcık boşaltıldı. DM ve stroma ara yüzüne viskoelastik madde verildi. Kalan stroma dokusu makas ucu bu delikten girilerek kesildi ve çıkarıldı. Böylece altta sadece DM kalmış oldu. Büyük kabarcık oluşmayanlarda ise aşamalı manuel lameller diseksiyon tekniğine geçildi. Kresent bıçak veya künt uçlu iris spatulu stroma katları arasında ilerletilerek tünel oluşturuldu. Sonrasında tünel genişletilerek korneal katlar uzaklaştırıldı. Tüm stromal katlar bu şekilde kaldırılarak DM'na ulaşılmaya

çalışıldı.

Alıcı yatak ve donör kornea çapları cerrah tarafından belirlendi. Donör kornealar mekanik el trepanı (Barron Marking Donor Punch, U.S.) ile kesildi. Dokunun endotel tarafı görünebilirliğini artırmak için tripan mavisi ile boyandı. İnce bir penset veya kuru üçgen sünger kullanılarak donörün endoteli ve DM soyuldu. Çalışmanın son yıllarına doğru donör DM'nin yırtılmadan yekpare soyulabildiği durumlarda bu doku DMEK cerrahisinde kullanılmak üzere ayrıldı. Bu işlem sırasında ara yüzeyde yabancı cisim kalmaması için ara yüzey, serum fizyolojik ile dikkatlice temizlendi. Donör doku alıcı yatağa 10/0 naylon monoflaman sütür ile sütüre edildi. Sütürasyon tekniği olarak 16 devamlı ve sekiz tek sütür kombinasyonu veya 16 tek sütür teknikleri kullanıldı. Çocuk hastalarda subkonjonktival deksametazon (Dekort 2ml 8 mg ampül) enjeksiyonu yapıldı ve cerrahi sonlandırıldı. Penetran keratoplastiye geçilen olgularda ayrıca intrakameral olarak 1mg/0,1ml moksifloksasin HCL (Vigamox %0,5 5 ml oftalmik solüsyon, Alcon) uygulandı.

Hastalar postoperatif birinci gün, birinci hafta, bir, üç, altıncı aylarda ve sonrasında altı ay arayla muayene edildi. Her kontrolde rutin oküler muayene yapıldı. Tek sütürlerde gevsemeye bağlı olarak batma ve rahatsızlık hissi oluştuğunda sütür alındı. Astigmat ayarı için sütür alımlarında tek seferde genellikle tek veya iki sütür alındı. Sorunsuz takip edilen olgularda öncelikli olarak astigmat ayarlanması için kornea topografisi kılavuzluğunda tek sütürler alınmaya devam edildi.

### İstatistik

İstatistiksel analizler SPSS for Windows 18.0 (Statistical Product and Service Solutions, Inc., Chicago, IL, ABD) paket programı ile gerçekleştirildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodları (ortalama, standart sapma) kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında değerlendirildi. P değeri 0.05 alındı.

### Bulgular

Derin anterior lameller keratoplasti işlemi yapmak üzere ameliyatına başlanan 105 hastanın 120 gözü çalışmaya dahil edildi. On dokuz gözde DM makroperforasyonu, bir gözde de DM uzanan skar nedeniyle toplam 20 gözde PK geçildi. Preoperatif ve intraoperatif veriler 120 göz, postoperatif veriler ise 100 göz üzerinden değerlendirildi.

Yaşları 12-75 arasında (ort.30,9 ± 13,8) olan 54 kadın ve 51 erkek çalışmaya dahil edildi. Hastaların 80'inde keratokonus, 20'sinde korneal distrofi, 8'inde travmatik yüzeysel nefelyon, 6'sında herpetik keratit sekeli, 2'sinde kimyasal yanık, 1'inde Salzman nodüler dejenerasyonu ve 3'ünde nonspesifik korneal opasite mevcuttu (Tablo I).

**Tablo I** Preoperatif Hasta Bilgileri

Demografik Özellikler	Hasta Sayısı (n=105)
Yaş (yıl) <sup>a</sup>	30,9±13,8 (12-75)
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	54/51 (%51,4/%48,6)
Sağ/sol göz	35/55 (%33,3/%52,4)
Bilateral göz	15 (%14,3)
Takip Süresi (ay) <sup>a</sup>	36,1±11,2 (6-60)
Preoperatif Tanılar	Göz Sayısı (n=120)
Keratokonus	80 (%66,7)
Korneal Distrofi	20 (%16,7)
Travmatik Yüzeysel Nefelyon	8 (%6,7)
Herpetik Keratit Sekeli	6 (%5)
Kimyasal Yanık	2 (%1,6)
Salzman Nodüler Dejenerasyon	1 (%0,8)
Nonspesifik Korneal Opasite	3 (%2,5)

a: Ortalama ve standart sapma (aralık)

**Tablo II** İntraoperatif Bulgular

	Göz Sayısı (n=100*)
Sütür Tekniği	
8 tek ve 16 devamlı	20 (%20)
16 tek	80 (%80)
Trepan Çapı	
7.25-7.50	3 (%3)
7.50-7.75	68 (%68)
7.75-8.00	27 (%27)
8.00 -8.25	2 (%2)

\*: DALK cerrahisi sorunsuz tamamlanan hastaların verileri değerlendirildi.

Derin anterior lameller keratoplasti uygulanan 100 gözün intraoperatif verileri (trepan çapları, sütür teknikleri) Tablo II de özetlenmiştir.

İntraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar Tablo III'te gösterilmiştir.

**Tablo III** İntraoperatif Bulgular

İntraoperatif Komplikasyonlar	Sayısı (n=120)
Hava Kabarcığı Oluşturamama	24 (%20)
Penetran Keratoplastiye Geçiş	20 (%16,7)
• DM Makroperforasyon	19 (%15,8)
• DM Opasitesi	1 (%0,8)
DM Mikroperforasyon	10 (%8,3)
DM Rezidü Stroma	4 (%3,3)
Postoperatif Komplikasyon	Sayısı (n=100)
Korneal Arayüz Düzensizliği	8 (%8)
DM Kırışıklığı	5 (%5)
Sütür Kopması	4 (%4)
Çift Ön Kamara	4 (%4)
Korneal Arayüz Opasitesi	3 (%3)
Steroid Kullanımına Bağlı Glukom	3 (%3)
Stromal Rejeksiyon	2 (%2)
Korneal Epitelyal Düzensizlik	1 (%1)
Akut Açık Kapanma Glukomu	1 (%1)
Katarakt Gelişimi	1 (%1)

DM: Descement Membranı, G: Gauge

Keratoplasti uyguladığımız 120 gözün 29'unda DM perforasyonu izlendi. Bunlardan 19'u makroperforasyon, 10'u mikroperforasyondur. Mikroperforasyon gelişen 10 gözde de ise cerrahi DALK olarak tamamlandı. Makroperforasyonlar üç gözde hava kabarcığı oluşturma esnasında, 14 gözde yeterli bir hava kabarcığının oluşmaması nedeniyle manuel olarak aşamalı diseksiyon sırasında ve iki gözde 30 G enjektörün ön kamaraya girmesine bağlı olarak meydana geldi. Bir gözde ise stroma başarılı olarak uzaklaştırıldıktan sonra korneal patolojinin santral bölgede DM'nı da etkilediği görüldüğünden PK'ye geçildi. Dolayısıyla 120 gözün 20'sinde (%17) intraoperatif komplikasyonlar nedeniyle DALK cerrahisi uygulanmayıp PK yapıldı.

Ameliyat esnasında toplam 96 gözde hava kabarcığı sorunsuz şekilde oluşturulabildi (%80). Bu gözlerin 36 tanesinde Anwar ve Teichmann'ın tarif ettiği şekilde ilk enjeksiyonda hava kabarcığı oluşturulabildi. Atmış gözde ise ikinci veya üçüncü kez hava enjeksiyonu uygulaması gerekti. Hava kabarcığı bir ya da daha fazla denemede oluşturulamayan 24 DALK işleminde (%20) aşamalı manuel lameller diseksiyon ile stroma uzaklaştırıldı. Keratokonus ve korneal distrofi olan gözlerde hava kabarcığı oluşturma başarı oranı daha yüksek iken (%86) korneal skar olan gözlerde hava kabarcığı oluşturma

ma oranı (%50) daha düşük bulundu.

Postoperatif komplikasyonlar sorunsuz DALK cerrahisi uygulanan 100 göz üzerinden değerlendirildi. Postoperatif çift ön kamara 4 gözde (%4) oluştu. Gözlerin birinde kendi kendine rezorbe olduğu izlendi, diğer gözlerle postoperatif ikinci hafta ön kamaraya C3F8 gazı enjeksiyonu uygulandı. Dört gözde de sorunsuz olarak iyileşme izlendi. Sekiz gözde (%8) korneal arayüz düzensizliği görüldü. Beş gözde (%5) DM kırışıklığı, üç gözde (%3) korneal ara yüzde yabancı cisim varlığı izlendi. DM mikroperforasyon ve ön kamarada hava olmayan bir gözde (%1) postoperatif akut açık kapanması glukomu oluştu. Hastanın intraoküler basıncı (IOB) medikal tedaviyle kontrol altına alındı. Dört gözde (%4) postoperatif sütüre bağlı komplikasyon gelişti. Spontan sütür açılması nedeniyle üç göze sütür revizyonu yapıldı. Revizyon sonrasında, hasta takiplerinde herhangi bir ek komplikasyon gelişmedi. Bir gözde ise DALK cerrahi sonrası üçüncü ayda geçirdiği travmaya bağlı olarak sütür revizyonu yapıldı. Bu gözde uzun dönem takipleri sonrası kistoid makula ödemi geliştiği ve buna bağlı olarak görme düşüklüğü olduğu görüldü. İki gözde (%2) stromal rejeksiyon atağı gelişti. Saat başı topikal kortikosteroid damla ve pomad tedavisi ile sorunsuz iyileşti.

Görsel ve refraktif sonuçlar sorunsuz DALK cerrahisi uygulanan 100 göz üzerinden değerlendirildi (Tablo IV).

**Tablo IV** Görsel ve Refraktif Sonuçlar

Görme Keskinliği	Preoperatif	Postoperatif
DGK 1/10 altı	44 (%44)	10 (%10)
DGK 1/10 ve üstü	56 (%56)	90 (%90)
DGK 5/10 ve üstü	0 (%0)	29 (%29)
DEGK 1/10 altı	37 (%37)	0 (%0)
DEGK 1/10 ve üstü	63 (%63)	100 (%100)
DEGK 5/10 ve üstü	1 (%1)	74 (%74)
Refraksiyon		
Sferik Değer <sup>a</sup>	-9,75 ± 3,75	-2,50 ± 2,25
Keratometrik	-7,75 ± 3,25	-2,50 ± 2,25
Astigmatizma <sup>a</sup>		

DGK: Düzeltilmemiş görme keskinliği,

DEGK: Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği

a: Ortalama ve standart sapma

Hastalar keratoplasti ameliyatı sonrası ortalama 36,1 ay (6–60 ay) takip edildi. Preoperatif düzeltilmemiş görme keskinliği (DGK) 1/10–5/10 olan 56 göz (%56) mevcuttu, 5/10 ve üzerinde olan göz yoktu; düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEGK) ise 1/10 ve üzeri olan 63 göz (%63), 5/10 ve üzeri olan 1 göz (%1) mevcuttu. Postoperatif DGK 1/10 ve üzerinde olan 90 göz (%90), 5/10 ve üzerinde olan 29 göz (%29) mevcuttu; DEGK ise 1/10 ve üzeri olan 100 göz (%100), 5/10 ve üzeri olan 74 göz (%74) mevcuttu. Korneal ara yüz düzen-

sizliği olan sekiz gözde postoperatif DEGK 3/10 ve 10/10 arasında değişmekte idi ve diğer gözlerle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p = 0.418$ ).

Refraktif sonuçlar Tablo IV'te özetlendi. Hastaların preoperatif sferik değerleri ölçülebilen gözlerde  $-15,50$  ile  $+1,50$  arası (ort.  $-9,75 \pm 3,75$ ), keratometrik astigmatizma değerleri ise  $-9,50$  ile  $+2,50$  arası (ort.  $-7,75 \pm 3,25$ ) olarak ölçüldü. Postoperatif sferik değerler  $-7,50$  ile  $+4,25$  arası (ort.  $-2,50 \pm 2,25$ ), keratometrik astigmatizma değerleri ise  $-7,50$  ile  $+4,25$  arası (ort.  $-2,50 \pm 2,25$ ) ölçüldü. Yüksek astigmatizma bulunan hastalarda postoperatif erken dönemde selektif sütür alımı uygulandı.

## Tartışma

Penetran keratoplasti günümüzde halen en sık uygulanan korneal transplant yöntemidir (6). Cerrahi aletlerde, cerrahi teknikte ve korneal greft teknolojisindeki gelişmeler greft ömrünün uzamasını sağlamıştır. Bu avantajlara rağmen immün aracılı endotelial greft reddi greft başarısızlığının önde gelen en önemli nedeni olmaya devam etmektedir. DALK cerrahisinde alıcı korneal endotel korunup, immün aracılı endotelial greft reddini ortadan kaldırdığı için sağlıklı endotele (distrofiler, travma ve postenfeksiyöz keratit ile ilişkili keratokonus ve stromal opasiteler) sahip gözlerde PK'ye alternatif olarak popülerlik kazanmıştır.

Biz hastalarımızda Anwar ve Teichmann tarafından bildirilen büyük hava kabarcığı tekniğini uyguladık. Hava kabarcığı oluşturmada başarı oranımızı %80 olarak bulduk. Bu oranın literatürde daha önce bildiren oranlarla (%40-%100) benzer olduğunu görülmektedir (7-9). İlk uygulamada başarılı olmayan hastalarda ikinci ve üçüncü defa hava enjeksiyonu uyguladık. Hava kabarcığı oluşturma başarı oranlarını keratokonusunda %86, korneal skarda ise %50 olarak buldu. Korneal skar olan hastalarda hava kabarcığı oluşturma oranı keratokonus hastalarından çok daha düşük oldu. Bunun nedeni korneal skar dokusunun, hava kabarcığı oluşumunu ve DM ayrışmasını zorlaştırması olabilir.

Hava kabarcığı oluşturma esnasında ya da cerrahinin takip eden diğer aşamalarında 29 hastada (%24,1) DM perforasyonu gelişti. Literatürdeki DM perforasyon oranları keratokonus hastalarında %8-%20 ve korneal skar olan hastalarda %14-%39,2 olarak bildirilmiştir (4,10-16).

Descemet membranı makroperforasyonu gelişen 19 hasta ve DM'na uzanan skar bulunan bir hastada (toplamda %16,7) PK'ye geçildi. Bu oranın, sadece keratokonus hastalarında uygulanan DALK cerrahilerinde daha düşük olduğu gösterilmiştir. Yapılan benzer çalışmalarda DM makroperforasyonuna bağlı PK'ye geçiş oranı %4-%39,2 aralığında bildirilmiştir (13-15,17). Bizim çalışmamızda da nispeten yüksek oranda bir DM makroperforasyonuna bağlı PK'ye geçiş izlendi. Bu seride bulunan bu yüksek oranın nedeni hem korneal skar olan hastaların hem de bu tekniğin kliniğimizde ilk uygulanmaya başlandığı olguların çalışmaya dahil edilmesi olabilir. Öte yandan hava kabarcığı oluşturma esnasında ya da cerrahinin herhangi bir aşamasında DM makroperforasyonu gelişen %8,3 hastada DALK cerrahisi sorunsuz şekilde tamamlandı.

Alıcı yatak DM ve donör arasında oluşan çift ön kamara nispeten yaygın görülen bir postoperatif komplikasyondur. Çift ön kamara dört (%4) hastada meydana geldi. Yapılan çalışmalarda çift ön kamara oluşma oranı %0-%16 arasında olduğu bildirilmiştir (18). Çift ön kamara bir hastada kendiliğinden rezorbe oldu, diğer üç hastada ise ön kamaraya C3F8 enjeksiyonu uygulaması sonrasında tamamen geriledi. İkinci enjeksiyon gereksinimi oluşmadı.

Derin anterior lameller keratoplasti cerrahisinde tek, devamlı ve kombine tarzda sütür teknikleri uygulanabilmektedir. Postoperatif refraktif değerlerde sütür tekniklerinin birbirine üstünlüğü gösterilmemiştir (19). Biz de sütürasyon tekniği olarak genellikle 16 tek sütürü kullandık, az sayıda hastada 16 devamlı ve sekiz tek sütür kombinasyonu da kullanıldı. Sorunsuz takip edilen olgularda astigmat ayarlanması için postoperatif üçüncü aydan itibaren kornea topografisi kılavuzluğunda tek sütürler alındı, devamlı sütürler ise bir yılın sonunda alındı.

Postoperatif düzeltilmiş en iyi görme keskinliklerine bakıldığı zaman, 5/10 ve üzeri görme keskinliğine sahip hasta oranını %74 olarak bulduk. Diğer çalışmalarla kıyaslandığı zaman bu oran biraz düşük olduğu görülmektedir (7,10,11,15,16). Göreceli olarak kısa takip süresi, korneal patolojilerin çeşitliliği ve öğrenme dönemine ait DALK sonuçlarının da çalışmada yer alması bu düşüklüğe neden olmuş olabilir. Literatürde lameller keratoplasti sonrası görsel sonuçların zamanla düzelme eğiliminde olduğu bildirilmiştir (7,15,16,20).

Postoperatif sferik değer ve keratometrik astigmatizma verileri önceki çalışmalardaki verilerle karşılaştırıldığı zaman sonuçlar benzer bulundu (21,22). PK serileriyle karşılaştırdığımız zaman da sonuçların yine benzer olduğunu gördük (2,11,23).

Başarılı büyük hava kabarcığı oluşturma, başarılı bir DALK cerrahisi anlamına gelmemektedir. Bizim çalışmamızda tüm mikroperforasyonlar ve iki makroperforasyon, başarılı büyük hava kabarcığı oluşturulduktan sonra kalan periferik rezidü stromanın eksizyonu aşamasında meydana geldi. Kalan periferik rezidü stromanın eksizyonu çok dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Hava enjeksiyonu sonrası yapılacak korneal parasentez, intraoküler basıncı düşürerek bu komplikasyonun oluşma riskini azaltabilir.

## Sonuç

Descemet membranı ve endotel bütünlüğü sağlam olan hastalarda uygulanabilen DALK cerrahisi, immünolojik reaksiyonu ve greft reddi riskini büyük oranda azaltmaktadır. Yara iyileşmesinin daha hızlı olması, intraoküler komplikasyonların daha az olması, postoperatif enfeksiyon riskinin daha az olması, endotel sayısı yetersiz veya daha uzun süre beklemiş donörlerin kullanılabilmesi, postoperatif dönemde lokal steroid tedavi süresinin kısılması nedeniyle steroid kullanımına bağlı komplikasyonların riskinin azalması gibi önemli avantajları mevcuttur. Ayrıca DM sağlam kaldığında yara yeri travmaya daha dirençlidir ve PK hastalarından daha erken dönemde sütürler alınabilir. PK üzerine olan bütün bu avantajları göz önüne alındığında uygun hastalarda öncelikle DALK cerrahisi denenmelidir.

**Etik Komite Onayı:** Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: 2013/319)

**Yazar Katkıları:** Fikir – M.Ü.; Tasarım – M.Ü.; Denetleme/Danışmanlık – M.Ü.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi – A.Ç.Y.; Analiz ve/veya Yorum – A.Ç.Y.; Literatür Taraması – A.Ç.Y.; Makalenin Yazımı – A.Ç.Y.; Eleştirel İnceleme – M.Ü.; Kaynaklar ve Fon Sağlama – A.Ç.Y.; Malzemeler – A.Ç.Y.

**Hasta Onamı:** Geriye yönelik bir çalışma olduğu için alınmamıştır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Bu makale Prof. Dr. Mustafa Ünal'ın danışmanlığında Dr. Aslı Çetinkaya Yaprak'ın Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğu uzmanlık tezinden üretilmiştir.

## Kaynaklar

1. Reinhart WJ, Musch DC, Jacobs DS, Lee WB, Kaufman SC, Shtein RM. Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty a report by the american academy of ophthalmology. *Ophthalmology*. 2011;118: 209–218.
2. Bahar Kaiserman I, Srinivasan S, Ya-Ping J, Slomovic AR, Rootman DS. Comparison of three different techniques of corneal transplantation for keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:905–912.
3. Ardjomand N, Hau S, McAlister JC, Bunce C, Galaretta D, Tuft SJ, Larkin DF. Quality of vision and graft thickness in deep anterior lamellar and penetrating corneal allografts. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:228–235.
4. Anwar M, Teichmann KD. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28:398–403.
5. Shimazaki J, Shimmura S, Ishioka M, Tsubota K. Randomized clinical trial of deep lamellar keratoplasty vs penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:159–165.
6. Tan DT, Mehta JS. Future directions in lamellar corneal transplantation. *Cornea* 2007;26 (9 suppl 1):21–28.
7. Fontana L, Parente G, Tassinari G. Clinical outcome after deep anterior lamellar keratoplasty using the big-bubble technique in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:117–124.
8. Fogla R, Padmanabhan P. Results of deep lamellar keratoplasty using the big-bubble technique in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:254–259.
9. Borderie VM, Werthel A, Touzeau O, Allouch C, Boutboul A, Laroche L. Comparison of techniques used for removing the recipient stroma.
10. Al-Torbak AA, Al-Motowa S, Al-Assiri A, Al-Kharashi S, Al-Shahwan S, Al-Mezaine H, Teichmann K. Deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus. *Cornea*. 2006;25:408–412.
11. Noble BA, Agrawal A, Collins C, Saldana M, Brogden PR, Zuber-buhler B. Deep anterior lamellar keratoplasty (DALK): visual outcome and complications for a heterogeneous group of corneal pathologies. *Cornea*. 2007;26:59–64.
12. Michieletto P, Balestrazzi A, Balestrazzi A, Mazzotta C, Occhipinti I, Rossi T. Factors predicting unsuccessful big bubble deep lamellar anterior keratoplasty. *Ophthalmologica*. 2006;220:379–382.
13. Watson SL, Ramsay A, Dart JK, Bunce C, Craig E. Comparison of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Ophthalmology*. 2004;111:1676–1682.
14. Sugita J, Kondo J. Deep lamellar keratoplasty with complete removal of pathological stroma for vision improvement. *Br J Ophthalmol*. 1997;81:184–188.
15. Coombes AG, Kirwan JF, Rostron CK. Deep lamellar keratoplasty with lyophilised tissue in the management of keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:788–791.
16. Amayem AF, Anwar M. Fluid lamellar keratoplasty in keratoconus. *Ophthalmology*. 2000;107:76–80.
17. Feizi S, Javadi MA, Jamali H, Mirbabaee F. Deep Anterior Lamellar Keratoplasty in Patients with Keratoconus: Big-Bubble Technique. *Cornea*. 2010;29:177–82.
18. Kubaloglu A, Sari ES, Unal M, Koytak A, Kurnaz E, Cinar Y, Ozertürk Y. Long-term results of deep anterior lamellar keratoplasty for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2011;151:760–767. e761.
19. Javadi MA, Naderi M, Zare M, Jenaban A, Rabei HM, Anissian A. Comparison of the effect of three suturing techniques on postkeratoplasty astigmatism in keratoconus. *Cornea* 2006;25:1029–33.
20. Benson WH, Goosey CB, Prager TC, Goosey JD. Visual improvement as a function of time after lamellar keratoplasty for keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1993;116:207–211.
21. Söğütlü Sari E, Kubaloglu A, Ünal M, Piñero Llorens D, Koytak A, Ofluoglu AN, Öztürk Y. Penetrating keratoplasty versus deep anterior lamellar keratoplasty: Comparison of optical and visual quality outcomes. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1063–7.
22. Yeung SN, Lichtinger A, Kim P, Amiran MD, Rootman DS. Retrospective contralateral study comparing deep anterior lamellar keratoplasty with penetrating keratoplasty: A patient's perspective. *Can J Ophthalmol* 2012;47:360–4.
23. Funnell CL, Ball J, Noble BA. Comparative cohort study of the outcomes of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for keratoconus. *Eye*. 2006;20:527–532.

# Genç Kadınlarda İnvaziv Meme Kanseri Histopatolojik Özellikleri ve Hormon Reseptörleri

## Invasive Breast Cancer Histopathological Properties and Hormone Receptors in Young Women

Pınar CELEPLİ<sup>1</sup>, Salih CELEPLİ<sup>2</sup>, İrem BİGAT<sup>3</sup>, Sema HÜCÜMENOĞLU<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup> TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup> Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi  
Correspondence Address

**Pınar CELEPLİ**

Ankara Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Patoloji Bölümü,  
Ankara, Türkiye  
pcelepli@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : Tem 14, 2020  
Kabul tarihi / Accepted : Ağu 21, 2020  
Elektronik yayın tarihi : Eyl 01, 2021  
Online published

Bu makalede yapılacak atf:

Cite this article as:  
Celepli P, Celepli S,  
Bigat İ, Hücümenoğlu S.  
Genç Kadınlarda İnvaziv Meme  
Kanseri Histopatolojik Özellikleri  
ve Hormon Reseptörleri  
Akd Tıp D / 2021; 7(3):372-376

Pınar CELEPLİ  
ORCID ID: 0000-0001-7643-6263  
Salih CELEPLİ  
ORCID ID: 0000-0002-3596-7938  
İrem BİGAT  
ORCID ID: 0000-0003-0067-1675  
Sema HÜCÜMENOĞLU  
ORCID ID: 0000-0002-6898-4101

### ÖZ

#### Amaç:

Meme kanseri, özellikle ileri yaş kadınlarda yaygındır. Genç kadınlarda da kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenleri arasındadır. Genç kadınlarda survey daha kısa olup, medikal tedaviye cevap daha düşük olmaktadır, nedeni bu hasta grubunda görülen kanser olgularının diğer yaş gruplarında görülenlerden farklı olarak kanser hücrelerinde izlenen hormon reseptörlerindeki farklılıklar olarak düşünülmektedir. Çalışmamızdaki amaç 40 yaş altı kadınlarda meme kanserinin klinik, histopatolojik özellikleri, ve hormon reseptörleri değerlendirip, bu yaştaki hastalara uygulanacak medikal tedavilerde farklı yöntemler geliştirilmesi için veri setleri oluşturmaktır.

#### Gereç ve Yöntemler:

Hastanemiz patoloji kliniğinde tanı almış 40 yaş altı 72 invaziv meme karsinom vakası; lokalizasyon, tümör büyüklüğü, histolojik grade, lenf nodu tutulumu, multifokalite/multisentrisite, uzak organ metastazı, hormon reseptör (Östrojen-ER, progesteron-PR) durumu, HER2 ve ki-67 proliferasyon belirteçleri retrospektif olarak incelendi.

#### Bulgular:

Hastaların yaş ortalaması 35.31 olup, %59.7'si sağ memede lokalizedir. Duktal karsinoma en yaygın histolojik tip olup, olguların %52.8'inde yüksek grade saptandı. Vakaların büyük çoğunluğu ER (%87.5) ve PR (%73.6) pozitif, HER2 (%83.3) negatif bulundu. Ki-67 proliferasyon indeksi %52.8'inde yüksek oranda izlendi.

#### Sonuçlar:

Bu bulgularla genç kadınlarda izlenen meme kanseri tümörlerinin daha yüksek histolojik grade ve yüksek proliferasyon indeksine sahip olduğunu göstermektedir. Bu nedenle bu yaş grubunda görülen kanserlerin biyolojik olarak daha agresif seyredeceğini ve prognozun kötü olacağını göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Meme Kanseri, Genç Kadın, Histopatolojik Özellikleri, Hormon Reseptörleri

### ABSTRACT

#### Objective:

Breast cancer is common, especially in older women. It is also one of the leading causes of cancer-related deaths in young women. Survey in young women is shorter and the response to

medical treatment is lower, because cancer cases in this group of patients are considered as differences in hormone receptors in cancer cells, unlike those seen in other age groups. The aim of our study is to evaluate the clinical, histopathological features, and hormone receptors of breast cancer in women under the age of 40, and to create datasets to develop different methods in medical treatments to be applied to patients of this age.

### Material and Methods:

Localization, tumor size, histological grade, lymph node involvement, multifocality/multicentricity, distant organ metastasis, hormone receptor (Estrogen-ER, progesterone-PR) status, HER2 and ki-67 proliferation markers were retrospectively analyzed in 72 invasive breast carcinoma cases under the age of 40 diagnosed in the pathology clinic of our hospital.

### Results:

The average age of the patients is 35.31 and 59.7 % of them are localized in the right breast. Ductal carcinoma is the most common histological type, and high grade was detected in 52.8 % of cases. The majority of cases were ER (87.5%) and PR (73.6 %) positive, HER2 (83.3 %) negative. Ki-67 proliferation index was observed at a high rate in 52.8 %.

### Conclusion:

These findings show that breast cancer tumors observed in young women have higher histological grade and high proliferation index. Therefore, it shows that cancers seen in this age group will progress more biologically and the prognosis will be poor.

**Key words:** Breast Cancer, Histopathological Features, Hormone Receptors, Young Woman

## GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda görülen en sık malignitedir. Kadınlarda akciğer kanserinden sonra ikinci en önemli kanserden ölüm nedenidir (1). Meme kanserlerinin sadece %5-7'si 40 yaş altı genç kadınlarda görülmektedir. Son dönemlerdeki çalışmalar bu yaş grubunda meme kanseri görülme sıklığının arttığını göstermektedir (2,3). Bazı klinik çalışmalar genç kadınlarda görülen meme kanseri olgularında yüksek tümör derecesi ve negatif hormon reseptör durumu olduğunu göstermiştir. Bu nedenle bu yaş grubunda meme kanseri olgularının kötü prognozlu ve klinik olarak agresif seyirli olduğu bildirilmiştir (4,5). Ayrıca genç kadınlarda görülen meme kanseri olgularında kötü prognozlu subtip olan triple negatif tümörlerin daha yüksek oranda bulunduğu bildirilmiştir (6). Meme kanserinde genç yaşın prognoz üzerine bağımsız bir faktör olduğu tartışmalıdır. Bununla birlikte birçok çalışmada genç yaşın meme kanserli olgularda daha geniş agresif tedaviler uygulandığında bile yüksek nüks ve ölüm riskiyle ilişkili bağımsız bir faktör olduğu düşünülmektedir (7-10).

Meme kanseri güncel tedavi yaklaşımı multimodaldır. Cerrahi

tedaviye ek radyoterapi, kemoterapi (adjuvan, neoadjuvan) ve endokrin tedavi uygulanmaktadır (11). Tedaviye direncin ana nedeni hastalar arasında ve her bir bireysel tümörde gözlenen tümör heterojenliğidir (12). Bu çalışmada, genç kadınlarda görülen meme kanseri olgularında heterojeniteyi ve karmaşık yapıyı açıklayan histopatolojik özelliklerinin hormon reseptörleri ve proliferasyon belirteçleri ile ilişkisini değerlendirdik.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastanemiz Patoloji kliniğinde Ocak 2015- Ocak 2020 yılları arasında 40 yaş altı invaziv karsinom tanısı almış 72 meme kanserli hastanın kayıtları retrospektif olarak tarandı. Tümör büyüklüğü, histolojik tümör tipi, lenf nodu tutulumu, hormon reseptör (ER,PR) durumu, HER2 (Human Epidermal Growth Factor 2) durumu, Ki-67 proliferasyon indeksi, bilateralite/multisentrisite, uzak organ metastazı ve tümör moleküler sınıflandırması incelendi. Histolojik grade modifiye Scarff-Bloom-Richardson gradeleme sistemi kullanılarak tümörün içerdiği tubül formasyonu, mitoz sayısı ve nükleer pleomorfizm tespit edilerek 1-3 olarak puanlama yapıldı (13). ER ve PR boyanmalarını değerlendirmek için boyanma yüzdesi ve yoğunluğu değerlendirildi. Neoplastik hücrelerde %1 ve üzerindeki boyanma pozitif kabul edildi. Ki-67 proliferasyon indeksi, sıcak noktaları içeren invaziv tümör hücrelerinin yüzdesine göre değerlendirildi. HER 2 durumu, +3 puan alan tümörler için pozitif, 0 ve +1 puan alan tümörler için negatif olarak tanımlandı. +2 skoru olan tümörlerde, HER 2 durumunu doğrulamak için Floresan in situ Hibridizasyon (FISH) değerleri hastane kayıt sisteminden elde edildi. Moleküler alt tiplendirme ER, PR, HER2 ve ki-67 değerleri kullanılarak yapıldı. Triple negatif grup, ER, PR ve HER2 negatif olarak tanımlandı. ER ve PR negatif, HER2 pozitif ise HER2 zengin grup olarak sınıflandırıldı. Luminal A ve Luminal B ayrımında ki-67 değeri kullanıldı. Luminal A, ER ve/veya PR pozitif, HER2 negatif, Ki 67 değeri düşük (<%20) olarak tanımlandı. Luminal B hastaları ER ve/veya PR pozitif, HER2 negatif, Ki 67 değeri yüksek (≥%20) veya ER ve/veya PR pozitif, HER2 pozitif, herhangi bir Ki 67 değeri olarak tanımlandı (14).

Bu çalışmada istatistiksel analizler IBM SPSS, 22. versiyon istatistik programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, sıklık ve yüzde dağılımları) kullanılmıştır.

Çalışma 1964 Helsinki Bildirisi'nde belirtilen etik standartlarına göre yapıldı. Çalışmamızda araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur. Bu çalışma için Etik Komite Onayı Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından E-20 sayılı 251 no'lu çalışma olarak 21.04.2020 tarihinde alınmıştır.

## BULGULAR

İnvaziv meme kanserli en küçük hasta yaşı 25, en büyük 40 olmakla birlikte yaş ortalaması 35.3±3.4yıl olarak saptandı. İnvaziv tümörün %59.7'si sağ memede, %40.3'ü sol memede izlendi. Histolojik olarak 65 (%90.3) spesifiye edilemeyen duktal karsinom en yaygın tip, 4 (%5,6) invaziv lobüler



karsinom, 2 Mikropapiller ve 1 Apokrin özellikler gösteren invaziv karsinom saptandı. Tümör büyüklüğü %27.8'i 2 cm altında izlenirken, %58.3'ü 2-5cm arası ve %13.9'u 5 cm üzerindedir. Hastaların %87.5'inde ER pozitifliği, %73.6'sında PR pozitifliği, %83.3'ünde HER2 negatifliği gözlemlendi. Olguların %52.8'inde proliferasyon indeksi 20 ve üzerinde izlendi. Histolojik olarak yüksek grade, düşük bilateralite oranı izlendi. Hastaların 6'sında kemik metastazı, 2'sinde beyin metastazı mevcuttur. Sadece 1 olgu bilateral olup 5 olguda multisentrisite izlenmiştir. Moleküler sınıflamada 31 (%43.1) Luminal A, 32 (%44.4) Luminal B, 3 (%4.2) HER2 ve 6 (%8.3) triple negatif olarak tespit edildi. 32 Luminal B vakasının 8'i HER2 pozitifliği göstermektedir (Tablo I).

**Tablo I.** Patolojik ve İmmünohistokimyasal özellikler

Median yaş, (yıl±SD)	35.3±3.4
Minimum	25
Maksimum	40
Lokalizasyon, n(%)	
Sağ	43(59.7)
Sol	29(40.3)
Histolojik tip, n(%)	
Duktal	65(90.3)
Lobüler	4 (5.5)
Diğer	3 (4.2)
Tümör boyutu, n(%)	
T1 ≤2 cm	20 (27.8)
T2 >2 cm ≤5cm	42 (58.3)
T3 >5 cm	10 (13.9)
Pozitif lenf nodu, n(%)	42(58.3)
Östrojen, n(%)	
Negatif	9 (12.5)
Pozitif	63 (87.5)
Progesteron, n(%)	
Negatif	19 (26.4)
Pozitif	53 (73.6)
HER2/neu, n(%)	
Negatif	60 (83.3)
Pozitif	12 (16.7)
Ki-67, n (%)	
< 20	34 (47.2)
≥20	38(52.8)
Histolojik grade, n(%)	
1	3 (4.2)
2	31 (43.1)
3	38 (52.8)
Bilateralite, n(%)	1 (1.3)
Multisentrisite, n(%)	5 (6.3)
Uzak organ metastaz, n(%)	8 (10.1)
Moleküler sınıflama, n(%)	
Luminal A	31 (43.1)
Luminal B	32 (44.4)
HER 2	3 (4.2)
Triple negatif	6 (8.3)

SD: Standart deviasyon

Hastaların 16(%22.2)'sında ailede meme ve/veya over kanser öyküsü mevcuttur.

## TARTIŞMA

Genç kadınlarda meme kanserleri yaş grubuna göre nadir

görülmeyle birlikte, radikal mastektomi, erken menopoz, infertilite başta olmak üzere çok fazla psikolojik sorunları da beraberinde getirmektedir (15). Gençlerde izlenen karsinomlar, yaşlı kadınlarda bulunan malignitelere göre biyolojik olarak daha agresif, yüksek tümör derecesine, daha fazla vasküler invazyona ve yüksek proliferasyon kapasitesine sahip olma eğilimindedir (4). Bazı çalışmalar genç yaşın bağımsız prognostik faktör olabileceğini bildirmiştir (16).

Bizim çalışmamızda ortalama yaş 35.3 olarak izlendi ve en yaygın histolojik tip invaziv duktal karsinom olarak saptandı. Olguların çoğu yüksek gradeli olarak gözlemlendi. 2956 hastayı kapsayan geniş serilerde yapılan bir çalışmada, tanı konulan medyan yaş 36, olguların büyük birçoğunda histolojik tip spesifikite edilemeyen duktal karsinom (%86,5) ve yüksek histolojik grade (%58,9) saptanmıştır (17).

Meme kanserinin kalıtsal özellik gösterdiği ve meme kanserine yakınlıktan sorumlu tutulan bazı genler tespit edilmiştir. BRCA1 ve BRCA2 germline mutasyonları ile meme kanseri gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlarının over, tuba ve periton kanseri riskini, özellikle BRCA2 mutasyonlarının ise erkeklerde meme kanseri, pankreas kanseri ve melanoma riskini artırdığı bildirilmektedir (18). Bunlar kalıtsal meme ve over kanseri sendromu (HBOC) adı altında incelenmektedir (19). BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları, özellikle erken başlangıçlı meme kanseri, bilateral meme kanseri, triple negatif meme kanseri veya ailede meme kanseri öyküsü olan kişilerde sıklıkla görülmektedir. Çalışmamızda %22.2 oranında ailede meme ve/veya over kanser öyküsü mevcuttur. Çoğu hastanın BRCA1 ve BRCA2 mutasyon verileri olmadığından değerlendirilemedi.

Genç kadınlarda meme glandüler parankiminin yoğunluğundan dolayı radyolojik olarak normal meme ve tümör dokusunu ayırt etmek zordur. Bu yüzden gençlerde izlenen meme tümörleri büyük boyutta, lenf nod pozitifliği ve ileri evrede tanı almaktadır (17). Yapılan bir çalışmada genç kadınlarda izlenen ortalama tümör çapı 48,8mm olarak bildirilmiştir (20). Bu tümör büyüklüğü ileri yaş grubunda görülen meme kanseri olgularındaki tümör çapı ile kıyaslandığında çok daha geç tanı konulduğunu göstermektedir. Farklı bir çalışmada ise 35 yaş altı ve üstü kadınların %67-73'ünde tümör boyutu 2-5cm arasında bildirilmiş (21). Bu çalışmada benzer şekilde %58.3 oranında tümör çapı 2-5 cm arası, %13.9'da 5 cm üzeri olmak üzere %72.2 oranında büyük boyutta tümör izlendi ve %58.3'ünde tanı anında lenf nod pozitifliği saptandı.

Çalışmamızda olguların çoğunda ER ve PR pozitif izlenirken, HER2 negatif saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada 40 yaş altı genç kadınlarda yaşlı kadınlara oranla anlamlı derecede negatif hormon reseptör düzeyi saptanmıştır (22). Bununla birlikte farklı bir çalışmada yaşlı kadınların gençlere göre daha fazla oranda hormon reseptör pozitifliğinin olduğu, ancak farkın anlamlı düzeyde olmadığı bildirilmiş (23). HER2/neu aşırı ekspresyonunun genç yaşta gelişen meme kanserlerinde lenf nod metastazlarında agresif immünofenotipin bir parçası olduğu bildirilmiş (24). Diğer çalışmalara paralel olarak yapılan geniş serili bir çalışmada daha agresif

biyolojik alt tipler olan triple negatif ve HER2/neu + tümörlerin adölesan ve genç adultlarda izlenen tümörlerin büyük bir kısmını oluşturduğu saptanmış. Hormon reseptör pozitif gruptan sonra triple negatif ve hormon reseptör+/HER2/neu+ ve daha az olarak hormon reseptör-/HER2+ olarak saptanmış (25). Bu çalışmada hormon reseptör pozitif gruplar (Luminal B takiben Luminal A) en yüksek oranda izlenirken triple negatif ve HER2+ oranları daha düşük düzeyde kalmıştır. Bu durumun çalışma grubumuzun yeterli örneklem büyüklüğünü temsil etmemesinden kaynaklandığını düşünüyoruz.

Birçok çalışma hormon pozitif tümörlerde ki-67 boyanma oranına bakılarak kemoterapötik tedaviye yanıtı tahmin edebileceğini ve hastalık prognozu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (26). Bizim çalışmamızda olguların yarısından fazlasında prediktif faktör olan Ki-67 proliferasyon indeksi %20'nin üzerinde izlendi. Lokal nüks ve uzak organ metastazı gibi prognoz üzerine önemli etkisi bulunan bilateralite ve multisentrisite oranı bizim çalışmamızda düşük bulunmuştur. Ayrıca 6 olguda kemik ve 2 olguda beyin metastazı izlendi.

## SONUÇ

Meme kanseri olguları sıklıkla ileri yaş grubunda görülmesine rağmen, genç yaşta görülme sıklığında artış eğilimi görülmektedir. Gençlerde meme glandüler doku komponentinin fazla olması nedeni ile tarama testlerinin spesifitesi ve sensitivitesi yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle bu yaş grubu meme kanserlerine ileri evrede tanıda konulabilmektedir. Ayrıca bu yaş grubunda görülen invaziv meme karsinom olgularında Ki67 değerinin yüksek, ER ve PR negatifliği ve HER2/neu pozitiflik oranının ileri yaşa göre daha fazla olmasının tedaviye direnç ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle invaziv meme kanseri tanısı alan genç kadınlarda tümörün daha agresif ve kötü prognoz göstermesi yanı sıra, doğurganlık, tedaviye bağlı menoz, cinsellik, benlik imajının zarar görmesi ve üreme fonksiyon kaybına bağlı kaygılar oldukça yüksek düzeyde olduğundan bu hastaların tanısında daha agresif yaklaşımlara gereksinim olduğu düşünülmektedir.

## YAZAR KATKI

Fikir/kavram	: P.C., S.C.
Tasarım	: P.C., İ.B.
Denetleme/Danışmanlık	: P.C., S.C.
Veri toplama/ veya İşleme	: P.C., İ.B.
Analiz veya yorum	: P.C., S.C.
Kaynak taraması	: P.C., İ.B.
Makalenin yazımı	: P.C.
Eleştirel inceleme	: S.H.

**Etik komite onayı:** Bu çalışma için Etik Komite Onayı Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından E-20 sayılı 251 no'lu çalışma olarak 21.04.2020 tarihinde alınmıştır.

**Çıkar çatışması:** Makalenin yazarları arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansman veya Mali Destek:** Bu çalışmada finansman veya mali destek alınmamıştır.

**Kaynaklar:**

- 1- Mehrabi E, Hajian S, Simbar M, Hoshiyari M, Zayeri F. Coping response following a diagnosis of breast cancer: A systematic review. *Electronic physician* 2015; 7(8): 1575.
- 2- Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, Khalil LE, Mouhiedine TH, El Saghir NS. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J ThoracDis* 2013; 5(1): S2-8.
- 3- Reyna C, Lee MC. Breastcancer in young women: special considerations in multidisciplinary care. *Journal of multidisciplinary healthcare* 2014; 7: 419-29.
- 4- Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ. Younger women with breast carcinoma have poorer prognosth an older women. *Cancer* 1996; 77: 97-103.
- 5- Gajdos C, Tarrter PI, Bleiweiss IJ, Bodian C, Brower ST. Stage 0 tostage III breast cancer in young women. *J AmColl Surg* 2000; 190: 523-9.
- 6- Azim HA, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res* 2014; 16: 427.
- 7- Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoSOne* 2009; 4:e7695.
- 8- Cancellato G, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G, Mastropasqua MG, Pruneri G, Veronesi P, Torrisi R, Montagna E, Luini A, Intra M, Gentilini O, Ghisini R, Goldhirsch A, Colleoni M. Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21: 1974-1981.
- 9- Han W, Kang SY. Relationship between age at diagnosis and outcome of premenopausal breast cancer: ageless than 35 years is a reason ablecut-off for defining young age-onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119:193-200.
- 10- Azim HA Jr, Michiels S, Bedard PL, Singhal SK, Criscitiello C, Ignatiadis M, Haibe-Kains B, Piccart MJ, Sotiriou C, Loi S. Elucidating prognosis and biology of breast cancer arising in young women using gene expression profiling. *Clin Cancer Res* 2012; 18:1341-1351.
- 11- Maughan KL, Lutterbie MA, Ham PS. Treatment of breast cancer. *Am Fam Physician* 2010; 81(11): 1339-46.
- 12- Januškevičienė I, PetrikaitėV. Heterogeneity of breast cancer: the importance of interaction between different tumor cell populations. *Life Sci* 2019 Oct 24;239:117009.
- 13- Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991; 19: 403-10
- 14- Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24: 2206-23.
- 15- Ali A, Fergus K, Wright FC, Pritchard KI, Kiss A, Warner E. The impact of a breast cancer diagnosis in young women on their relationship with their mothers. *Breast*. 2014; 23: 50-5.
- 16- Chen HL, Zhou MQ, Tian W, Meng KX, He HF. Effect of age on breast cancer patient prognoses: a population-based study using the SEER 18 database. *PLoS One* 2016; 11(10): e0165409.
- 17- Copson E, Eccles B, Maishman T, Gerty S, Stanton L, Cutress RI, Altman DG, Durcan L, Simmonds P, Lawrence G, Jones L, Bliss J, Eccles D. POSH Study Steering Group: Prospective observational study of breast cancer treatment outcomes for UK women aged 18-40 years at diagnosis: the POSH study. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 978-988.
- 18- Grignol VP, Agnese DM. Breast Cancer Genetics for the Surgeon: An Update on Causes and Testing Options. *Journal of the American College of Surgeons* 2016; 222(5): 906-914.
- 19- Newman B, Austin MA, Lee M, King MC. Inheritance of human breast cancer: evidence for autosomal dominant transmission in highrisk families. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1988; 85(9): 3044-3048.
- 20- Reza YC, Hajian-Tilaki K, Sharbatdaran M. Comparison of pathologic characteristics of breast cancer in younger and older women. *Caspian J InternMed* 2019; 10(1): 42-47.
- 21- Henouda S, Bensalem A, Rouabah L. Breast Carcinoma in Younger Algerian Eastern Women: Epidemiological Profile in Series of 135 Cases. *ScienceResearch* 2015; 3(4): 198-205
- 22- Hariharan N, Rao TS, Naidu CK, Raju KVVN, Rajappa S, Ayyagari S, Krishnamohan MVT, Murthy S, Suryadevara A, Boleneni N. The Impact of Stage and Molecular Subtypes on Survival Outcomes in Young Women with Breast Cancer. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2019; 8(5): 628-634.
- 23- Erić I, Petek Erić A, Kristek J, Koprivčić I, Babić M. Breast cancer in young women: pathologic and immunohistochemical features. *Acta Clin Croat* 2018; 57(3): 497-502.
- 24- Agrup M, Stal O, Olsen K, Wingren S. C-erbB-2 overexpression and survival in early onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 63(1): 23-9.
- 25- Murphy BL, Day CN, Hoskin TL, Habermann EB, Boughey JC. Adolescents and Young Adults with Breast Cancer have More Aggressive Disease and Treatment Than Patients in Their Forties. *Ann Surg Oncol* 2019; 26(12): 3920-3930.
- 26- Yoshioka T, Hosoda M, Yamamoto M, Taguchi K, Hatanaka KC, Takakuwa E, Hatanaka Y, Matsuno Y, Yamashita H. Prognostic significance of pathologic complete response and Ki67 expression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer* 2015; 22(2): 185-91.

# Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastaların Bitkisel Destek Kullanım Durumları

## Herbal Supplement Use among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Ezgi BELLİKÇİ-KOYU<sup>1</sup>, Banu ŞARER YÜREKLİ<sup>2</sup>, Nilüfer ÖZDEMİR<sup>2</sup>, Zehra BÜYÜKTUNCER<sup>3</sup>

<sup>1</sup> İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup> Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi  
Correspondence Address

**Ezgi BELLİKÇİ-KOYU**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Beslenme ve Diyetetik Bölümü  
İzmir, Türkiye

ezgi\_bellikci@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : Tem 02, 2020

Kabul tarihi / Accepted : Eyl 30, 2020

Elektronik yayın tarihi : Eyl 01, 2021

Online published

Bu makalede yapılacak atf:

Cite this article as:

Bellikci Koyu E, Şarer Yürekli B,  
Özdemir N, Büyüktuncer Z.

Tip 2 Diabetes Mellituslu  
Hastaların Bitkisel Destek  
Kullanım Durumları

Akd Tıp D / 2021; 7(3):377-384

Ezgi BELLİKÇİ-KOYU

ORCID ID: 0000-0001-5279-2394

Banu ŞARER YÜREKLİ

ORCID ID: 0000-0003-1809-2655

Nilüfer ÖZDEMİR

ORCID ID: 0000-0002-0719-988X

Zehra BÜYÜKTUNCER

ORCID ID: 0000-0002-2039-8568

### ÖZ

#### Amaç:

Kronik seyri ve hastalığın yönetimindeki zorluklar nedeniyle tip 2 diyabetli bireyler tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerine sıklıkla başvurabilmektedir. Bu çalışmada, Tip 2 diyabetli bireylerde bitkisel destek kullanım sıklığı ve bitkisel destek kullanımı ile ilişkili etmenlerin ortaya konulması amaçlanmıştır.

#### Yöntem

Tanımlayıcı tipte planlanan araştırmaya, tip 2 diyabet tanısı almış toplam 193 yetişkin birey dahil edilmiştir. Veriler, yapılandırılmış bir anket kullanılarak yüz yüze görüşme yöntemi ile toplanmıştır. Görüşmede, bireylerin genel özellikleri, sağlık durumları, bitkisel destek kullanım durumları, kullandıkları ürünler, ürünleri hazırlama yöntemleri, kullanım sıklıkları, kullanım süreleri ve ürünü tavsiye eden kişiler sorgulanmıştır. Katılımcıların antropometrik ölçümleri araştırmacılar tarafından ölçülüp kaydedilmiştir.

#### Bulgular

Çalışmaya katılan yaklaşık her üç kişiden birinin (%30,1) diyabetin yönetimi için bitkisel desteklere başvurduğu belirlenmiştir. Bitkisel destek kullanan bireylerin sırasıyla %25,9 ve %24,1'i tarafından kullanıldığı beyan edilen tarçın ve karışım ürünler en çok tercih edilen ürünler olmuştur. Ürünlerin temin edildiği yerlerin başında aktarlar (%50,7) gelmektedir. Bireylerin önemli bir kısmı kullandıkları bitkisel desteğe ilişkin araştırma yapmadığını (%82,8) ve kullandıkları ürün hakkında doktorlarına bilgi vermediğini (%81,0) bildirmiştir. Bitkisel destek kullanan bireylerin %67,3'ünün ürünleri komşu ya da tanıdık tavsiyesi üzerine kullanmaya başladığı kaydedilmiştir. Hem bitkisel destek kullanan (%79,3) hem de kullanmayanların (%67,4) büyük çoğunluğu bitkisel ürünlere yönelik sağlık çalışanlarından bilgi almak istediklerini bildirmişlerdir.

#### Sonuç

Bu çalışmada diyabetli bireyler arasında bitkisel destek kullanımının yaygın olduğu ortaya konmuştur. Ürünlerin bilinçsiz kullanımını önlemek için sağlık çalışanlarının konuya ilişkin farkındalığının yüksek olmasının gerekli olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Bitkisel destekler, Bitkisel ürün, Tamamlayıcı ve alternatif tedavi, Tip 2 diyabet

## Abstract

### Objective:

Due to its chronic course and the difficulties in the management of disease, individuals with type 2 diabetes may frequently use complementary and alternative therapies. The aim of this study was to investigate the frequency of herbal supplement use and factors associated with it in individuals with type 2 diabetes.

### Method:

A total of 193 adults diagnosed with type 2 diabetes was included in this descriptive study. Data were collected with face to face interview method using a structured questionnaire. In the interview, general characteristics of the individuals, their health status, use of herbal supplements, products they used, preparation methods of the products, frequency and duration of use and the people who recommend the product were questioned. Anthropometric measurements of the participants were measured by the researchers.

### Results:

It was detected that approximately one third of people (30.1%) participating in this study used herbal supplements in diabetes management. Cinnamon and mixed products, used respectively by 25.9% and 24.1% of herbal supplement users, were the most preferred products. The products were usually purchased from herbalists (50.7%). Majority of the individuals reported that they did not make a research for the product (82.8%) and did not give information to their doctors about the product they use (81.0%). Among 67.3% of the herbal supplement user indicated that they started to use the products with the recommendation of neighbors or acquaintances. Both the majority of the herbal product users (79.3%) and non-users (67.4%) stated that they want to get information from healthcare professionals for herbal products.

### Conclusion:

This study revealed that the use of herbal supplements is common among individuals with type 2 diabetes. It is considered that health professionals should be aware of the issue in order to prevent misuse of the products.

**Keywords:** Herbal supplements, Herbal product, Complementary and alternative medicine, Type 2 diabetes

## GİRİŞ

Yaşadığımız yüzyılın en önemli sorunlarından biri olan tip 2 diyabet, hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerdeki en önemli morbidite ve mortalite sebepleri arasında yer almaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2019 yılı tahminlerine göre Dünya'da 463 milyon diyabetli birey bulunmaktadır ve 2045 yılı tahminleri bu sayının 700 milyona ulaşacağını göstermektedir (1). Ülkemiz için yapılan tahminler ise 2045 yılında diyabetli birey sayısının 10,4 milyona ulaşacağı ve Dünya'da diyabetin en yaygın olduğu 10. ülke olacağımız yönündedir (1).

Dünya'daki diyabetli bireylerin yaklaşık %90'ını tip 2 diyabetli bireyler oluşturmaktadır (1). Tip 2 diyabetin tedavisinde oral anti-diyabetikler ve gerekli durumda insülin kullanılmakla birlikte, hastalığın yönetiminde beslenme ve fiziksel aktiviteyi içeren yaşam tarzı alışkanlıkları kritik öneme sahiptir (2). Hastalığın yönetimindeki zorluklar ve hastalığın kronik seyirli olması diyabetli bireylerin tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerine karşı ilgi duymasını sağlayabilmektedir (3). Diyabetli bireylerde tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanımının yaygın olduğu ve bu yöntemlere başvurma sıklığının %17 ile %72,8 arasında değiştiği bildirilmiştir (4). Çalışmalar, bu yöntemler arasında diyabetli bireyler tarafından en sık tıbbi bitkilerin tercih edildiğini göstermektedir (4-6).

Tıbbi bitkiler bileşimlerindeki sekonder metabolitler ile birçok hastalığın tedavisinde ilaç ham maddesi olarak kullanılmaktadır. Bugün diyabet tedavisinde en sık kullanılan oral antidiyabetik ajanlardan biri olan metforminin *Galega officinalis* bitkisinden köken aldığı bilinmektedir (7). Bu bitkideki önemli bir kimyasal bileşen olan guanidin, anti-diyabetik etki gösterdiği ancak toksisitesi yüzünden klinikte kullanıma uygun olmadığı belirlenmiştir. Sonraki dönemlerde toksisite riski düşük guanidin türevlerinin sentezlenmesine yönelik çalışmalar sürdürülmüş ve 1957 yılında metforminin diyabet tedavisinde kullanılabileceği ortaya konmuştur (8).

Bitkiler potansiyel ilaç hammaddesi olmalarına karşın, dikkatsiz kullanılmaları durumunda çeşitli ilaç etkileşimlerine ve toksisitelere neden olmaktadır (9). Bununla birlikte, halk arasındaki zararsız olduklarına yönelik genel inanç, medyada yer alan haberler ya da reklamlar ürünlerin kontrolsüz kullanımlarını teşvik edebilmektedir (10). Bireylerin sıklıkla kullandıkları bitkileri incelemek, bu bitkilerin potansiyel etkinlik ve güvenilirliklerini takip edebilmek ve değerlendirebilmek açısından önemlidir. Bu nedenle, bu çalışmada tip 2 diyabetli bireylerde bitkisel destek kullanım durumunun ve bitkisel destek kullanımı ile ilişkili etmenlerin ortaya konulması hedeflenmiştir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Çalışma Tasarımı

Tanımlayıcı ve kesitsel tipte planlanan bu araştırma, Haziran 2015-Aralık 2016 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniği'nde yürütülmüştür. Çalışmaya, 18 yaş üstü tip 2 diyabet tanısı almış toplam 193 kişi dahil edilmiştir.

### Veri Toplama Araçları

Araştırma yüz yüze görüşme yöntemiyle önceden yapılandırılmış bir veri toplama formu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Veri toplama formu literatürdeki önceki çalışmalar incelenerek oluşturulmuş ve formun anlaşılabilirliğini ölçmek için önce 15 bireyle ön deneme yapılmıştır. Ön denemenin ardından gerekli düzeltmeler yapılmış ve araştırmaya başlanmıştır. Araştırmada kullanılan veri toplama formu iki bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde sosyo-demografik

özelliklere ve tıbbi öykülere ilişkin bilgiler, ikinci bölümde ise katılımcıların bitkisel desteklere yönelik düşünceleri ve diyabet tedavisi için bitkisel destek kullanma durumları sorgulanmıştır. Bitkisel destek kullandığını belirten bireylere, kullandıkları ürünler, hazırlama yöntemleri, kullanım sıklıkları, kullanım süreleri ve ürünü tavsiye eden kişiler gibi çeşitli sorular yönelmiştir. Bireylerin birden fazla bitkisel destek kullanması durumunda, bu bilgiler kullanılan her bir ürün için ayrı ayrı sorgulanmıştır. Bitkisel ürünlere yönelik sorular Tablo I.'de sunulmuştur. Katılımcıların antropometrik ölçümleri araştırmacılar tarafından ölçülüp kaydedilmiştir. Vücut ağırlığının ölçülmesinde Tanita 418 marka vücut analiz cihazı, boy uzunluğunun ölçülmesinde ise 0,1 cm hassasiyetindeki stadiometre (Nan Tartı A.Ş) kullanılmıştır. Beden kütle indeksi (BKİ), vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesi ile hesaplanmıştır (11).

**Tablo I** Bitkisel Ürünler Yönelik Sorular Sorular

1. Hastalığınız ile ilişkili olarak geçmişte ya da şu anda kullandığınız bitki, bitkisel ürün var mıdır?
2. Hangi bitkisel ürünleri kullandınız?
3. Ürünü reçeteli ilaçlarınızla birlikte mi aldınız?
4. Ürünü hazırlama yönteminizi belirtiniz
5. Ne kadar süre kullandınız/kullanıyorsunuz?
6. Ürünleri ne sıklıkla kullanıyorsunuz?
7. Ürünü kim tavsiye etti?
8. Ürüne ilişkin araştırma yaptınız mı?
9. Ürünü nereden satın aldınız?
10. Ürünü kullandığınızı doktorunuza paylaştınız mı? (Hayır ise nedeni)
11. Bitkisel ürünlere yönelik doktorunuzdan bilgi almayı talep ettiniz mi?
12. Doktorunuzdan bu konuda bilgi almak ister miydiniz?
13. Bitkilerin, bitkisel ürünlerin ilaçlarınızla etkileşime girebileceğini düşünüyor musunuz?
14. Bitkilerin, bitkisel ürünlerin zararlı olabileceğini düşünüyor musunuz?

## Etik İzinler

Araştırmanın yürütülebilmesi için gerekli izinler, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 13.05.2015 tarih ve GO-15/334-20 karar numarası ile alınmıştır. Katılımcılara önce araştırma hakkında sözlü bilgi verilmiş, bireyler araştırmaya katılmaya gönüllü olmaları ve yazılı onam formunu imzalamaları halinde çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırma Helsinki Bildirgesine uygun olarak yürütülmüş olup, araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versiyon 21 programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı bulgular, sürekli sayısal veriler için ortalama ve standart sapma, kategorik veriler için ise sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Bitkisel destek kullanan ve kullanmayan bireylerin özelliklerinin karşılaştırılmasında, nitel veriler için ki kare testi ve gerekli durumlarda Fisher's exact test kullanılmıştır. Sürekli sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Sha- piro Wilk testi ile belirlenmiştir. Veriler normal dağılıma uymadığı için analizler Mann-Whitney U testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm sonuçlar için anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak alınmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması  $56,86 \pm 10,14$  yıl olup; katılımcıların %65,3'ü kadın, %34,7'si erkektir. Çalışmaya katılan bireylerin %30,1'i (n=58) diyabetin yönetiminde bitkisel desteklere başvurduğunu bildirmiştir. Bitkisel destek kullananların %59,9'u şu anda, %43,1'i ise daha önceki dönemde bitkisel destek kullandığını ifade etmiştir. Bitkisel destek kullanan ve kullanmayan bireylerin cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu ve meslek gibi sosyo-demografik özellikleri, diyet uygulama durumları, oral antidiyabetik veya insülin kullanma durumları arasında fark olmadığı belirlenmiştir (her biri için  $p > 0,05$ ) (Tablo II).

**Tablo II** Diyabetin Tedavisi İçin Bitkisel Destek Kullanan ve Kullanmayan Bireylerin Demografik Özelliklerinin ve Sağlık Durumlarının Karşılaştırılması

	Toplam	Bitkisel Destek Kullanan (n=58)	Bitkisel Destek Kullanmayan (n=135)	p*
<b>Yaş (yıl)</b>	56,86±10,14	57,74±9,58	56,48±10,38	0,568
<b>Cinsiyet</b>				0,965
Kadın	126 (%65,3)	38 (%65,5)	88 (%65,2)	
Erkek	67 (%34,7)	20 (%34,5)	47 (%34,8)	
<b>Medeni Durum</b>				0,282
Evlü	165 (%85,5)	52 (%89,7)	113 (%83,7)	
Bekar	28 (%14,5)	6 (%10,3)	22 (%16,3)	
<b>Eğitim Durumu</b>				0,456
İlkokul ve altı	87 (%45,1)	30 (%51,7)	57 (%42,2)	
Ortaokul	22 (%11,4)	4 (%6,9)	18 (%13,3)	
Lise	35 (%18,1)	11 (%19,0)	24 (%17,8)	
Üniversite ve üzeri	49 (%25,4)	13 (%22,4)	36 (%26,7)	
<b>Meslek</b>				0,654
Ev hanımı	74 (%38,3)	20 (%34,5)	54 (%40,0)	
Serbest meslek	6 (%3,1)	1 (%1,7)	5 (%3,7)	
Memur	16 (%8,3)	3 (%5,2)	13 (%9,6)	
Emekli	80 (%41,5)	29 (%50,0)	51 (%37,8)	
İşçi	14 (%7,3)	4 (%6,9)	10 (%7,4)	
Diğer	3 (%1,6)	1 (%1,7)	2 (%1,5)	
<b>Diyet Uygulama Durumu</b>				0,885
Evet	85 (%56,0)	26 (%44,8)	59 (%43,7)	
Hayır	108 (%44,0)	32 (%55,2)	76 (%56,3)	
<b>Oral Antidiyabetik Kullanımı</b>				0,972
Evet	160 (%82,9)	48 (%82,8)	112 (%83,0)	
Hayır	33 (%17,1)	10 (%17,2)	23 (%17,0)	
<b>İnsülin Kullanımı</b>				0,156
Evet	47 (%24,4)	18 (%31,0)	29 (%21,5)	
Hayır	146 (%75,6)	40 (%69,0)	106 (%78,5)	
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	32,38±6,53	30,98±5,56	32,98±6,84	0,053

\* Kategorik veriler ki-kare analizi, sürekli veriler Mann-Whitney U Testi ile hesaplanmıştır.

Bitkisel destek kullanan bireylerin BKİ ortalamaları ( $30,98 \pm 5,56$  kg/m<sup>2</sup>), bitkisel destek kullanmayanlara ( $32,98 \pm 6,84$  kg/m<sup>2</sup>) göre daha düşük olmakla birlikte bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,053$ ). Diyabetli bireyler tarafından kullanılan bitkisel destekler Tablo III'te verilmiştir. Buna göre, diyabet tedavisinde toplam 18 farklı bitkisel ürünün tercih edildiği belirlenmiştir. Bitkisel destek kullanan bireylerin %25,9'u tarafından tercih edilen tarçın ve %24,1'i tarafından tercih edilen karışımlar en çok kullanılan ürünlerdir. Çörek otu (%13,8), kekik (%13,8) ve zeytin yaprağı da (%12,1) en sık tercih edilen bitkiler arasındadır.

**Tablo III** Diyabetli Bireyler Tarafından Kullanılan Bitkiler

Kullanılan Bitkiler	Sayı	Yüzde*
Tarçın	15	25,9
Karışımlar	14	24,1
Çörek otu	8	13,8
Kekik	8	13,8
Zeytin yaprağı	7	12,1
Enginar	2	3,4
Kudret narı	2	3,4
Karabaş otu	1	1,7
Isırgan otu	1	1,7
Limon	1	1,7
Biberiye	1	1,7
Kaynana dili	1	1,7
Meşe palamudu	1	1,7
Çınar yaprağı	1	1,7
Lahana	1	1,7
Nar	1	1,7
Pelin otu	1	1,7
Çakal eriği	1	1,7

\*Birden fazla ürün kullanan birey mevcuttur.

Diyabetin yönetimi için bitkileri karışım olarak kullanan bireylere, kullandıkları karışımların içerisindeki bitkiler de sorulmuş ve bunların listesi Tablo IV'te sunulmuştur. Buna göre, yedi karışımın bileşiminde bulunarak karışımların içerisinde de en fazla yer alan bitkinin tarçın olduğu belirlenmiştir. Tarçın dışında çörek otunun dört, zencefilin üç, arpa, buğday, limon, keten tohumu, zeytin yaprağı ve zerdeçalın iki karışıma girdiği saptanmıştır.

**Tablo IV** Diyabetli Bireyler Tarafından Kullanılan Karışımlar

Karışım	Sayı
Arpa-buğday-yulaf	1
Arpa-buğday-çörekotu-çam sakızı	1
Ceviz yaprağı-limon	1
Çörek otu-keten tohumu- tarçın-zencefil-zerdeçal	1
Çörek otu-keten tohumu-tarçın	1
Çörek otu-mahlep-tarçın	1
Hibiscus-kuşburnu	1
Tarçın-zencefil	1
Tarçın-zencefil-zerdeçal	1
Tarçın-zeytin yaprağı	1
Tarçın-zeytin yaprağı-limon	1
Bilmiyor	3

Bu çalışmada, bireylerin büyük çoğunluğunun (%91,4) bitkisel destekleri ilaçları ile birlikte kullandığı saptanmıştır. Bireylerin %60,3'ü ürünleri 0-3 ay süreyle kullanırken, 1 yıldan uzun süreli kullananların oranı %20,7'dir. Ürünler en sık infüzyon (demleme) (%34,3) veya dekoksion (kaynatma) (%26,8) yöntemi ile hazırlanmaktadır. Ürünlerin yaklaşık yarısının (%49,3) düzenli olarak her gün; %11,9'unun haftada 3-4 gün; %11,9'unun haftada 1-2 gün; %7,5'inin ise bireylerin kan şekerlerinin yükseldiği durumlarda kullanıldığı belirlenmiştir.

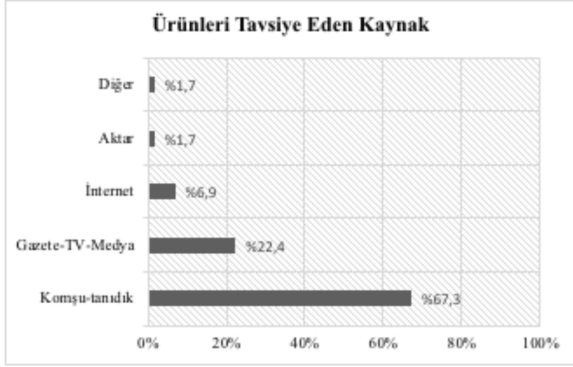
**Tablo V** Bitkilerin Kullanımlarına İlişkin Bazı Bilgiler

	Sayı	Yüzde
<b>Kullanım Şekli</b>		
İlaçları ile birlikte	53	91,4
İlaçları yerine	5	8,6
<b>Kullanım Süresi (ay)</b>		
0-3 ay	35	60,3
4-6 ay	3	5,2
6-12 ay	8	13,8
>12 ay	12	20,7
<b>Hazırlama Yöntemi*</b>		
İnfüzyon	23	34,3
Dekoksion	18	26,8
Doğrudan tüketerek	8	11,9
Besinlerle karıştırarak	6	9,0
Kapsül formunda	3	4,5
Zeytinyağı ile karıştırarak	2	3,0
Yağı	2	3,0
Diğer	5	7,5
<b>Kullanım Sıklığı*</b>		
Her gün	33	49,3
Haftada 3-4 kez	8	11,9
Haftada 1-2 kez	8	11,9
Ara sıra-hatırladıkça	12	17,9
Şekeri yükseldiği zaman	5	7,5
Yılda birkaç kez	1	1,5
<b>Satın Alınan Kaynak*</b>		
Aktar	34	50,7
Toplama	16	23,9
Market/manav	8	11,9
Pazar	4	6,0
İnternet	2	3,0
Diğer	3	4,5
<b>Araştırma Yapma Durumu</b>		
Evet	10	17,2
Hayır	48	82,8
<b>Doktora Danışma</b>		
Evet	11	19,0
Hayır	47	81,0
<b>Danışmama Nedeni</b>		
Aklına gelmediği-unuttuğu için	13	27,7
Doktoru sormadığı için	12	25,5
Doktora gitmediği için	9	19,1
Gerekli olduğunu düşünmediği için	5	10,6
Kısa süreli-düzensiz kullandığı için	4	8,5
Korktuğu-utandığı için	2	4,3
Diğer	2	4,3

\*Yüzdeler toplam kullanılan ürün sayısına (n=67) göre hesaplanmıştır.

Ürünlerin temin edildiği yerlerin başında aktarlar (%50,7) gelmekte olup, bunu bahçeden toplama (%23,9) ve marketten satın alma (%11,9) izlemektedir. Bireylerin büyük bir kısmı kullandıkları bitkisel desteğe ilişkin araştırma yapmadığını (%82,8) ve kullandıkları ürünü doktorları ile paylaşmadıklarını (%81,0) bildirmiştir. Bireylerin kullandıkları ürünleri doktorları ile paylaşmamalarının nedenleri arasında unutmaları-akıllarına gelmemesi (%27,7) ve

doktorlarının sormaması (%25,5) başta gelmektedir (Tablo V). Bitkisel destek kullanan bireylerin önemli bir kısmı (%67,3) ürünleri komşu ya da tanıdık tavsiyesi üzerine kullandığını belirtmiştir. Bireylerin %22,4'ü ise gazete ve televizyondan etkilenecek ürünü aldığını bildirmiştir. Bitkisel desteklere sağlık profesyonellerinin tavsiyesi üzerine başlayan birey bulunmamaktadır (Grafik I).



Grafik I Ürünleri Tavsiye Eden Kaynak

Çalışmaya katılan bireylerin bitkisel desteklere yönelik bazı düşünceleri Tablo VI'da sunulmuştur. Sağlık çalışanlarından bitkisel desteklere ilişkin bilgi almış olanların oranı bitkisel destek kullanan grupta kullanmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,008$ ). Ancak, hem bitkisel destek kullanan (%79,3) hem de kullanmayanların (%67,4) büyük çoğunluğu sağlık çalışanlarından bu konuda bilgi almak istediğini belirtmiştir. Bireylerin yaklaşık yarısı, bitkilerin ilaçlar ile etkileşebileceğini ve bitkilerin zararlı olabileceğinin farkında olduklarını ifade etmiştir (Tablo VI).

Tablo VI Bireylerin Bitkisel Desteklere Yönelik Düşünceleri

	Bitkisel Destek Kullanan (n=58)	Bitkisel Destek Kullanmayan (n=135)	p
<b>Bitkisel desteklere ilişkin sağlık çalışanlarından bilgi aldınız mı?</b>			<b>0,008<sup>a</sup></b>
Evet	8 (%13,8)	4 (%3,0)	
Hayır	50 (%86,2)	131 (%97,0)	
<b>Bitkisel desteklere ilişkin sağlık çalışanlarından bilgi almak ister miydiniz?</b>			0,095
Evet	46 (%79,3)	91 (%67,4)	
Hayır	12 (%20,7)	44 (%32,6)	
<b>Bitkiler ilaçlarınız ile etkileşebilir mi?</b>			0,957
Evet	30 (%51,7)	69 (%51,1)	
Hayır	4 (%6,9)	8 (%5,9)	
Fikrim yok	24 (%41,4)	58 (%43,0)	
<b>Bitkiler zararlı olabilir mi?</b>			0,264
Evet	33 (%56,9)	67 (%49,6)	
Hayır	13 (%22,4)	46 (%34,1)	
Fikrim yok	12 (%20,7)	22 (%16,3)	

<sup>a</sup> Fisher's Exact Test kullanılmıştır. Diğer verilerin analizi için Ki-kare testi kullanılmıştır.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, tip 2 diyabetli bireylerde bitkisel destek kullanımının yaygın olduğu ve yaklaşık her üç diyabetli bireyden birinin diyabetin yönetiminde bitkisel ürünlere başvurduğu belirlenmiştir. Konuya ilişkin ülkemizde yürütülen diğer çalışmalarda bu oranın %22,0-57,6 arasında değiştiği gösterilmiştir (12-14). Diyabetik bireylerde tamamlayıcı tedavi ve bitkisel destek kullanım sıklığının ülkelere, bölgelere, kültürlere ve sağlık merkezlerine erişilebilirlik durumuna göre değişiklik gösterdiği bilinmektedir (4, 6). Almanya'da yürütülen bir çalışmada, farmakolojik tedaviden memnuniyetsizlik, geçmiş deneyimler ve aile geleneklerinin de bitkisel destek kullanımı ile ilişkili etmenler arasında yer aldığı belirlenmiştir (15). Bunların dışında, bitkisel ürünlerin kolay ulaşılabilir olmaları ve reçetesiz olarak kullanılabilmesi, "bitkisel" olduğu için güvenilir olarak algılanmaları da yaygın kullanımları ile ilişkili etmenler arasında sayılabilir (16).

Ülkemizde tip 2 diyabetli bireyler ile yürütülen bir çalışmada, tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanımının kadınlarda ve 50-64 yaş arası bireylerde daha yaygın olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada, tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanımı sağlıklı beslenme alışkanlıkları ile de pozitif ilişkili bulunmuştur (17). Buna karşın, ülkemizdeki birçok çalışmada, diyabetik bireylerde tamamlayıcı tedavi kullanımının cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, meslek durumu veya tıbbi beslenme tedavisi uygulama durumuna göre değişmediği rapor edilmiştir (5, 6, 18). Bu çalışmada da benzer şekilde bitkisel destek kullanımının sosyo-demografik özellikler ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Bu bulgular hem eğitimli kesimde, hem de eğitim seviyesi düşük olan gruplarda bitkisel desteklere yönelik bilgilendirmeye ihtiyaç duyulabileceğini göstermektedir.

Diyabet tedavisinde tercih edilen bitkiler ülkelere göre değişiklik göstermekle birlikte, hem ülkemizde hem de Dünya'da diyabet yönetimi için en sık tercih edilen bitkilerden birisi tarçındır (5, 14, 16, 18-21). Tarçının diyabet üzerine olan etkisi birçok klinik çalışmada da incelenmiştir. Yakın zamanda yapılan ve 16 randomize kontrollü çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde, tarçın kullanımının açlık kan glukozu (ağırlıklı ortalama fark -9,8 mg/dl) ve Homeostatic Model Assessment- Insulin Resistance (HOMA-IR) değerlerinde (ağırlıklı ortalama fark -0,714) azalma sağladığı ancak hemoglobin A1c (HbA1c) üzerine etki göstermediği bildirilmiştir. Meta-analize dahil edilen çalışmalarda çoğunlukla çin tarçını (*Cinnamomum cassia*) kullanılmıştır (22). Bununla birlikte, çin tarçınının hepatotoksik bir bileşen olan kumarin açısından zengin olması nedeniyle kullanımına dikkat edilmesi önerilmektedir (10).

Bu çalışmada tarçın dışında en sık kullanılan desteklerin, birden çok bitkinin yer aldığı karışımlar, çörek otu, kekik ve zeytin yaprağı olduğu saptanmıştır. Karışımların içerisinde ise en fazla yer alan bitkilerin tarçın ve çörek otu olduğu belirlenmiştir. Ülkemizde yürütülmüş diğer çalışmalarda benzer şekilde çörek otu ve zeytin yaprağının diyabetik bireyler



tarafından sık tercih edildiği rapor edilmiştir (5, 18, 23). Klinik çalışmalarda da 40 gün-1 yıl süreyle günlük 2-5 gram çörek otu tüketiminin açlık kan glukozu, HbA1c ve insülin direnci üzerine olumlu etkileri olduğunu rapor eden çalışmalar bulunmaktadır (24-27). Bununla birlikte literatürde, 62 yaşındaki diyabetik bir hastada 6 gün süreyle çörek otu tableti (2-2,5 g/gün) kullanımını takiben akut böbrek yetmezliği geliştiğini bildiren bir olgu raporuna rastlanmıştır (28). Ülkemizden bildirilen bu rapor dikkat çekicidir. Klinik çalışmalarda kullanılan dozun üzerinde olmadığı halde kısa süreli kullanımın ardından böbrek yetmezliğinin gelişmesi, durumun kullanılan ürünün kalitesi ve bileşimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (29). Bu durum, kullanılacak bitkinin güvenilir olması kadar ürünün de güvenilir olmasına dikkat edilmesi gerekliliğinin altını çizmektedir.

Bu çalışmada diyabetli bireyler tarafından sık kullanılan kekik ve zeytin yaprağı için, in-vivo çalışmaların sonuçları umut vaat edici olsa da (30-32), klinik çalışmalar henüz sınırlıdır ve sonuçları çelişkilidir (33-35). Ayrıca, kekik kullanımına yönelik önemli bir diğer husus, kekik isminin ülkemizde farklı cinsten ve türde bitkiler için kullanılıyor olmasıdır (36). Bu nedenle, hastaların kullandıkları kekik türüne bağlı olarak farklı etkiler görme ihtimalleri de dikkate alınmalıdır.

Ülkemizde bitkilerin temin edildiği yerlerin başında aktarlar gelmektedir (37). Bu çalışmada da, bitkilerin çoğunlukla aktardan temin edildiği ya da toplanarak tüketildiği saptanmıştır. Ürünleri eczaneden temin eden birey bulunmaması ise dikkat çekici bir bulgudur. Konuya ilişkin diyabetli bireylerle yapılan diğer çalışmalarda da benzer bulgular rapor edilmiş ve bu durumun etkinlik ve güvenilirlik açısından bir sorun olduğunun altı çizilmiştir (12, 13).

Bitkisel destek kullanımı ile ilişkili en önemli risklerden biri bireylerin ilaçlarını bırakmaları veya düzensiz kullanmalarıdır (38). Bu çalışmada bireylerin tamamına yakını (%91,4) bitkileri ilaçları yerine değil ilaçları ile birlikte kullandıklarını bildirmiştir. Bu bulgular, bitkisel ürünlerin konvansiyonel tedavide kullanılan ilaçların zararlı olduğuna yönelik düşünce nedeniyle tercih edilmediğini, başka bir ifade ile bitkisel desteklerin alternatif değil tamamlayıcı bir tedavi olarak kullandıklarını göstermektedir. Ancak bu durum, potansiyel ilaç etkileşimleri açısından da dikkat edilmesi gerekliliğine işaret etmektedir (39). Bu çalışmaya katılan ve bitkisel destek kullanan bireylerin %51,7'si bitkisel ürün ilaç etkileşiminden haberdar olduğunu bildirmiştir. Buna rağmen, bitkisel destek kullananların %81,0'inin kullandıkları ürünü doktorları ile paylaşmamaları dikkat çekicidir. Öztürk ve arkadaşlarının diyabetik bireylerle yürüttükleri çalışmada da, katılımcıların %82,3'ünün doktorlarına haber vermeksizin bitkisel ürün kullandıkları saptanmıştır (13). Bitkisel ürün kullanımına bağlı ortaya çıkabilecek potansiyel sorunların önlenmesi için sağlık profesyonellerinin hasta öyküsü alırken bitkisel ürün kullanımlarını sorgulamaları önerilebilir.

Ülkemizde ve Dünya'da yapılan çalışmalar bitkisel destek kullanımına genellikle sağlık profesyonellerinin tavsiyesi olmaksızın başladığını göstermektedir (12, 16, 17, 40-42). Bu çalışmada da bireylerin %67,3'ü bitkileri komşu-tanıdığı önerisi üzerine kullandıklarını bildirmiştir. Bireylerin bitkileri doğal ve güvenilir olarak değerlendirmeleri veya sağlık çalışanlarından konuya ilişkin bilgi alamamaları, ürünlere tanıdık tavsiyesi üzerine başlamalarının nedenleri arasında olabilir. Yıldırım ve Marakoğlu'nun Konya'da yürüttüğü çalışmada diyabetli bireylerin %98,6'sı bitkisel ürünlerin zararı olmadığını düşündüğünü belirtmiştir (17). Bu çalışmada ise hem bitkisel destek kullanan hem de kullanmayan bireylerin yaklaşık yarısı bitkilerin zararlı olabileceğini düşünmektedir. Ayrıca, bireylerin büyük çoğunluğu doktorlarından bitkilere ilişkin bilgi almak istediklerini belirtmiştir. Yıldırım ve Marakoğlu'nun çalışmasındaki bulgulara kıyasla bu çalışmaya katılan bireylerin farkındalığı daha yüksek olsa da, çalışmadaki katılımcıların yarısının konuya ilişkin fikri bulunmamakta ya da bitkilerin tamamen zararsız olabileceğini düşünmektedir. Bu nedenle, diyabetik bireylerde konuya ilişkin farkındalık oluşturulmasının önemli olabileceği söylenebilir.

## SONUÇ

Bu çalışmada, tip 2 diyabetli bireyler arasında bitkisel destek kullanımının yaygın olduğu; ürünlerin çoğunlukla sağlık çalışanlarına danışılmadan veya bilgi verilmeden kullanıldığı belirlenmiştir. Ürünlerin bilinçsiz kullanımını önlemek için sağlık çalışanlarının konuya ilişkin gerekli bilgi düzeyine sahip olmalarının, hasta öyküsü alırken bitkisel ürün kullanımını sorgulamalarının ve danışmanlık hizmeti sunabilmelerinin önemli olduğu düşünülmektedir.

**Finansman veya Mali Destek:** Yoktur

**Çıkar Çatışması:** Yoktur

Yazarların Katkısı

Çalışmanın konsepti ve dizaynı : EBK : BPŞY; ZB

Tasarım : EBK; BPŞY; ZB

Denetleme/Danışmanlık : EBK; ZB

Verilerin toplanması ve işlenmesi : EBK; BPŞY; NÖ

Verilerin analizi ve yorumlanması : EBK; BPŞY; NÖ

Literatür araştırması : EBK; BPŞY; NÖ

Makalenin yazımı : EBK; BPŞY; NÖ

Kritik gözden geçirme : ZB

Yayınlanacak versiyonun nihai onayı: EBK; BPŞY; NÖ; ZB

## Etik kurul:

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 13.05.2015 tarih ve GO-15/334-20 karar numarası ile alınmıştır

**KAYNAKLAR**

1. International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas, 9th edition 2019 (<https://www.diabetesatlas.org/en/>)
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2019.
3. Chang HYA, Wallis M, Tiralongo E. Predictors of complementary and alternative medicine use by people with type 2 diabetes. *J Adv Nurs* 2012; 68: 1256-66.
4. Chang HY, Wallis M, Tiralongo E. Use of complementary and alternative medicine among people living with diabetes: literature review. *J Adv Nurs* 2007; 58: 307-19.
5. Cengiz Z, Budak F. Use of complementary medicine among people with diabetes in Eastern Turkey: a descriptive study. *Complement Ther Clin Pract* 2019; 36: 120-4.
6. Kaynak İ, Polat Ü. Diabetes mellitus'lu hastaların tamamlayıcı ve alternatif tedavileri kullanma durumları ve diyabet tutumları ile ilişkisi. *Genel Tıp Dergisi* 2017; 27: 56-64.
7. Patade GR, Marita AR. Metformin: A journey from countryside to the bedside. *J Obes Metab Res* 2014; 1: 127-30.
8. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia* 2017; 60: 1566-76.
9. Gupta RC, Chang D, Nammi S, Bensoussan A, Bilinski K, Roufogalis BD. Interactions between antidiabetic drugs and herbs: an overview of mechanisms of action and clinical implications. *Diabetol Metab Syndr* 2017; 9: 59.
10. Koyu EB. Diyabette Kullanılan Bitkisel Desteklerin Etkinliği ve Güvenilirliği. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 2019; 47: 110-7.
11. World Health Organization (WHO). The use and interpretation of anthropometry: report of a World Health Organization Expert Committee, Geneva, Switzerland, 1995.
12. Karaman E, Erkin O, Senman S, Yildirim Y. The use of herbal supplements by individuals with diabetes mellitus. *J Pak Med Assoc* 2018; 68: 587-94.
13. Öztürk S, Gündoğdu YP, Gürsu M, Yamak M, Özkan O, Şar F, Yenigün M, Kazancıoğlu R. Use of herbal products in type 2 diabetic patients. *The Medical Bulletin of Haseki* 2015; 53: 214-9.
14. Pınar N, Topaloğlu M, Özsan M, Özer C, Alp H. Hatay ilinde üniversite hastanesi endokrin polikliniğine başvuran diyabet hastalarının bitkisel ürün kullanımı. *Konuralp Tıp Dergisi* 2017; 9: 202-6.
15. Welz AN, Emberger-Klein A, Menrad K. Why people use herbal medicine: insights from a focus-group study in Germany. *BMC Complement Altern Med* 2018; 18: 92.
16. Azizi-Fini I, Adib-Hajbaghery M, Gharehbohlou Z. Herbal medicine use among patients with type 2 diabetes in Kashan, Iran, 2015. *Eur J Integr Med* 2016; 8: 570-5.
17. Yıldırım DI, Marakoğlu K. Complementary and alternative medicine use amongst Turkish type 2 diabetic patients: a cross-sectional study. *Complement Ther Med* 2018; 41: 41-6.
18. Selçuk Tosun A, Zincir H, Eliş E. Complementary and alternative medicine use and self-efficacy level in Turkish adults with type 2 diabetes mellitus. *Cukurova Med J* 2019; 44: 309-18.
19. Fabian E, Töschler S, Elmadafa I, Pieber TR. Use of complementary and alternative medicine supplements in patients with diabetes mellitus. *Ann Nutr Metab* 2011; 58: 101-8.
20. Candar A, Demirci H, Baran AK, Akpınar Y. The association between quality of life and complementary and alternative medicine use in patients with diabetes mellitus. *Complement Ther Clin Pract* 2018; 31: 1-6.
21. Alqathama A, Alluhiabi G, Baghdadi H, Aljahani L, Khan O, Jabal S, Makkawi S, Alhomoud F. Herbal medicine from the perspective of type II diabetic patients and physicians: what is the relationship? *BMC Complement Med Ther* 2020; 20: 65.
22. Deyno S, Eneyew K, Seyfe S, Tuyiringire N, Peter EL, Muluye RA, Tolo CU, Ogwang PE. Efficacy and safety of cinnamon in type 2 diabetes mellitus and pre-diabetes patients: a meta-analysis and meta-regression. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 156: 107815.
23. İlhan M, Demir B, Yuksel S, Çataklı SA, Yıldız RS, Karaman O, Taşan E. The use of complementary medicine in patients with diabetes. *North Clin Istanbul* 2016; 3: 34-8.
24. Kaatabi H, Bamosa AO, Badar A, Al-Elq A, Abou-Hozaifa B, Lebda F, Al-Khadra A, Al-Almaie S. Nigella sativa improves glycemic control and ameliorates oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: placebo controlled participant blinded clinical trial. *PloS One* 2015; 10: e0113486.
25. Bamosa AO, Kaatabi H, Lebdaa FM, Elq AM, Al-Sultan A. Effect of Nigella sativa seeds on the glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Physiol Pharmacol* 2010; 54: 344-54.
26. Bilal A, Masud T, Uppal AM, Naveed AK. Effects of Nigella sativa oil on some blood parameters in type 2 diabetes mellitus patients. *Asian Journal of Chemistry* 2009; 21: 5373-81.
27. El-Shamy KA, Mosa MMA, El-Nabarawy SK, El-Qattan GM. Effect of Nigella sativa tea in type 2-diabetic patients as regards glucose homeostasis, liver and kidney functions. *J Appl Sci Res* 2011; 7: 2524-34.
28. Arslan E, Sayin S, Demirbas S, Cakar M, Somak NG, Yesilkaya S, Sağlam K. A case study report of acute renal failure associated with Nigella sativa in a diabetic patient. *J Integr Med* 2013; 11: 64-6.
29. Bamosa A. Nigella sativa is a safe herbal product. *J Integr Med* 2014; 12: 66.
30. Abunab H, Dator WL, Hawamdeh S. Effect of olive leaf extract on glucose levels in diabetes-induced rats: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes* 2017; 9:

- 947-57.
31. Cam ME, Hazar-Yavuz AN, Yildiz S, Ertas B, Ayaz Adakul B, Taskin T, Alan S, Kabasakal L. The methanolic extract of *Thymus praecox* subsp. *skorpilii* var. *skorpilii* restores glucose homeostasis, ameliorates insulin resistance and improves pancreatic  $\beta$ -cell function on streptozotocin/nicotinamide-induced type 2 diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2019; 231: 29-38.
  32. Soliman MM, Nassan MA, Ismail TA. Origanum majoranum extract modulates gene expression, hepatic and renal changes in a rat model of type 2 diabetes. *Iran J Pharm Res Suppl* 2016; 15: 45-54.
  33. Araki R, Fujie K, Yuine N, Watabe Y, Nakata Y, Suzuki H, Isoda H, Hashimoto K. Olive leaf tea is beneficial for lipid metabolism in adults with prediabetes: an exploratory randomized controlled trial. *Nutr Res* 2019; 67: 60-6.
  34. de Bock M, Derraik JGB, Brennan CM, Biggs JB, Morgan PE, Hodgkinson SC, Hofman PL, Cutfield WS. Olive (*Olea europaea* L.) leaf polyphenols improve insulin sensitivity in middle-aged overweight men: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *PloS One* 2013; 8: e57622.
  35. Florentin M, Liberopoulos E, Elisaf MS, Tsimihodimos V. No effect of fenugreek, bergamot and olive leaf extract on glucose homeostasis in patients with prediabetes: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Arch Med Sci Atheroscler Dis* 2019; 4: 162-66.
  36. Bozdemir Ç. Türkiye’de yetişen kekik türleri, ekonomik önemi ve kullanım alanları. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tarım Bilimleri Dergisi* 2019; 29: 583-94.
  37. Soner BC, Sahin AS, Sahin TK. A survey of Turkish hospital patients’ use of herbal medicine. *Eur J Integr Med* 2013; 5: 547-52.
  38. Martins RR, Duarte Farias A, Russel Martins R, Gouveia Oliveira A. Influence of the use of medicinal plants in medication adherence in elderly people. *Int J Clin Pract* 2016; 70: 254-60.
  39. Ezuruike U, Prieto JM. Assessment of potential herb-drug interactions among Nigerian adults with type-2 diabetes. *Front Pharmacol* 2016; 7: 248.
  40. Amaeze OU, Aderemi-Williams RI, Ayo-Vaughan MA, Ogundemuren DA, Ogunmola DS, Anyika EN. Herbal medicine use among type 2 diabetes mellitus patients in Nigeria: understanding the magnitude and predictors of use. *Int J Clin Pharm* 2018; 40: 580-8.
  41. Kamel FO, Magadmi RM, Hagraas MM, Magadmi B, AlAhmad RA. Knowledge, attitude, and beliefs toward traditional herbal medicine use among diabetics in Jeddah Saudi Arabia. *Complement Ther Clin Pract* 2017; 29: 207-12.
  42. Vickers KA, Jolly KB, Greenfield SM. Herbal medicine: women's views, knowledge and interaction with doctors: a qualitative study. *BMC Complement Altern Med* 2006; 6: 40.

# The Effect of The Body Composition to Prognosis in Young Breast Cancer Patients

## Genç Meme Kanseri Hastalarda Vücut Kompozisyonunun Prognostik Etkileri

Ismail BEYPINAR<sup>1</sup>, Furkan KAYA<sup>2</sup>, Hacer DEMİR<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Afyonkarahisar University of Health Sciences, Medical Oncology, Afyon, Turkey

<sup>2</sup> Afyonkarahisar University of Health Sciences, Radiology, Afyon, Turkey

Yazışma Adresi  
Correspondence Address

**Ismail BEYPINAR**  
Afyonkarahisar University of  
Health Sciences, Medical  
Oncology, Afyon, Turkey

ibeypinar@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : Ağu 03, 2020  
Kabul tarihi / Accepted : Eyl 30, 2020  
Elektronik yayın tarihi : Eyl 01, 2021  
Online published

Bu makalede yapılacak atf:

Cite this article as:

Beypinar I, Kaya F, Demir H.

The Effect of The Body  
Composition to Prognosis in  
Young Breast Cancer Patients  
Akd Med J / 2021; 7(3):385-391

Ismail BEYPINAR  
ORCID ID: 0000-0002-0853-4096  
Furkan KAYA  
ORCID ID: 0000-0001-8619-7593  
Hacer DEMİR  
ORCID ID: 0000-0003-1235-9363

### Abstract Objective

In cancer patients, the effect of the body composition on prognosis is a new clinical area of interest. In patients with class 2 or 3 obesity (BMI >35), survival was found to be worse control groups in a pooled analysis. BMI category is not truly representing body composition and hard to use to determine the true muscle and fat quantity. Computed tomography (CT) is a frequent method to determine body composition precisely.

### Material & Methods

Axial CT images, including all abdominal muscles (psoas, erector spinae, quadratus lumborum) external and internal oblique and rectus abdominis) total skeletal muscle area (SMA), was calculated. Besides, axial CT images of the body fat subcutaneous adipose and visceral adipose tissue distribution (VAT, SAT) areas were calculated in cm<sup>2</sup> using threshold values of -30 to -190 for adipose tissue.

### Results

Eighty-four women were included in the study. Most of the patients were normal or over-weighted. Invasive carcinoma NST was the dominant histological subtypes, with 94% of the study population. The count of the sarcopenic and non-sarcopenic patients was 11 and 68 respectively. Although the median OS cannot be reached at the end of the follow-up period for both groups, the difference between groups statistically insignificant. The median OS was not reached for both groups, the difference between low and high TVAT groups was statistically significant. In multivariate analysis, TVAT was found to be an independent risk factor.

### Conclusion

In this study, we demonstrate sarcopenia may be seen in patients with breast cancer under 40 years old, and it may not have a prognostic effect.

**Keyword** Prognosis , Sarcopenia, Visceral Adipose Tissue, Young Breast Cancer

### Öz Giriş

Kanser hastalarında, vücut kompozisyonunun prognoz üzerindeki etkisi yeni bir klinik ilgi alanıdır. Evre 2 veya 3 obezite olan hastalarda sağ kalım, bir meta-analizde kontrol gruplarına oranla daha kötü olarak bulunmuştur. Vücut kitle indeksi kategorisi, vücut kompozisyonunu tam

olarak temsil etmez ve gerçek kas ve yağ miktarını belirlemek için kullanımı zordur. Bilgisayarlı tomografi (BT) vücut kompozisyonunu kesin olarak belirlemek için sık kullanılan bir yöntemdir.

### Gereç ve Yöntemler

Tüm karın kasları (psoas, diken omurga, kuadratus lumborum) dış ve iç oblik ve rektus abdominis dahil olmak üzere aksiyal BT görüntüleri toplam iskelet kası alanı (SMA) hesaplandı. Ayrıca, subkütanöz adipoz ve viseral adipoz doku dağılımı (VAT, SAT) alanlarının aksiyal BT görüntüleri, adipoz doku için -30 ila -190 eşik değerleri kullanılarak cm<sup>2</sup> cinsinden hesaplanmıştır.

### Bulgular

Seksen dört kadın çalışmaya dahil edildi. Hastaların çoğu normal veya aşırı ağırlıklı idi. İnvaziv karsinom NST, çalışma popülasyonunun % 94'ünde baskın histolojik alt tiplerdi. Sarkopenik ve sarkopenik olmayan hastaların sayısı sırasıyla 11 ve 68 idi. Her iki gruptaki hastalar için ortalama genel sağkalıma (OS) takip süresinin sonunda ulaşılamasa da, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Her iki grup için ortalama OS'ye ulaşılmadı, düşük ve yüksek VAT grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Çoklu analizlerde VAT bağımsız bir risk faktörü olarak saptandı.

### Sonuç

Bu çalışmada sarkopeninin 40 yaşın altındaki meme kanseri hastalarında görülebildiğini ve prognostik bir etkisi olmadığını gösterdik.

**Anahatar Kelimeler** Genç Meme Kanseri, Prognoz, Sarkopeni, Viseral Yağ Dokusu

The study was approved by the ethics committee at Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine and carried out by the Declaration of Helsinki principles and all applicable regulations. The decision number and date of the ethics committee were 2020/1-35 and 03.01.2020 respectively.

### Introduction

In cancer patients, the effect of the body composition on prognosis is a new clinical area of interest (1). Obesity is an increasing disease burden worldwide. In the USA, nearly 40% percent of the adult female population was categorized as obese (2). The difference in body composition between sexes was observed in many studies. In both healthy subjects and cancer patients, males had higher muscularity while females had greater adipose tissue (3–5).

Obesity is considered to be related to both etiology, drug resistance, and decreased survival in breast cancer. In patients with high BMI who treated with neoadjuvant chemotherapy decreased complete responses and survival was observed when compared with the normal population (6–8). Although obesity has metabolic dysregulations and predisposition for many diseases, some obese or over-weight populations remain metabolically normal which is called the 'obesity

paradox'(9). In patients with decreased muscle volume which was masked due to an increase in BMI, the 'sarcopenic obesity' term was defined (10). BMI category is not truly representing body composition and hard to use to determine the true muscle and fat quantity (11).

Cachexia is reported to be associated with increased mortality and morbidity in cancer patients (12–14). The protein catabolism which constitutes the main structure of the skeletal muscle emphasized for chronic conditions such as chronic obstructive disease and cancer (15–17).

On the other hand, low BMI may cover the low muscularity and increased adiposity in some patients. For these limitations of the BMI, the studies investigating the effect of body composition on prognosis are increasing in breast cancer (18–23).

One of the features of malnutrition was described as sarcopenia, which was defined by decreased muscle mass and quality (24).

Computed tomography (CT) is a frequent method to determine body composition precisely. Body composition assessment with CT is a specific method for the calculation of muscle quality and adipose tissue (25).

In this study, we try to evaluate the relationship between the sarcopenia and visceral adiposity with the clinical features and survival in women under 40 with breast cancer.

### Patients & Methods

#### Study Participants

The archive records of patients between 2012 and 2019, diagnosed breast cancer at the Afyonkarahisar Health Sciences University Oncology Department were retrospectively analyzed. The patients who are under forty were included in the study. The patient characteristics, pathologic subtype, estrogen receptor (ER), Human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) status, stage of the disease, treatment modalities, disease recurrence, and last control or death dates were recorded. The exclusion criteria were lack of adequate cancer diagnosis, CT images, and follow-up.

#### Ethics

The study was approved by the ethics committee at Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine and carried out by the Declaration of Helsinki principles and all applicable regulations. The decision number and date of the ethics committee were 2020/1-35 and 03.01.2020 respectively.

#### Statistical Analyze

The statistical analysis of the study performed with SPSS software (Statistical Package for the Social Sciences, version 22.0, SPSS Inc, Chicago, IL). Descriptive data are presented as either means or median for continuous variables, frequencies and percentages are reported for categorical variables. ROC analysis will be performed to determine the optimal cut-off value. Pearson X<sup>2</sup> test is used to assessing the associations in categorical variables. OS curves are estimated by the Kaplan-Meier product-limit method. Life tables were established to determine the propor-

tional survival analysis.

#### Body Composition Assessment and CT analyze

Axial CT images including all abdominal muscles (psoas, erector spinae, quadratus lumborum) external and internal oblique and rectus abdominis) total skeletal muscle area (SMA) was calculated. The total sarcopenia index (TSI) was calculated by dividing the square of the patient's height by the square meter (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>). Patients with a TSI lower than 38.9 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> for female patients were considered to have decreased skeletal muscle mass. (14) Also, axial CT images of the body fat subcutaneous adipose and visceral adipose tissue distribution (VAT, SAT) areas were calculated in cm<sup>2</sup> using threshold values of -30 to -190 for adipose tissue. The total VAT cut-off value was calculated by ROC analysis and accepted as 134.3 cm<sup>2</sup>

## Results

Eighty-four women were included in the study. Four patients' body weight or height data cannot be established. The mean age of the participants was 34.9 years. The mean weight, height, and BMI were 69.45 kg, 1,59 meters, and 27.13 kg/m<sup>2</sup> respectively. The BMI was categorized according to the cut-off values below 18.5, 18.6-25, and above 25.1 kg/m<sup>2</sup>. The patient distribution due to the BMI cut-off values was 1, 39, and 40 respectively. Most of the patients were normal or over-weighted. Invasive carcinoma NST was the dominant histological subtypes with 95% of the study population. Ninety-five percent of the patients were a non-smoker. The distribution of the patients due to stages 1 to 4 ordinally at the diagnosis was 27, 29,21, and 7 respectively. Eleven disease relapses were observed during follow-up which mostly occurred with bonny metastases. Most of the patients undergoing surgery with the nearly same frequency of both mastectomy (MRM) and breast-conserving surgery (BCS) (MRM/BCS:40/38). (Table-1) The mean values of the total, subcutaneous, intramuscular, and visceral adipose tissue were 381.03 cm<sup>2</sup>, 272.1 cm<sup>2</sup>, 19.4 cm<sup>2</sup>, and 87.08 cm<sup>2</sup> respectively. The mean psoas and total muscle area were 16.14 and 113.3 cm<sup>2</sup> respectively.

**Table I** Features of the patient population.

Features	Number (%)
<b>BMI</b>	
<18.5kg/m <sup>2</sup>	1 (1.25%)
18.6-25 kg/m <sup>2</sup>	39 (38.75%)
>25.1 kg/m <sup>2</sup>	40 (50%)
<b>Histology</b>	
Invasive Carcinoma NST	80 (95%)
Other	4 (5%)
<b>Smoking Status</b>	
Smoker	4 (5%)
Non-Smoker	80 (95%)
<b>Stage</b>	
I	27 (33%)
II	29 (34%)
III	21 (25%)
IV	7 (8%)
<b>Surgery Type</b>	
Mastectomy	40 (47%)
BCS	38 (45%)
Not operated	6 (7%)
<b>Oestrogen Receptor</b>	
Positive	68 (80%)
Negative	16 (20%)
<b>HER-2</b>	
Positive	20 (24%)
Negative	64 (76%)
<b>Adj. Chemotherapy</b>	
Received	75 (89%)
Not-Received	9 (11%)
<b>Adj. Radiotherapy</b>	
Received	63 (76%)
Not-Received	20 (24%)

Adj.: Adjuvant, BCS: Breast-Conserving Surgery, BMI: Body Mass Index, HER-2: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

When patients categorized according to the TSI, the count of the sarcopenic and non-sarcopenic patients was 11 and 68 respectively. Although the median OS cannot be reached at the end of the follow-up period for both sarcopenic and non-sarcopenic patients, the difference between groups statistically insignificant (p=0.12). The percentage of patients who were still alive 4th year was 87% and 97% favoring the non-sarcopenic group. The clinical factors smoking status, histologic subtype, ER status, HER-2 over-expression, type of the surgery, tumor size, metastatic disease at the diagnosis, and disease recurrence were not significant when the groups compared. Only the nodal status at the time of diagnosis was different between groups (p=0.03).

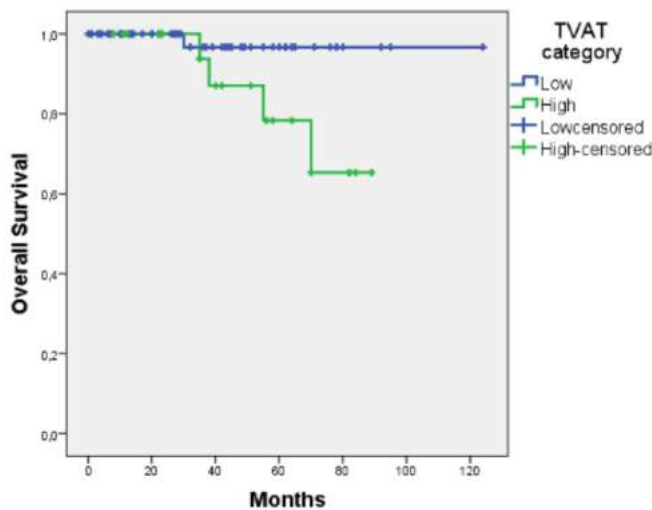
When patients were categorized by BMI as normal and over-weight, the median OS was not significantly different, although the follow-up period was not sufficient for both groups. (p=0.07) The percentage of the patients were %92 and 100% favoring the normal BMI group. The clinical factors among the over-weight and normal groups were similar. The clinical features according to BMI categories was shown in Table-2.

**Table II** The clinical features according to BMI categories.

Features	BMI≤25	BMI>25	p-value
<b>Histology</b>			
Invasive Carcinoma	29 (36,25)	51 (63,75)	0,27
NST			
Other	2 (50)	2 (50)	
<b>Smoking Status</b>			
Smoker	0 (0)	4 (100)	0,11
Non-Smoker	31 (38,8)	49 (61,2)	
<b>Stage</b>			
I	11 (40,7)	16 (59,3)	0,21
II	12 (41,4)	17 (58,6)	
III	4 (19)	17 (81)	
IV	4 (57,1)	3 (42,9)	
<b>Surgery Type</b>			
Mastectomy	14 (35)	26 (65)	0,45
BCS	16 (42,1)	22 (57,9)	
Not operated	1 (16,7)	5 (83,3)	
<b>Oestrogen Receptor</b>			
Positive	27 (30,7)	41 (60,3)	0,27
Negative	4 (25)	12 (75)	
<b>HER-2</b>			
Positive	6 (30)	14 (70)	0,46
Negative	25 (39,1)	39 (60,9)	
<b>Adj. Chemotherapy</b>			
Received	28 (37,3)	47 (62,7)	0,81
Not-Received	3 (33,3)	6 (66,7)	
<b>Adj. Radiotherapy</b>			
Received	24 (38,1)	39 (61,9)	0,51
Not-Received	6 (30)	14 (70)	

Although the median OS was not reached for both groups, the difference between low and high TVAT groups was statistically significant. (p=0.047) (Figure-1) The four, five- and six-years survival percentage of patients were 97% for the low TVAT group while the high VAT group had 87%, 78%, and 64%, respectively. The clinical factors were similar between groups except for the type of surgery, which favored BCS among the low TVAT group. The TVAT remained to be an independent risk factor for OS with a borderline significance in multivariate analysis. (p=0.059) The OS difference between groups was disappeared when de novo metastatic patients excluded. (p=0.14)

**Figure I** The Kaplan-Meier curve of the TVAT group.



**Discussion**

In our study, TVAT was confirmed to be a prognostic risk factor that reached statistical significance. Although the median OS was not reached in non-sarcopenic and sarcopenic patients, the non-sarcopenic patients had a trend to better OS. BMI status of the patients was not different in terms of OS, although a non-significant trend was favoring normal weighed patients. In patients younger than 40 years, TVAT may be a better prognostic factor than TSI due to healthy muscle structure.

In chronic conditions, decreased muscle volume was shown to be related to poor prognosis rather than obesity and fat, especially in metabolic diseases. The role of the potential role of the muscle catabolism in disease physiopathology is still under investigation (26,27). Sarcopenia is a frequent phenomenon in cancer patients which is also related to poor survival (28–31).

The frequently studied parameter in breast cancer patients is body mass index (BMI), which is calculated as weight in kilograms divided by height in squared meters. In patients with class 2 or 3 obesity (BMI >35) survival was found to be worse control groups in a pooled analysis. The lower levels of obesity had conflicting results in several studies (32–34).

The literature was evaluating sarcopenia and TVAT in breast cancer mainly composed of metastatic and adjuvant studies. Although multiple studies designed to evaluate the prognostic value of body composition in breast cancer, to our knowledge, our study is the first for young breast cancer patients.

Bette et al. reported sarcopenia was a better prognostic indicator than visceral adiposity. Low muscle volume is related to decreased survival and considered to be a better marker than BMI. Although this trial had the largest patient number, the age factor cut-off was determined as 55 years, which was inaccurate for young breast cancer. Also, the proportion of young breast cancers was not specified (35). Even though our study had a better cut-off value to determine young age for breast cancer patients, the optimal age is still unknown for age-related alteration for body composition. Stage, as well as age, maybe another cornerstone to evaluate the body composition which may be affected by disease burden.

Five studies only reported the prognostic effect of sarcopenia in breast cancer. Three studies were designed in a metastatic patient group while two studies were composed of non-metastatic patients (18,20–23). Only one of these studies demonstrated an increased risk of death in sarcopenic patients (22). In another study, which reported sarcopenia to have a relation with over-all mortality in non-metastatic breast cancer patients, had a small number of events and evaluated TSI after chemotherapy (23). Also, the composition of the muscle reported being an important factor in over-all mortality. Rier et al. found low muscle radiodensity was associated with increased overall mortality in the metastatic state (21). This finding was speculated to be related to inflammatory conditions, and the immune system was supported by more trials (36–38).

One previous study reported a relationship between mortality and muscle density in metastatic patients in terms of very low

mean cut-off value when compared with non-metastatic patients (21,35). The difference was hypothesized for the accumulation of fat tissue among muscles with the increased stage and disease burden, which also explained the difference in the cut-off value of muscle density in these populations.

Our study had compatible results with earlier studies in terms of visceral adiposity. Three previous studies reported decreased distant disease-free and overall survival in locally advanced breast cancer in patients with high visceral adiposity (18,19,35). Even TVAT was found to be an independent risk factor in our study for young breast cancer patients, it may be more important in the de-novo metastatic population. The increased tumor burden might be effective in the alteration of body composition. Additional studies, specific to the de novo metastatic population may answer the question.

Although other studies had young patient populations, our study specifically designed to investigate the body composition of young breast cancer to avoid the change in time via life-style changes and co-morbidities. The effect of muscle tissue on prognosis may be lesser important than adipose tissue in young breast cancers.

### Limitations

The cross-sectional design of the study had limitations to evaluate patient characteristics. All CT or PET-CT images were gathered at the time of diagnosis, which may have a difference between de-novo metastatic and recurrent patients. Also, the small patient population does not allow subgroup analysis for recurrent or de-novo metastatic groups. Small numbers of recurrences do not allow disease-free survival analysis. The effect of lifestyle interventions, tolerance of adjuvant treatment, and toxicity profiles cannot be evaluated due to the retrospective design of the study.

### Conclusion

In this study, we demonstrate sarcopenia may be seen in patients with breast cancer under 40 years old, and it may not have a prognostic effect. The visceral abdominal fat tissue may have a greater effect on survival in breast cancer in the early period of life span. Although both muscle and fat tissue can be modifiable risk factors for breast cancer, more prospective studies observing the effect of body composition before and during breast cancer may determine the role of these parameters more accurately.

### Disclosure

The authors have stated that they have no conflict of interest. The study received no funding from commercial or non-commercial organizations.

The study was approved by the ethics committee at Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine and carried out by the Declaration of Helsinki principles and all applicable regulations. The decision number and date of the ethics committee were 2020/1-35 and 03.01.2020 respectively.

IB: Designing the study, working with statistics, and writing the article

FK: Collecting data

HD: Reviewing the article, mentor.

### References

1. .A. Ligibel, D. Wollins, American society of clinical oncology obesity initiative: Rationale, progress, and future directions. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34:4256-4260.
2. C.M. Hales, M.D. Carroll, C.D. Fryar, C.L. Ogden, Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief.* 2017; 288:1-8
3. E. Blaak, Gender differences in fat metabolism. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2001; 4:499-502.
4. E.B. Geer, W. Shen, Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Gend. Med.* 2009; 6:60-75.
5. M. Ebadi, L. Martin, S. Ghosh, C.J. Field, R. Lehner, V.E. Baracos, V.C. Mazurak, Subcutaneous adiposity is an independent predictor of mortality in cancer patients. *Br. J. Cancer.* 2017; 117:148-155.
6. C. Fontanella, B. Lederer, S. Gade, M. Vanoppen, J.U. Blohmer, S.D. Costa, C. Denkert, H. Eidtmann, B. Gerber, C. Hanusch, J. Hilfrich, J. Huober, A. Schnee weiss, S. Paepke, C. Jackisch, K. Mehta, V. Nekljudova, M. Untch, P. Neven, G. von Minckwitz, S. Loibl, Impact of body mass index on neoadjuvant treatment outcome: a pooled analysis of eight prospective neoadjuvant breast cancer trials. *Breast Cancer Res. Treat.* 2015; 150:127-139.
7. T. Iwase, R. Nakamura, N. Yamamoto, A. Yoshi, M. Itami, M. Miyazaki, The effect of molecular subtype and body mass index on neo-adjuvant chemotherapy in breast cancer patients, *Breast.* 2014; 23:264-272.
8. J.K. Litton, A.M. Gonzalez-Angulo, C.L. Warneke, A.U. Buzdar, S.W. Kau, M. Bondy, S. Mahabir, G.N. Horto bagyi, A.M. Brewster, Relationship between obesity and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy among women with operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26:4072-4077
9. G. V. Denis, M.S. Obin, "Metabolically healthy obesity": Origins and implications. *Mol. Aspects Med.* 2013; 34:59-70.
10. C.M. Prado, J.R. Lieffers, L.J. McCargar, T. Reiman, M.B. Sawyer, L. Martin, V.E. Baracos, Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008; 9:629-635.
11. N. Noori, C.P. Kovesdy, R. Dukkipati, Y. Kim, U. Duong, R. Bross, A. Oreopoulos, A. Luna, D. Benner, J.D. Kopple, K. Kalantar-Zadeh, Survival predictability of lean and fat mass in men and women undergoing maintenance hemodialysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010;



- 92:1060–1070.
- 12 . N. Johns, N.A. Stephens, K.C.H. Fearon, Muscle wasting in cancer. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2013; 45:2215–2229.
  - 13 . K.C.H. Fearon, D.J. Glass, D.C. Guttridge, Cancer cachexia: Mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metab.* 2012; 16:153–166.
  - 14 . K. Fearon, F. Strasser, S.D. Anker, I. Bosaeus, E. Bruera, R.L. Fainsinger, A. Jatoi, C. Loprinzi, N. MacDonald, G. Mantovani, M. Davis, M. Muscaritoli, F. Ottery, L. Radbruch, P. Ravasco, D. Walsh, A. Wilcock, S. Kaasa, V.E. Baracos, Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncol.* 2011; 12:489–495.
  - 15 . C. van de Bool, H.R. Gosker, B. van den Borst, C.M. Op den Kamp, I.G.M. Slot, A.M.W.J. Schols, Muscle Quality is More Impaired in Sarcopenic Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2016; 17:415–420.
  - 16 . A.S. Ryan, F.M. Ivey, S. Prior, G. Li, C. Hafer-Macko, Skeletal muscle hypertrophy and muscle myostatin reduction after resistive training in stroke survivors. *Stroke* 2011; 42:416-420
  - 17 . V. Baracos, S.M.R. Kazemi-Bajestani, Clinical outcomes related to muscle mass in humans with cancer and catabolic illnesses. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2013; <45:2302–2308.
  - 18 . E. Del Fabbro, H. Parsons, C.L. Warneke, K. Pulivarthi, J.K. Litton, R. Dev, S.L. Palla, A. Brewster, E. Bruera, The Relationship Between Body Composition and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Women with Operable Breast Cancer. *Oncologist.* 2012; 17:1240-1245.
  - 19 . T. Iwase, T. Sangai, T. Nagashima, M. Sakakibara, J. Sakakibara, S. Hayama, E. Ishigami, T. Masuda, M. Miyazaki, Impact of body fat distribution on neoadjuvant chemotherapy outcomes in advanced breast cancer patients. *Cancer Med.* 2016; 5:41-48.
  - 20 . C.M.M. Prado, V.E. Baracos, L.J. McCargar, T. Reiman, M. Mourtzakis, K. Tonkin, J.R. Mackey, S. Koski, E. Pituskin, M.B. Sawyer, Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15:2920-2926.
  - 21 . H.N. Rier, A. Jager, S. Sleijfer, J. van Rosmalen, M.C.J.M. Kock, M.D. Levin, Low muscle attenuation is a prognostic factor for survival in metastatic breast cancer patients treated with first line palliative chemotherapy. *Breast* 2017; 31:9-15.
  - 22 . S.S. Shachar, A.M. Deal, M. Weinberg, K.A. Nyrop, G.R. Williams, T.F. Nishijima, J.M. Benbow, H.B. Muss, Skeletal muscle measures as predictors of toxicity, hospitalization, and survival in patients with metastatic breast cancer receiving taxane-based chemotherapy. *Clin. Cancer Res.* 2017; 23:658–665.
  - 23 . A. Villaseñor, R. Ballard-Barbash, K. Baumgartner, R. Baumgartner, L. Bernstein, A. McTiernan, M.L. Neuhaus, Prevalence and prognostic effect of sarcopenia in breast cancer survivors: The HEAL Study. *J. Cancer Surviv.* 2012; 6:398-406.
  - 24 . J. V. White, P. Guenter, G. Jensen, A. Malone, M. Schofield, Consensus statement: Academy of nutrition and dietetics and American society for parenteral and enteral nutrition: Characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition undernutrition. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2012; 36:275-283.
  - 25 . W. Shen, M. Punyanitya, Z.M. Wang, D. Gallagher, M.P. St-Onge, J. Albu, S.B. Heymsfield, S. Heshka, Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: Estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J. Appl. Physiol.* 2004; 97:2333-2338
  - 26 . A.M.J. Sanchez, A. Csibi, A. Raibon, A. Docquier, J. Lagrand-Cantaloube, M.-P. Leibovitch, S.A. Leibovitch, H. Bernardi, eIF3f: a central regulator of the antagonism atrophy/hypertrophy in skeletal muscle. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2013; 45:2158–2162.
  - 27 . S.H. Lecker, R.T. Jagoe, A. Gilbert, M. Gomes, V. Baracos, J. Bailey, S.R. Price, W.E. Mitch, A.L. Goldberg, Multiple types of skeletal muscle atrophy involve a common program of changes in gene expression. *FASEB J.* 2004; 18:39-51.
  - 28 . M. Pressoir, S. Desné, D. Berchery, G. Rossignol, B. Poiree, M. Meslier, S. Traversier, M. Vittot, M. Simon, J.P. Gekiere, J. Meuric, F. Serot, M.N. Falewee, I. Rodrigues, P. Senesse, M.P. Vasson, F. Chelle, B. Maget, S. Antoun, P. Bachmann, Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in french comprehensive cancer centres, *Br. J. Cancer.* 2010; 102:966-971.
  - 29 . D. Nishikawa, N. Hanai, H. Suzuki, Y. Koide, S. Beppu, Y. Hasegawa, The Impact of Skeletal Muscle Depletion on Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *ORL.* 2018; 80:1-9.
  - 30 . L. Martin, L. Birdsell, N. MacDonald, T. Reiman, M.T. Clandinin, L.J. McCargar, R. Murphy, S. Ghosh, M.B. Sawyer, V.E. Baracos, Cancer cachexia in the age of obesity: Skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31:1539-1547
  - 31 . S. O'Brien, M. Twomey, F. Moloney, R.G. Kavanagh, B.W. Carey, D. Power, M.M. Maher, O.J. O'Connor, C. Ó'Suilleabháin, Sarcopenia and post-operative morbidity and mortality in patients with gastric cancer. *J. Gastric Cancer* 2018; 18:242-252.
  - 32 . M.L. Kwan, W.Y. Chen, C.H. Kroenke, E.K. Weltzien, J.M. Beasley, S.J. Nechuta, E.M. Poole, W. Lu, M.D. Holmes, C.P. Quesenberry, J.P. Pierce, X.O. Shu, B.J. Caan, Pre-diagnosis body mass index and survival after breast cancer in the after Breast Cancer Pooling Project. *Breast Cancer Res. Treat.* 2012; 132:729-739.
  - 33 . D.S.M. Chan, A.R. Vieira, D. Aune, E. V. Bandera, D.C. Greenwood, A. McTiernan, D. Navarro Rosenblatt, I. Thune, R. Vieira, T. Norat, Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann. Oncol.*

- 2014; 25:1901–1914.
- 34 . H. Greenlee, J.M. Unger, M. LeBlanc, S. Ramsey, D.L. Hershman, Association between body mass index and cancer survival in a pooled analysis of 22 clinical trials, in: *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2017; 19:310-322.
  - 35 . B.J. Caan, E.M. Cespedes Feliciano, C.M. Prado, S. Alexeeff, C.H. Kroenke, P. Bradshaw, C.P. Quesenberry, E.K. Weltzien, A.L. Castillo, T.A. Olobatuyi, W.Y. Chen, Association of muscle and adiposity measured by computed tomography with survival in patients with nonmetastatic breast cancer. *JAMA Oncol.* 2018; 4:798-804.
  - 36 . E.M.C. Feliciano, C.H. Kroenke, J.A. Meyerhardt, C.M. Prado, P.T. Bradshaw, M.L. Kwan, J. Xiao, S. Alexeeff, D. Corley, E. Weltzien, A.L. Castillo, B.J. Caan, Association of Systemic Inflammation and Sarcopenia With Survival in Nonmetastatic Colorectal Cancer: Results From the C SCANS Study. *JAMA Oncol.* 2017; 3:723-19.
  - 37 . G. Malietzis, G.H. Lee, D. Bernardo, A.I.F. Blakemore, S.C. Knight, M. Moorghen, H.O. Al-Hassi, J.T. Jenkins, The prognostic significance and relationship with body composition of CCR7-positive cells in colorectal cancer. *J. Surg. Oncol.* 2015; 112:86-92.
  - 38 . G. Malietzis, N. Johns, H.O. Al-Hassi, S.C. Knight, R.H. Kennedy, K.C.H. Fearon, O. Aziz, J.T. Jenkins, Low muscularity and myosteatosis is related to the host systemic inflammatory response in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Ann. Surg.* 2016; 263:320-325.

# Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Öğrencilerinin Sigaraya Yönelik Bilgi, Tutum ve Davranışları

## Knowledge, Behavior and Manner of Conduct for Cigarette in Students of Akdeniz University Faculty of Dentistry

Ayşe TAŞ, Selmi YILMAZ

Akdeniz Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi  
Correspondence Address

**Ayşe TAŞ**

Akdeniz Üniversitesi Diş  
hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve  
Çene Radyolojisi,  
Antalya, Türkiye  
dtaysetass@gmail.com

Geliş tarihi / Received : Haz 09, 2020  
Kabul tarihi / Accepted : Eki 27, 2020  
Elektronik yayın tarihi : Eyl 01, 2021  
Online published

Bu makalede yapılacak atf:

Cite this article as:

Taş A, Yılmaz S.

Akdeniz Üniversitesi Diş  
Hekimliği Fakültesi Öğrencilerinin  
Sigaraya Yönelik Bilgi, Tutum ve  
Davranışları

Akd Med J / 2021; 7(3):392-399

Ayşe TAŞ

ORCID ID: 0000-0003-4492-4777

Selmi YILMAZ

ORCID ID: 0000-0001-9546-6548

Sunulduğu Kongre: 3. Uluslararası  
Sağlık Bilimleri ve Yaşam  
Kongresi (4-6 Haziran 2020)

### Öz

#### Amaç

Tüm dünyada genel halk sağlığını tehdit eden en önemli sebeplerin başında sigara gelmektedir. Bu çalışmada diş hekimliği öğrencileri arasındaki sigara içme durumu, bu durumu etkileyen faktörler ve öğrencilerin bu konudaki tutumları araştırılacaktır.

#### Yöntemler

Sigara kullanımı ve ağız kanseri ile ilgili 20 soruluk bir anket formu hazırlanmış ve 346 öğrenci üzerinde araştırma gerçekleştirilmiştir. Öğrencilere demografik özellikleri içeren sorular, sigara kullanım alışkanlıkları ile ilgili sorular ve sigaranın sebep olduğu hastalıklar ve ağız kanserleri ile ilgili sorular yöneltilmiştir. Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler SPSS 23.0 paket programı ile yapılmıştır.

#### Bulgular

Katılımcılara baktığımız zaman 18 yaş ve altı %6,4, 19-23 yaş arası %80,3 ve 24 yaş ve üzeri %13,3 kişidir. 163 kişi (%47,1) kadın ve 183 kişi (%52,9) erkektir. Yaş, cinsiyet, ekonomik durum, kalınan yer ve ailede sigara içenlerin bulunması öğrencilerin sigara kullanımı ile ilişkili bulunmuştur. Ağız kanseri ve sigaranın neden olduğu diğer hastalıklar konusunda öğrenciler bilgi sahibi görülmektedir.

#### Sonuç

Sonuç olarak diş hekimliği fakültelerinde sigara kullanımı ve zararları ile ilgili konulara daha geniş yer verilmeli, öğrencilerin bilgi düzeylerinin artırılmasının yanısıra sigarayla ilgili tutum ve davranışlarının da daha iyi hale gelmesi sağlanmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Ağız kanseri, Diş hekimliği, Sigara

#### Abstract Objective

Smoking is one of the most important reasons that threaten general public health all over the world. In this study, smoking status among dentistry students, factors affecting this situation and students' attitudes towards this issue will be investigated.

## Methods

A questionnaire with 20 questions about smoking and oral cancer was prepared and research was carried out on 346 students. The students were asked questions including demographic features, questions about smoking habits and questions about smoking-related diseases and oral cancers. While evaluating the data obtained in the study, statistical analyzes were made with SPSS 23.0 package program.

## Results

When we look at the participants, it is 6.4% for 18 and under, 80.3% for 19-23 and 13.3% for 24 and over. 163 people (47.1%) are women and 183 people (52.9%) are men. Age, gender, economic situation, accommodation and presence of smokers in the family were found to be related to students' smoking. Students are considered to have information about oral cancer and other diseases caused by smoking.

## Conclusion

In conclusion, a wider coverage of smoking and its harms should be included in the faculties of dentistry, it should be ensured that students' knowledge level and attitudes and behaviors related to smoking become better as well.

**Keywords:** Dentistry, Oral cancer, Smoking

## Giriş

Sigara dünyadaki en önemli halk sağlığı sorunlarının başında gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre senede ortalama 7 milyon insanın ölümüne sebep olmaktadır.

Bu ölümlerin 6 milyondan fazlası direkt tütün ürünleri kullanma sebebiyle iken, yaklaşık 890 bin ölüm pasif içicilik kaynaklıdır (1).

Sigara içmek bir bağımlılıktır ve bu durum dünyada giderek artan bir tablo çizmektedir. Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (OECD)'nin 35 ülkenin sağlıkla ilgili verilerini karşılaştırdığı 2017 yılına ait raporuna göre sigara içme oranı en yüksek olan ülkeler Yunanistan, Macaristan ve Türkiye'dir. Bu rapora göre Türkiye'de günlük içilen sigara yüzdesi %27,3'tür (2). Küresel Tütün Araştırması sonuçlarına göre ise (2019) toplumun %29,6'sının her gün tütün ürünü kullandığı belirtilmiştir (3). Türkiye İstatistik Kurumu (TUIK)'nin 2012 Küresel Yetişkin Tütün Araştırması sonuçlarına göre ise 15 yaş ve üzerindeki kişilerin sigara içme sıklığı erkeklerde %41,5, kadınlarda ise %13,1'dir (4).

Dünyanın mortalite hızı en yüksek hastalıklarından olan akciğer kanseri, ağız kanseri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), larinks kanseri, kardiyovasküler hastalıklar ve serebrovasküler hastalıklar gibi birçok hastalığın meydana gelişinde değiştirilebilen predispozan faktörlerin başında sigara gelmektedir (5,6). Sigara kullanımı kansere bağlı ölümlerin üçte birinden sorumludur (6).

Diş hekimliği açısından değerlendirildiğinde sigaranın neden olduğu en önemli hastalık olarak ağız kanseri göze çarpmaktadır. Ağız kanseri tüm kanserler içinde ölüm oranı en yüksek altıncı kanserdir (7). Ayrıca en sık görülen altıncı kanser olup,

dünyada kanserle ilişkili ölümlerde sıralamasında erkekler arasında 20., kadınlar arasında ise 16.'dır (8).

Oral kanser etiyojisi multifaktöriyeldir. Predispozan faktörler; alkolizm, sigara, diğer tütün ürünleri, human papilloma virüs (HPV) başta olmak üzere viral etkenler, kötü oral hijyen ve kronik irritasyondur. Mortalite ve morbilite oranı oldukça yüksektir ve ağız kanserlerinde sağ kalımı artırmanın en önemli yolu erken teşhistir ve bu noktada en önemli rol diş hekimlerine düşmektedir (9). Ağız kanserleri asemptomatik olabilir; lezyon, ülser, şişlik, kızarıklık veya ağrı yapabilirler. Diş hekiminin bu konuda bilgisinin üst düzeyde olması ve her hastada şüphe varmışçasına eksiksiz bir muayene yapması gerekmektedir (10).

Bu çalışmada gelecek dönemde sigara ile mücadelede ön saflarda yer alması gereken diş hekimliği öğrencileri arasındaki sigara içme durumu, bu durumu etkileyen faktörler ve öğrencilerin bu konudaki tutum ve davranışlarının araştırılıp tartışılması amaçlanmaktadır.

## Gereç ve Yöntem

### Araştırmanın evreni ve örneklemi

Çalışmamız tanımlayıcı ve kesitsel bir anket araştırmasıdır. 2019 yılında Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde öğrenim gören ve araştırmaya katılmaya gönüllü olan öğrenciler arasında yürütülmüştür. Anketin amacı, gerekleri ve istemeyenlerin katılmak zorunda olmadığını belirten bir ön bilgilendirme yapılmıştır. Araştırmanın evrenini fakültemizde öğrenim gören toplam 409 öğrenci oluşturmaktadır. Anket evreninin tamamına uygulanmış fakat 163 kadın, 183 erkek olmak üzere 346 öğrenci anketi tamamlamıştır. Örneklem evreninin %84,59'unu kapsamaktadır.

### Araştırmanın etik yönü

Çalışmamızı uygulamaya koymak için Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan yazılı onam alınmış ve araştırma süresince bireysel hakların korunması için insan hakları Helsinki Deklarasyonu'na sadık kalınmıştır (27.11.2019 Karar No: 1088). Araştırma hakkında öğrencilere yazılı ve sözel bilgilendirme yapılarak, çalışmanın gönüllü katılım ile yapılması amaçlanmış, katılımcılara yazılı aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır.

### Veri toplama aracı

Öğrencilerin sigara içme durumlarını, nedenlerini, bu konudaki bilgi, tutum ve davranışlarını belirlemek amacıyla 20 sorudan oluşan bir anket formu geliştirilmiştir. Anket; demografik özellikleri belirleyen 9 soru, sigara ile ilgili bilgi düzeyini ölçen 4 soru ve sigara ile ilgili tutum ve davranışları ortaya koyan 7 soru olmak üzere 3 bölümden oluşmaktadır. Demografik özellikleri değerlendiren bölümlerdeki sorular çok şıklı olup katılımcının uygun olan bir şıkkı işaretlemesi istenmiştir. Bu bölümde yalnızca ailede sigara kullanımının olup olmadığını soran sorunun cevabı evet-hayır şeklindedir ve evet cevabı anne veya babadan en az birinin sigara kullanıyor olduğunu belirtmektedir. Bilgi düzeyini ölçen sorular birden fazla şıkkın işaretlenebildiği hastalıklar ile ilgili 2 soru dışında evet-hayır şeklinde düzenlenmiştir. Sigara

kullanımı ile ilgili tutum ve davranışı inceleyen sorular ise 4 adet evet-hayır cevabından oluşan birinci bölüm ve sigaraya başlama zamanı, başlama nedeni ve günlük içilen sigara miktarını belirlemek için sorulan 3 adet çoktan seçmeli sorudan oluşan ikinci bölümden oluşmaktadır.

### İstatistiksel değerlendirme

Tanımlayıcı istatistikler n(%) değerler ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Pearson ki-kare testi ve Fisher's Exact test kullanılmıştır. Öğrencilerin sigara içme durumu bağımlı değişken diğer faktörler bağımsız değişkendir ve katılımcılarda sigara kullanımını etkileyen risk faktörlerini belirlemek için tek değişkenli analizde  $p < 0,05$  çıkan faktörler ile çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış ve sonuçlar Odds Ratio ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler SPSS 23.0 paket programı ile yapılmıştır. 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 346 öğrencinin demografik özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo I' de verilmiş ve sigara kullanımına göre karşılaştırılmıştır. Kadın öğrencilerin % 26,38'i, erkek öğrencilerin %37,7'si olmak üzere tüm öğrencilerin % 32,4'ü sigara içmektedir ve sigara içenlerin % 38,4'ü kadın, % 61,6'sı erkektir. Tüm katılımcılara baktığımız zaman 18 yaş ve altı 22 (%6,4), 19-23 yaş arası 278 (%80,3) ve 24 yaş ve üzeri 46 (%13,3) kişidir. 163 kişi (%47,1) kadın ve 183 kişi (%52,9) erkektir. Öğrencilerin %24'ü birinci, %22,3'ü ikinci, %20,8'i üçüncü, %16,5'i dördüncü ve %16,5'i beşinci sınıfa gitmektedir.

Doğum yeri il olan öğrenci sayısı 219 (%63,7), ilçe olan 101 (%29,4) ve köy olan 24 (%7)'tür. Öğrencilerin %10,1'i ekonomik durumunun iyi, %81,2 ile çoğunluğu orta ve %8,7'si kötü olduğu belirtmiştir. 127 (%36,7) kişi yurtda kalırken, 77 (%22,3) kişi ailesiyle birlikte ve 142 (%41) kişi kendi evinde kaldığını bildirmiştir.

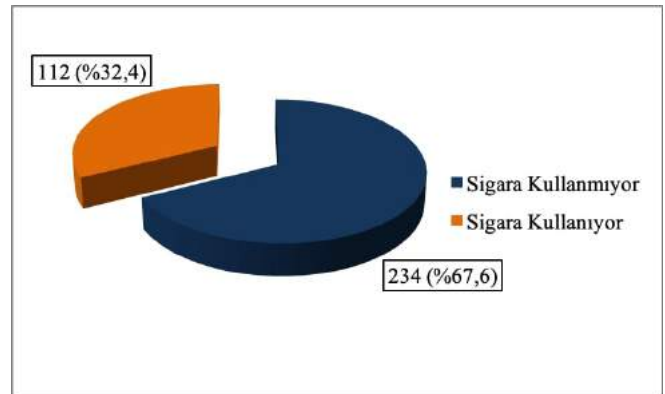
Öğrencilerin %9'unun annesinin okuryazar olmadığı, %27,2'sinin ilkokul, %10,7'sinin ortaokul, %22,8'inin lise ve %30,3'ünün annesinin ise üniversite mezunu olduğu belirlenmiştir. Öğrencilerin %1,4'ünün babasının okuryazar olmadığı, %21,7'sinin ilkokul, %9,5'inin ortaokul, %22,8'inin lise ve %44,5'inin babasının ise üniversite mezunu olduğu gözlemlenmiştir. 167 (%69,1) öğrenci ailesinde sigara kullanımı olduğunu belirtmiştir.

**Tablo I** Katılımcıların sigara kullanıyor ve kullanmıyor olma durumlarına göre demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Toplam (n:346)	Sigara Kullanıyor (n:234)	Sigara Kullanmıyor (n:112)	p
<b>Yaş</b>				
18 ve altı	22(6,4)	20(8,5) <sup>a</sup>	2(1,8) <sup>b</sup>	<0,001
19-23 arası	278(80,3)	196(83,8) <sup>a</sup>	82(73,2) <sup>b</sup>	
24 ve üzeri	46(13,3)	18(7,7) <sup>a</sup>	28(25) <sup>b</sup>	
<b>Cinsiyet</b>				
Kadın	163(47,1)	120(51,3)	43(38,4)	0,025
Erkek	183(52,9)	114(48,7)	69(61,6)	
<b>Sınıf</b>				
1	83(24)	53(22,6) <sup>a</sup>	30(26,8) <sup>a</sup>	0,014
2	77(22,3)	64(27,4) <sup>a</sup>	13(11,6) <sup>b</sup>	
3	72(20,8)	49(20,9) <sup>a</sup>	23(20,5) <sup>b</sup>	
4	57(16,5)	35(15) <sup>a</sup>	22(19,6) <sup>a</sup>	
5	57(16,5)	33(14,1) <sup>a</sup>	24(21,4) <sup>a</sup>	
<b>Doğum yeri</b>				
il	219(63,7)	144(62,1)	75(67)	0,615
ilçe	101(29,4)	72(31)	29(25,9)	
Köy	24(7)	16(6,9)	8(7,1)	
<b>Ekonomik durum</b>				
İyi	35(10,1)	26(11,1) <sup>a</sup>	9(8) <sup>a</sup>	0,030
Orta	281(81,2)	194(82,9) <sup>a</sup>	87(77,7) <sup>a</sup>	
Kötü	30(8,7)	14(6) <sup>a</sup>	16(14,3) <sup>b</sup>	
<b>Kaldığı yer</b>				
Yurt	127(36,7)	94(40,2) <sup>a</sup>	33(29,5) <sup>a</sup>	0,019
Aile evi	77(22,3)	56(23,9) <sup>a</sup>	21(18,8) <sup>b</sup>	
Öğrenci evi	142(41)	84(35,9) <sup>a</sup>	58(51,8) <sup>b</sup>	
<b>Anne eğitim durumu</b>				
Okuryazar değil	31(9)	20(8,5)	11(9,8)	0,609
İlkokul	94(27,2)	69(29,5)	25(22,3)	
Ortaokul	37(10,7)	25(10,7)	12(10,7)	
Lise	79(22,8)	49(20,9)	30(26,8)	
Üniversite	105(30,3)	71(30,3)	34(30,4)	
<b>Baba eğitim durumu</b>				
Okuryazar değil	5(1,4)	3(1,3) <sup>a</sup>	2(1,8) <sup>a</sup>	0,034
İlkokul	75(21,7)	48(20,5) <sup>a</sup>	27(24,1) <sup>a</sup>	
Ortaokul	33(9,5)	29(12,4) <sup>a</sup>	4(3,6) <sup>b</sup>	
Lise	79(22,8)	46(19,7) <sup>a</sup>	33(29,5) <sup>b</sup>	
Üniversite	154(44,5)	108(46,2) <sup>a</sup>	46(41,1) <sup>a</sup>	
<b>Ailede sigara kullanımı</b>				
Hayır	173(50,9)	128(55,9)	45(40,5)	0,008
Evet	167(49,1)	101(44,1)	66(59,5)	

Bulgular n (%) değerler ile sunulmuştur. Pearson ki-kare test. Gruplar arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bulunan farklar farklı küçük harflerle gösterilmiştir.

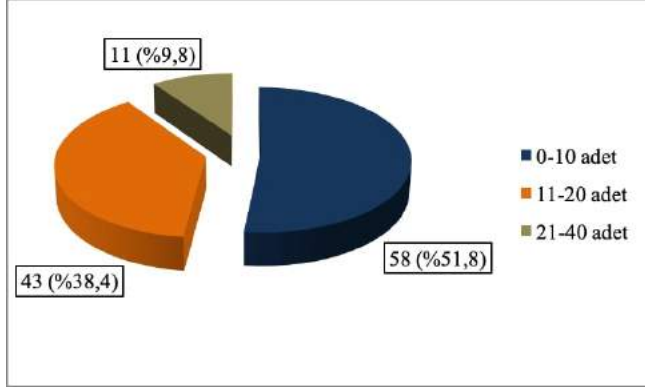
Şekil 1'de öğrencilerin sigara kullanım yüzdeleri verilmiştir. Buna göre, 112 (%32,4) öğrencinin sigara kullandığı ve 234 (%67,6) öğrencinin sigara kullanmadığı tespit edilmiştir.



**Şekil 1** Katılımcıların sigara kullanımı

Şekil II' de ise öğrencilerin günlük sigara tüketim miktarları

verilmiştir. Buna göre, 11 (%9,8) katılımcının 0-10 adet arası, 43 (%38,4) katılımcının 11-20 adet arası ve 58 (%51,8) katılımcının 21-40 adet arası günlük sigara tükettiği belirlenmiştir.



**Şekil 2** Sigara kullanan katılımcıların günlük tüketim miktarları

Demografik özellikler ve sigara kullanımı ile ilişkisi değerlendirildikten sonra Tablo II' de sigara kullanan öğrencilerin başlama zamanları, nedenleri, bırakmayı deneyip denemedikleri ve bırakmayı düşünüp düşünmedikleri sorgulanmıştır. 63 (%56,3) öğrenci üniversiteden önce, 49 (%43,7) öğrenci ise üniversitede sigaraya başladığını belirtmiştir. Öğrencilerin %8'i ailevi nedenlerle, %33,9'u okul nedeniyle, %24,1'i meraktan dolayı, %8,9'u özentisi sebebiyle, %11,6'sı yalnızlıktan, %23,2'si kişisel sorunlardan ve %44,6 ile çoğunluğu arkadaş nedeni ile sigaraya başlamıştır. 80 (%71,4) öğrenci bırakmayı en az bir kez denediğini ve 77 (%68,7) öğrenci ise bırakmayı düşündüğünü dile getirmiştir.

**Tablo II** Katılımcıların sigara kullanımına başlama zamanları, sigara içme nedenleri ve sigarayı bırakmayı düşünmüş ve denemiş olma yüzdeleri

	n	%
<b>Başlama zamanı</b>		
Üniversiteden önce	63	56,3
Üniversitede	49	43,7
<b>Başlama nedeni</b>		
Aile	9	8,0
Okul	38	33,9
Merak	27	24,1
Özentisi	10	8,9
Yalnızlık	13	11,6
Kişisel sorunlar	26	23,2
Arkadaş	50	44,6
<b>Bırakmayı deneme</b>		
Hayır	32	28,6
Evet	80	71,4
<b>Bırakmayı düşünme</b>		
Hayır	35	31,3
Evet	77	68,7

konusundaki bilgi ve tutumlarına ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Katılımcıların %98,8'i, sigaranın zararlarını bildiğini ve %87,9'u sigara ile ilgili uygulanan yasal düzenlemeleri gerekli gördüklerinin ve uygulanan kısıtlamalara katıldıklarını belirtmiştir. Sigara ile ilgili hastalıkları bilme düzeylerine bakıldığında, %93,4'ü ağız kanseri, %95,1'i akciğer kanseri, %93,1'i KOAH, %92,5'i larinks kanseri, %88,4'ü kardiyovasküler hastalık, %74'ü serebrovasküler hastalık ve %73,7'si sigaranın yeni doğan bebek ölümü (YDBÖ)'ne sebep olduğunu bildiğini belirtirken %2,6'sı sigara ile ilişkili hastalıkları bilmediğini dile getirmiştir. Öğrencilerin ağız kanserlerinin intraoral bulgularını bilme yüzdeleri incelendiğinde, %55,8'inin ağrı, %56,1'inin ülser, %52,6'sının şişlik ve %41'inin asemptomatik cevabı verdiği görülmüş, %32,9'unun ise herhangi bir bilgisi olmadığı belirlenmiştir. 143 (%41,6) öğrenci fakültede ağız kanseri ile ilgili ders aldığını bildirmiştir. Sigara kullanan ve kullanmayan öğrencilerin ağız kanseri ile ilgili dersi almış olma yüzdeleri açısından da anlamlı fark saptanmamıştır.

**Tablo III** Katılımcıların sigara kullanımına göre sigara konusundaki bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi

	Toplam (n:346)	Sigara Kullanmıyor (n:234)	Sigara Kullanıyor (n:112)	p
<b>Zararlarını bilme</b>				
Hayır	4(1,2)	1(0,4)	3(2,7)	0,106
Evet	337(98,8)	228(99,6)	109(97,3)	
<b>Sigara yasaklarına katılma</b>				
Hayır	41(12,1)	16(7)	25(22,5)	<0,001
Evet	297(87,9)	211(93)	86(77,5)	
<b>Sigara ile ilgili hastalıkları bilme</b>				
Ağız kanseri	323(93,4)	215(91,9)	108(96,4)	0,112
Akciğer kanseri	329(95,1)	219(93,6)	110(98,2)	0,063
KOAH	322(93,1)	215(91,9)	107(95,5)	0,211
Gırtlak kanseri	320(92,5)	212(90,6)	108(96,4)	0,054
KVH	306(88,4)	203(86,8)	103(92)	0,156
SVH	256(74)	170(72,6)	86(76,8)	0,412
YDBÖ	255(73,7)	175(74,8)	80(71,4)	0,507
Bilmiyorum	9(2,6)	8(3,4)	1(0,9)	0,281
<b>Oral kanserlerin ağız bulgularını bilme</b>				
Ağrı	193(55,8)	128(54,7)	65(58)	0,559
Ülser	194(56,1)	124(53)	70(62,5)	0,095
Şişlik	182(52,6)	123(52,6)	59(52,7)	0,984
Asemptomatik	142(41)	91(38,9)	51(45,5)	0,240
Bilmiyorum	114(32,9)	83(35,5)	31(27,7)	0,149
<b>Ağız kanseri ile ilgili ders almış olma</b>				
Hayır	201(58,4)	141(60,8)	60(53,6)	0,204
Evet	143(41,6)	91(39,2)	52(46,4)	

Bulgular n (%) değerler ile sunulmuştur. Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Öğrencilerin öğrenim gördükleri sınıflara göre sigara konusundaki bilgi ve tutumları Tablo IV'te karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda, sınıflara göre sigaranın zararlı bir alışkanlık olduğunu bilme ve sigara ile ilgili uygulanan kısıtlamalara katılma yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Beşinci sınıflarda sigara ile ilgili ağız kanseri, akciğer kanseri ve larinks kanseri hastalıklarını bilme, dördüncü ve beşinci sınıflarda KOAH hastalığını bilme ve dördüncü sınıflarda serebrovasküler hastalığı bilme yüzdelerinin birinci sınıflara göre daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ). Katılımcıların sınıflara göre YDBÖ bilme ve sigara ile ilişkili hastalıkları bilmeme yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo IV** Katılımcıların öğrenim gördükleri sınıflara göre sigara konusundaki bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi

	1. Sınıf (n:83)	2. Sınıf (n:77)	3. Sınıf (n:72)	4. Sınıf (n:57)	5. Sınıf (n:57)	p
<b>Zararlarını bilme</b>						
Hayır	3(3,7)	1(1,3)	0(0)	0(0)	0(0)	0,166
Evet	78(96,3)	74(98,7)	72(100)	56(100)	57(100)	
<b>Sigara yasaklarına katılma</b>						
Hayır	16(19,8)	6(7,8)	6(8,3)	7(12,7)	6(11,3)	0,147
Evet	65(80,2)	71(92,2)	66(91,7)	48(87,3)	47(88,7)	
<b>Sigara ile ilgili hastalıkları bilme</b>						
Ağız kanseri	71(85,5) <sup>a</sup>	73(94,8) <sup>ab</sup>	68(94,4) <sup>ab</sup>	54(94,7) <sup>ab</sup>	57(100) <sup>b</sup>	<b>0,011</b>
Akciğer kanseri	73(88) <sup>a</sup>	75(97,4) <sup>ab</sup>	69(95,8) <sup>ab</sup>	55(96,5) <sup>ab</sup>	57(100) <sup>b</sup>	<b>0,009</b>
KOAH	69(83,1) <sup>a</sup>	72(93,5) <sup>ab</sup>	69(95,8) <sup>ab</sup>	56(98,2) <sup>b</sup>	56(98,2) <sup>b</sup>	<b>0,001</b>
Gırtlak kanseri	71(85,5) <sup>a</sup>	72(93,5) <sup>ab</sup>	67(93,1) <sup>ab</sup>	53(93) <sup>ab</sup>	57(100) <sup>b</sup>	<b>0,032</b>
KVH	64(77,1) <sup>a</sup>	69(89,6) <sup>ab</sup>	65(90,3) <sup>ab</sup>	52(91,2) <sup>ab</sup>	56(98,2) <sup>b</sup>	<b>0,002</b>
SVH	49(59) <sup>a</sup>	57(74) <sup>ab</sup>	55(76,4) <sup>ab</sup>	49(86) <sup>b</sup>	46(80,7) <sup>ab</sup>	<b>0,004</b>
YDBÖ	56(67,5)	59(76,6)	53(73,6)	43(75,4)	44(77,2)	0,654
Bilmiyorum	4(4,8)	2(2,6)	3(4,2)	0(0)	0(0)	0,248
<b>Oral kanserlerin ağız bulgularını bilme</b>						
Ağrı	28(33,7) <sup>a</sup>	25(32,5) <sup>a</sup>	47(65,3) <sup>b</sup>	45(78,9) <sup>b</sup>	48(84,2) <sup>b</sup>	<b>&lt;0,001</b>
Ülser	16(19,3) <sup>a</sup>	19(24,7) <sup>a</sup>	57(79,2) <sup>b</sup>	51(89,5) <sup>b</sup>	51(89,5) <sup>b</sup>	<b>&lt;0,001</b>
Şişlik	27(32,5) <sup>a</sup>	27(35,1) <sup>a</sup>	46(63,9) <sup>b</sup>	38(66,7) <sup>b</sup>	44(77,2) <sup>b</sup>	<b>&lt;0,001</b>
Asemptomatik	15(18,1) <sup>a</sup>	15(19,5) <sup>a</sup>	35(48,6) <sup>b</sup>	38(66,7) <sup>b</sup>	39(68,4) <sup>b</sup>	<b>&lt;0,001</b>
Bilmiyorum	47(56,6) <sup>a</sup>	47(61) <sup>a</sup>	15(20,8) <sup>b</sup>	1(1,8) <sup>c</sup>	4(7) <sup>c</sup>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ağız kanseri ile ilgili ders almış olma</b>						
Hayır	81(100) <sup>a</sup>	77(100) <sup>a</sup>	19(26,4) <sup>b</sup>	15(26,3) <sup>b</sup>	9(15,8) <sup>b</sup>	<b>&lt;0,001</b>
Evet	0(0) <sup>a</sup>	0(0) <sup>a</sup>	53(73,6) <sup>b</sup>	42(73,7) <sup>b</sup>	48(84,2) <sup>b</sup>	

Bulgular n (%) değerler ile sunulmuştur. Pearson ki-kare test. Gruplar arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bulunan farklar farklı küçük harflerle gösterilmiştir.

Sonuç olarak çalışmaya dahil edilen öğrencilerde sigara kullanımını bağımsız olarak etkileyen risk faktörleri Binary Lojistik Regresyon analizi ile incelenmiş ve Tablo V’te sunulmuştur. Yapılan analiz sonucunda, sınıf ve kaldığı yer sigara kullanımında risk faktörü olarak bulunmamıştır. Yaşı 24 ve üzeri olan, cinsiyeti erkek olan, ekonomik durumu kötü olan ve ailesinde sigara kullanımı olan katılımcılarda sigara kullanım riskinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

**Tablo V** Sigara kullanımını etkileyen risk faktörleri

	Adjusted OR(%95GA)	p
<b>Yaş</b>		
18 ve altı	Referans	-
19-23 arası	3,255(0,695-15,231)	0,134
24 ve üzeri	15,665(2,781-88,222)	<b>0,002</b>
<b>Cinsiyet (Ref:Kadın)</b>	1,783(1,063-2,992)	<b>0,028</b>
<b>Sınıf</b>	0,925(0,746-1,148)	0,482
<b>Ekonomik durum</b>		
İyi	Referans	-
Orta	1,225(0,498-3,014)	0,659
Kötü	4,123(1,254-13,56)	<b>0,020</b>
<b>Kaldığı yer</b>		
Aile evi	Referans	-
Öğrenci evi	1,927(0,975-3,809)	0,059
Yurt	1,233(0,578-2,629)	0,589
<b>Baba eğitim durumu</b>		
Okuryazar değil-ilkokul	Referans	-
Ortaokul	0,328(0,097-1,11)	0,073
Lise	1,567(0,769-3,192)	0,216
Üniversite	1,039(0,532-2,027)	0,912
<b>Ailede sigara kullanımı (Ref:Hayır)</b>	2,124(1,27-3,555)	<b>0,004</b>

Nagelkerke R<sup>2</sup>=0,219.

## Tartışma

Bu çalışmada diş hekimliği öğrencilerinin sigaraya yönelik bilgi, tutum ve davranışları incelenmiştir. Araştırmaya 163 (%47,1) kadın ve 183 (%52,9) erkek öğrenci katılmıştır ve öğrencilerin %32,4’ü sigara kullanmaktadır. Türkiye Yetişkin Tütün Araştırması verilerine göre 15-24 yaş aralığındaki gençlerde her gün sigara kullanım oranı %21,7’dir (11). Bu veriler fakültemizin sigara içme oranı ile karşılaştırıldığında, araştırmamızdaki sigara içme oranının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Araştırmamızda sigara kullanan öğrencilerin %38,4’ünü kadın, %61,6’sını, yani daha büyük kısmını erkek öğrenciler oluşturmaktadır. Chowdhury ve arkadaşlarının (ark.) yaptığı bir çalışmada erkek öğrencilerin (%47,7) kız öğrencilere kıyasla daha fazla sigara içtikleri görülmüştür (12). Al-Kubaisy ve ark.’nın yaptığı benzer bir araştırmada da öğrencilerin %20,75’inin sigara kullandığı, erkek öğrencilerin kullanım oranının kadın öğrencilerin kullanım oranından daha yüksek olduğu (% 26,1’e %9,5) belirlenmiştir (13). Üniversite öğrencileri ve sağlık personelleri ile yapılan birçok çalışmada erkeklerin sigara içme oranları kadınlardan daha yüksek bulunmuştur (14-16). Bu durum bize erkek bireylerde özgürlük hissini daha yüksek, aile ve çevre baskısının daha az olması sebebiyle sigara kullanımının daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda 24 yaş ve üzeri öğrencilerde sigara kullanım oranı daha yüksek bulunmuştur. Mandil ve ark. (17) ve Tanrikulu ve ark. (18)’nin yaptığı çalışmalarda da yaşın sigara kullanımını etkileyen önemli bir faktör olduğu tespit edilmiştir.

Sigara kullanma durumuna göre birinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci sınıfların dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken ikinci sınıflarda sigara kullanımının daha düşük olduğu belirlenmiştir. Kara ve ark.’nın birinci ve sonuncu sınıf tıp ve diş hekimliği öğrencileri arasında yaptığı çalışmada birinci sınıf öğrencilerinin %8,4’ü, son sınıf öğrencilerinin ise %20,9’unun sigara kullandığı görülmüştür (14). Kılıç ve ark.’nın çalışmasında da ikinci ve üçüncü sınıf öğrencilerinde sigara kullanımında artış olduğu belirlenmiştir (19). Bu durum öğrencilerin eğitim seviyeleri ve bilgi düzeyleri artıyor olsa da, sigara kullanım oranlarının da arttığını ve bilgi artışının öğrencilerin davranış biçimlerine etki etmediğini göstermektedir.

Çalışmamızdaki öğrencilerin %63,7’sinin şehir doğumlu olduğu tespit edilmiştir ve Oğuz ve ark.’nın çalışmasına benzer şekilde sigara kullanımına göre öğrencilerin doğum yerleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (20).

Maddi açıdan bakıldığında ekonomik durumunun kötü olduğunu bildiren öğrencilerde sigara kullanım oranı daha yüksek çıkmıştır. Kara ve ark. yaptığı benzer çalışmada maddi durumunu iyi olarak belirten katılımcılarda sigara kullanım oranını daha yüksek bulmuşlardır (19). Bu açıdan benzer çalışmalarla bizim araştırmamızda bulduğumuz sonuç farklılık göstermektedir (14).

Ailesiyle veya yurttan yaşamayan, kendi evinde kalan öğrencilerin sigara kullanım yüzdesi kullanmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu durum

aileden uzak yaşamanın sigara kullanımı konusunda etkili olduğu gösteren, başka çalışmalarda da bildirilen önemli bir noktadır (21-23). Birey olma hissi ile özgürlük duygusunun kendi yaşam alanına sahip olan öğrencilerde arttığı ve bu durumun da sigara içme davranışını tetiklediği düşünülmektedir.

Anne, babanın eğitim seviyesi sigara kullanımında ilişkili faktörlerden biridir. Bazı çalışmalar annenin eğitim seviyesinin bu konuda etkili olmadığını fakat babanın eğitim seviyesinin sigara kullanım durumuna etkili olduğunu belirtirken (21, 23); bazıları hem annenin hem babanın (özellikle babanın) eğitim seviyesinin bu durum üzerinde etkili olduğunu belirtmektedir (24). Bizim çalışmamızda ise anne ve babanın eğitim durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Anne ve babalar çocuklar için ilk ve en önemli rol modellerdir. Bununla paralel olarak çalışmamızda ailesinde sigara kullanan ebeveynler bulunan öğrencilerin sigara kullanım sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Xiang ve ark.'nın (25) yaptığı bir çalışma ve literatürde mevcut başka çalışmalarda da bu durumu destekleyen sonuçlar olduğu görülmektedir (26-28). Büyüdüğü evde sigara içmenin normal olduğunu düşünen çocukların, normal buldukları bu hareketi kendi yetişkin hayatlarına entegre etmeleri beklenen bir sonuçtur.

Sejr ve ark. hemşirelik öğrencileri üzerinde yaptığı çalışmada ortalama günlük içilen sigara miktarını 8,5 adet olarak bildirmişlerdir (29). Bizim çalışmamızda ise öğrencilerin %51,8'i 21-40 adet arası günlük sigara tükettiğini belirtmiştir. Sigara içtiğini bildiren öğrencilerin yarısından fazlasının günlük içtiği sigara miktarının oldukça yüksek olması, sigaranın gelecekte yol açabileceği hastalıklar açısından değerlendirildiğinde oldukça önemli bir sorun olarak göze çarpmaktadır.

Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi'nin verilerine göre 2014 yılında Türkiye'de lise çağında sigara içme oranı %8,3'tür (30). Bizim çalışmamızda 63 (%56,3) öğrenci üniversiteden önce ve 49 (%43,7) öğrenci üniversitede sigaraya başladığını belirtmiştir. Öğrencilerin genellikle 18-19 yaşlarında üniversiteye başladığı düşünüldüğünde sigaraya başlama yaşının oldukça genç seyrettiği söylenebilmektedir.

Öğrencilerin %33,9'u okul nedeniyle, %24,1'i meraktan, %23,2'si kişisel sorunlar nedeniyle ve %44,6 ile çoğunluğu arkadaş nedeni ile sigaraya başlamıştır. İlhan ve ark. (31) ile Mayda ve ark.'nın (32) tıp öğrencilerinde sigara ile ilgili yaptıkları çalışmalarda da sigaraya başlama nedenleri arasında %36,7 ve %54,4 oranları ile ilk sırayı arkadaş etkisi almaktadır. Yapılan başka çalışmalarda da benzer şekilde arkadaş etkisi, sigara içenlere özenme, merak ve kişisel sorunlar başta gelmektedir (14, 33).

Öğrencilerin sigara kullanım durumlarına göre bilgi düzeyleri karşılaştırıldığında, zararlarını bilme yüzdeleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Öğrencilerin %98,8'i, sigaranın zararlarını bildiğini ve %87,9'u sigara yasaklarına katıldığını belirtmiştir. Kılıç ve ark.'nın Adnan Menderes Üniversitesi'nde yaptığı çalışmada öğrencilerin %98,4'ü sigaranın zararlı olduğunu bildiğini belirtmiştir (34). Yasal

düzenlemeler sonucu uygulamaya konan sigara ile ilgili kısıtlamalara katılmadığını belirten öğrencilerin daha çok sigara kullanan kişiler olduğu belirlenmiştir. Bu durumda bu kişilerin sigaranın zararlarını bildiklerini söylemelerine rağmen kişisel özgürlüklerini ön planda tuttıkları ve sigara konusunda sahip oldukları bilgiyle tutarsızlık gösteren bir tutuma sahip oldukları söylenebilir.

Sigara kullanımına göre sigara ile ilgili hastalıkları bilme yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Beşinci sınıflarda sigara ile ilgili ağız kanseri, akciğer kanseri ve larinks kanseri hastalıklarını bilme, dördüncü ve beşinci sınıflarda KOAH'nı bilme ve dördüncü sınıflarda serebrovasküler hastalığı bilme yüzdelerinin birinci sınıflara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızda çoğu benzer araştırmada olduğu gibi öğrencilerin büyük bölümü sigaranın neden olduğu hastalıklar hakkında bilgi sahibidir (34-37). Khan ve ark.'nın Pakistan'da yaptığı çalışmada öğrencilerin tümü sigaranın akciğer kanseri ile ilişkisini bilmekte fakat, %5'i ağız kanseri, larinks kanseri ve koroner arter hastalığı ile olan ilişkisini bilmemektedir (38). Crofton ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise tıp fakültesi öğrencilerinin sigaranın zararları ile ilgili bilgi seviyelerine bakıldığında, sigaranın koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, ve yenidoğan bebek ölümü ile ilişkisini bilmedikleri ortaya konmuştur (39).

Ağız kanserlerinin oral bulgularını bilme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Klinik semptomlardan olan ağrı, ülser, şişlik bulgularını ve asemptomatik olabilme durumunu bilme yüzdesinin birinci ve ikinci sınıflarda daha düşük olduğu, bulguları bilmeme yüzdesinin ise üçüncü, dördüncü ve beşinci sınıflarda daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre sınıf ilerledikçe sigaranın zararları ve oral kanser konusunda öğrencilerin bilgi düzeyi artıyor denebilir. Erbaşar ve ark.'nın diş hekimleri ile yaptığı bir çalışmada ağız kanseri konusunda bilgi düzeyini ölçmek amacıyla oral kanserlerde erken dönemde görülen en yaygın belirtinin ne olduğu sorulmuş ve katılımcıların %35'i soruya ülserasyon cevabını verirken, %34,1'i erken dönem oral kanser hastalarının asemptomatik olduğunu söylemişlerdir (10).

## Sonuç

Araştırmamızda sigara kullanımını etkileyen faktörlere bakacak olursak; yaş ve cinsiyet bu konuda belirleyici görülmektedir. Erkeklerde ve 24 yaş ve üzeri öğrencilerde sigara kullanımı daha yüksektir. Ailesinde sigara kullanımı olan, kendi evinde kalan öğrencilerde sigara kullanımı daha siktir. Arkadaş etkisi, merak ve kişisel problemler gibi sebeplerle gençlerin sigaraya başladığı izlenmektedir. Ailesinden uzakta yaşayan öğrenciler yalnızlık ve arkadaş etkisiyle sigaraya başlamaktadır. Bu sebeple ailelerin hem sigara içmeyerek hem de okuyan çocuklarının yanında olduklarını hissettirerek onlara destek olması gerekmektedir.

Çalışmamız diş hekimliği öğrencileri ile yapılmıştır. Diş hekimleri ağız kanseri teşhisi konusunda en önemli noktada durmaktadırlar ve sigara ise ağız kanserinin en önemli önlenilebilir sebeplerindendir. Öğrencilerin büyük bir çoğunluğu ağız



kanseri bulguları ve sigaranın neden olduğu hastalıklar konusunda bilgi sahibidir. Sigaraya karşı verilen savaşta bilgi kadar bu konudaki tutum ve davranış da önemlidir. Bu nedenle diş hekimliği fakültelerinde sigara kullanımı ve zararları ile ilgili konulara daha geniş yer verilmelidir. Öğrencilerin sigara içme ile ilgili tutum ve davranışlarının, sahip oldukları bilgiyle tutarlı olması için akademisyenler de eğitim alanında örnek davranışlar sergilemelidirler.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğru- dan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Etik Komite Onayı: Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (27.11.2019 Karar No: 1088)

### Kaynaklar

- World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2017.
- Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). (2017). Health at a Glance 2017: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris, 2017. p. 23-24.
- Öntaş E, Aslan D. (2019). Küresel Yetişkin Tütün Araştırması Türkiye 2016 - HÜTF Halk Sağlığı AD Toplum İçin Bilgilendirme Serisi-(2018/2019-63)
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Küresel Yetişkin Tütün Araştırması Türkiye 2012. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 948, Ankara, 2014.
- Er A, Bekir C, Nayır T, Aykent N, Ongel K. Ocular vasodynamic changes in adolescent smokers. *Opsta Medicina* 2009; 15(3-4):126-132.
- U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014. Printed with corrections, January 2014. p.10-30.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893-917.
- Petersen PE. Strengthening the prevention of oral cancer: the WHO perspective. *Community Dent Oral Epidemiol* 2005;33(6):397-9.
- Akmansoy BP, Polat B, Şakır MD et al. Oral skuamöz hücreli karsinom: 3 olgu sunumu ve literatür derlemesi Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 2018;28.2:239-244.
- Hasanoğlu Erbaşar GN, Alpaslan C. Oral cancer prevention and early detection awareness of Ankara dentists. *Acta Oncologica Turcica*, 2017;50.2:139-147.
- Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. "Küresel yetişkin tütün araştırması Türkiye raporu 2010. Anıl Matbaacılık Yayın, Ankara, 2010: 9-12.
- Chowdhury MTH, Pau A, Croucher R. Bangladeshi dental students' knowledge, attitudes and behaviour regarding tobacco control and oral cancer. *Journal of Cancer Education*, 2010; 25.3:391-395.
- Al Kubaisy W, Abdullah NN, Al Nuaimy H, Halawany, G, Kurdy S. Epidemiological study on tobacco smoking among university students in Damascus, Syrian Arab Republic, 18 (7), 723-727, 2012, 2012.
- Kara S, Baş FY, Açıklım C. Sigara içme davranışları ve etkili faktörler: Tıp ve Diş Hekimliği Fakültelerinin ilk ve son sınıf öğrencileri üzerinde çalışma. *Smyrna Tıp Dergisi*, 2011; 1.1:16-21.
- Mevsim V, Dontlu Ç, Yeniçeri N, Özçakar N, Güldal D. Birinci Basamak Sağlık Hizmeti Çalışanları Sigara ve Kanser Riski Konusunda Ne Biliyor ve Ne Yapıyor. *Journal of Dependence*, 2005; 6:65-75.
- Almas K, Al-Hawish A, Al-Khamis W. Oral hygiene practices, smoking habit, and self-perceived oral smalodor among dental students. *J Contemp Dent Pract*, 2003; 4.4:77-90.
- Mandil, A, Hussein, A, Omer H., Turki G, Gaber I. Characteristics and risk factors of tobacco consumption among University of Sharjah students, 2005, 2007.
- Tanrikulu AÇ, Çarman KB, Palancı Y, Çetin D, Karaca M. Kars il merkezinde çeşitli üniversite öğrencileri arasında sigara kullanım sıklığı ve risk faktörleri. *Tur Toraks Der*, 2009; 11:101-106.
- Kılıç O, Başer U, Abacı HS, Eryılmaz GA. Öğrencilerin Sigara Kullanımını Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Örneği, Samsun. *Türkiye Tarımsal Araştırmalar Dergisi*, 2018, 5.3: 274-279.
- Oğuz S, Çamcı G, Kazan M. Üniversite öğrencilerinin sigara kullanım sıklığı ve sigaranın neden olduğu hastalıkları bilme durumu. *Van Tıp Derg*, 2018; 25.3:332-337.
- Metintaş S, Sarıboyacı MA, Nuhoşlu S, Özdemir N, Aktaş C, Kalyoncu C, Etiz S. Eskişehir ilindeki üniversite öğrencilerinde sigara içme alışkanlığına ait özellikler. *Tüberküloz ve Toraks* 1996; 44: 77-83.
- Şahin Ü, Öztürk M, Ünlü M, Uşkun E, Akkaya A. Üniver site öğrencilerinin sigara kullanım ve bağımlılık düzeylerini etkileyen faktörlerin irdelenmesi. *Türkiye Klinikleri Archives of Lung*, 2000;1.2:1-5.

23. Metintaş S, Kalyoncu C, Etiz S. İki ilçemizde lise çağındaki gençlerde sigara kullanmanın mediko-sosyal yönü. *Anadolu Tıp Dergisi* 1991; 13:63-74.
24. Bener A, Al-Ketbi LM. Cigarette smoking habits among high school boys in a developing country. *J r Soc Health* 1999; 119:66-9.
25. Xiang H, Wang Z, Stallones L, Yu S, Gimbel HW, Yang P. Cigarette smoking among medical college students in Wuhan, People's Republic of China. *Prev Med* 1999; 29:210-5.
26. Kutlu R, Marakoğlu K, Çivi S. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi hemşirelerinde sigara içme durumu ve etkileyen faktörler. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 27.1:29-34.
27. Baykan Z, Naçar M. Tıp Fakültesi Öğrencilerinin sigara kullanımı ve tütün kanununa ilişkin görüşleri. *Dicle Tıp Dergisi* 2014; 41.3:483-490.
28. Hanrahan JP, Sherman CB, Bresnitz Ed, Emmons KM, Mannino DM. Cigarette smoking and health. *Am J crit Care Med* 1996; 153:861-865.
29. Sejr HS, Osler M. Do smoking and health education influence student nurses' knowledge, attitudes, and professional behavior?. *Preventive medicine*, 2002; 34.2:260-265.
30. Turkey Monitoring Centre of Drug and Drug Use (TUBİM). *Turkish Drug Report 2014*. Ankara: TUBİM, 2014.
31. İlhan F, Aksakal NF, İlhan MN, Aygün R. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Sigara İçme Durumu. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni* 2005; 4.4:188-198.
32. Mayda SA, Tufan N, Baştaştasfan N, B N, BN, Bk Öğrencilerinin Sigara Konusundaki Tutumları ve İçme Sıklıkları. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni* 2007; 6.5:364-370.
33. Yazıcı H, Özbay Y. Üniversite öğrencilerinin sigara içme davranışlarının bilişsel davranışçı bir modele dayalı olarak incelenmesi. *Milli Eğitim Dergisi* 2006; 172:116-125.
34. Kılıç N, Ek HN. Adnan Menderes Üniversitesi sağlık yüksek okulu ve meslek yüksek okulu öğrencilerinin sigaraya yönelik, bilgi, tutum ve davranışları. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2006; 15.2:85-90.
35. Günbatar H, Sertoğullarıdan B, Ekin S. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerine uygulanan sigara anket sonuçları. *Van Tıp Dergisi* 2009; 2.1: 29-33.
36. Talay F, Kurt B, Tuğ T. Eğitim fakültesi sınıf öğretmenliği öğrencilerinde sigara içme alışkanlıkları ve ilişkili faktörler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2008; 56.2:171-178.
37. Boyacı H, Çorapçioğlu A, Ilgazlı A, Başyigit İ, Yıldız F. Kocaeli Üniversitesi öğrencilerinin sigara içme alışkanlıklarının değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 2003; 14:169-175.
38. Khan F.M, Husain SJ, Laeeq A, Awais A, Hussain SF, Khan JA. Smoking prevalence, knowledge and attitudes among medical students in Karachi, Pakistan. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2005; 11:952-8.
39. Crofton J, Tessier JF. A worldwide survey of knowledge and attitudes of tobacco among medical students. In: Richmond R (Eds). *Educating medical students about tobacco: planning and implementation*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1997:271-80.

# Relationship Between Inflammation Parameters Which Are Obtained From Blood Count And Knee Osteophytes

## Kan Sayımından Elde Edilen İnflamasyon Parametreleri ve Diz Osteofitleri Arasındaki İlişki

Nese Merve KARATAS<sup>1</sup>, Goktug KARATAS<sup>2</sup>, Ipek TURK<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Osmaniye State Hospital, Physical medicine and rehabilitation, Osmaniye, Turkey

<sup>2</sup>Osmaniye Kadırlı State Hospital, Physical medicine and rehabilitation, Osmaniye, Turkey

<sup>3</sup>Osmaniye State Hospital, Rheumatology, Osmaniye, Turkey

Yazışma Adresi  
Correspondence Address

**Nese Merve KARATAS**

Osmaniye State Hospital, Physical  
medicine and rehabilitation,  
Osmaniye, Turkey

drmervekartal@gmail.com

Geliş tarihi / Received : Ağu 27, 2020  
Kabul tarihi / Accepted : Kas 30, 2020  
Elektronik yayın tarihi : Eyl 01, 2021  
Online published

Bu makalede yapılacak atf:

Cite this article as:

Karatas M, Karatas G, Turk I.

Relationship Between Inflamma-  
tion Parameters Which Are  
Obtained From Blood Count And  
Knee Osteophytes

Akd Med J / 2021; 7(3):400-406

Nese Merve KARATAS

ORCID ID: 0000-0002-3052-5153

Goktug KARATAS

ORCID ID: 0000-0002-6210-1814

Ipek TURK

ORCID ID: 0000-0001-5192-9045

### Abstract Objective

Osteoarthritis is no longer considered a degenerative disease. The presence of underlying low-grade inflammation has been well demonstrated. Although osteophytes are used to determining the radiological stage, the development mechanism is not fully understood. The aim of this study is to separately evaluate the relationship between various inflammation parameters associated with complete blood count with osteophytes and radiological stage.

### Methods:

Patients who met the American College of Rheumatology clinical knee osteoarthritis criteria, retrospectively selected. Kellgren-Lawrence grading scale was used for disease severity and Osteoarthritis research society international grading was used for osteophyte size evolution. Red blood cell distribution width, platelet to lymphocyte ratio, neutrophil to lymphocyte ratio, neutrophil to monocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio, and mean platelet volume obtained from complete blood count, and C-reactive protein levels were recorded. The relationship between inflammation markers and osteophytes and disease stage was evaluated by logistic regression analysis.

### Results:

A significant correlation was shown between CRP and PLR in the early stage of the disease. No correlation was found in advanced stage. No correlation was found between osteophyte progression and inflammatory markers in the analysis based on osteophyte size.

### Conclusion:

In this study, we have shown that there is a relationship between systemic low-grade markers of inflammation and early stages of knee osteoarthritis, but this relationship was not detected in advanced stages. There was not a relation between osteophyte progression and these markers. Even though it seems to be running together, we can assume that the progression of the disease and osteophyte formation have different mechanisms.

**Key Words:** Knee Osteoarthritis, Low-grade inflammation, Kellgren-Lawrence grade, Osteophytes, Complete blood count

**ÖZ****Amaç:**

Osteoartrit artık sadece dejeneratif bir hastalık olarak kabul edilmemektedir. Altta yatan düşük dereceli inflamasyon varlığı gösterilmiştir. Osteofitler radyolojik evre tespitinde kullanılmasına rağmen gelişim mekanizması tam bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı, tam kan sayımı ile ilişkili çeşitli inflamasyon parametrelerinin osteofitler ve radyolojik evre ile ilişkisinin ayrı ayrı değerlendirilmesidir.

**Metot:**

Klinik olarak ACR (American Collage of Rheumatology) diz osteoartriti kriterlerini karşılayan hastalar, geriye dönük olarak seçilmiştir. Kellgren-Lawrence derecelendirme ölçeği hastalık şiddeti için, OARSI (Osteoarthritis research society international grading ) sınıflaması ise osteofit boyutunun değerlendirilmesi için kullanıldı. Tam kan sayımından elde edilen kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (RDW), trombosit/lenfosit oranı (PLR), nötrofil/lenfosit oranı (NLR), nötrofil/monosit oranı (NMR), lenfosit/monosit oranı (LMR), ortalama trombosit hacmi (MPV) ve C-reaktif protein (CRP) seviyeleri kaydedildi. İnflamasyon belirteçleri ile osteofitler ve hastalık evresi arasındaki ilişki lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

**Bulgular:**

CRP ve PLR ile hastalığın erken döneminde anlamlı bir korelasyon gösterildi. İleri evre hastalıkta ise herhangi bir korelasyon saptanmadı. Osteofit büyüklüğüne göre bakılan analizde ise osteofit progresyonu ile inflamatuvar belirteçler arasında bir korelasyon gösterilememiştir.

**Sonuçlar:**

Sonuçlarımıza göre, sistemik düşük dereceli inflamasyon belirteçleri ile diz osteoartritinin erken evrelerinde bir ilişki olduğu gösterilmiş olup bu ilişki ileri evrelerde saptanmamıştır. Osteofit progresyonu ile bu belirteçler arasında bir ilişki gösterilememiştir. Her ne kadar birlikte seyrediyor gibi olsa dahi hastalığın ilerlemesi ve osteofit oluşumunun farklı mekanizmalara sahip olduğunu varsayabiliriz.

**Anahtar Kelimeler:** Diz Osteoartriti, Düşük dereceli inflamasyon, Kellgren-Lawrence evrelemesi, Osteofitler, Tam kan sayımı

**INTRODUCTION**

Osteophytes are one of the major features of knee osteoarthritis (OA) and associated with pain and disability (1). Osteophytes can be seen in every stage of knee OA and even prior to the joint space narrowing. Periosteal or synovial mesenchymal cells are showed to be the cellular origin of osteophytes. The trigger mechanism is still unclear whether functional adaptation to any structural changes or an abnormal remodeling process originated from periosteum or synovia (2). There is no single mechanism to explain the presence of osteophytes.

Our knowledge about the underlying subclinical/ low-grade

inflammation in OA is growing (3, 4). Imaging studies and histological analysis revealed that synovial inflammation accompanies in all stages of OA (5) and Wojdasiewicz et al described the dominance of inflammatory cytokines in the pathogenesis (6). The complete blood count (CBC) parameters related markers, like RDW (Red blood cell distribution width), PLR (platelet to lymphocyte ratio), NLR (neutrophil to lymphocyte ratio), NMR (neutrophil to monocyte ratio), LMR (lymphocyte to monocyte ratio), MPV (mean platelet volume), etc are recently investigated popular markers in most inflammatory conditions and OA. Most of the studies in this field focus only on Kellgren-Lawrence (KL) grading or joint space narrowing alone to determine disease activity (7-12). Joint space narrowing and osteophyte, which are major findings, do not always have to be synchronized (13). It is important to evaluate these features separately to find out the disease progression. Only a few studies provide separate information on osteophytes (14-16). Among the inflammatory markers obtained from CBC, only one study found that evaluating osteophytes alone rather than the Kellgren-Lawrence grading and reported that increasing RDW levels were associated with the increased risk of osteophytes (17). This finding provides additional support for the possible inflammatory process underlying osteophyte formation (OF) but not enough alone. This study aimed to evaluate the relationship between knee osteophytes and the low-grade inflammation using peripheral blood count related parameters.

**METHODS**

The study was carried out according to the ethical standards specified in the 1964 Helsinki Declaration. In our study, research and publication ethics were complied. Ethics committee approval was obtained from the Cukurova University non-invasive clinical research ethics committee with the number 96 on February 14, 2020. Patients classified as knee osteoarthritis according to the ACR (American College of Rheumatology) criteria (18) above 18 years of age who applied to our clinic between January 2019 and January 2020 were retrospectively scanned. Exclusion criteria are defined as iron deficiency anemia, thalassemia, blood transfusion history, history of rheumatic disease, diabetes, malignancy, pregnancy, previous knee surgery history, synovial tumor (chondroma, etc) and presence of infection. Age, gender, height, weight and body mass index (BMI) were recorded.

Radiologic evolution was based on plain radiographs, standing anteroposterior view (full extension) of both knees. Kellgren-Lawrence grading scale was used for disease severity and OARSI (Osteoarthritis research society international) grading was used for osteophyte size evolution. Although both knees were graded the highest grade was chosen for the patient's final KL grade and OARSI grade.

Kellgren-Lawrence Grading Scale: Grade 0: no x-ray changes, Grade 1: doubtful narrowing of joint space and possible osteophyte lipping, Grade 2: definite osteophytes, definite narrowing of joint space, Grade 3: moderate multiple osteophytes, definite narrowing of joint space, some sclerosis and possible deformity of bone contour, Grade 4: large osteo-

phytes, marked narrowing of joint space, severe sclerosis and definite deformity of bone contour (19).

Using this radiologic scale, we defined 3 groups of the patients to refer to the disease severity: group 1: Kellgren-Lawrence 1 (nonspecific radiologic findings), group 2: Kellgren-Lawrence 2 (mild Knee OA) and group 3: Kellgren-Lawrence 3 and 4 (moderate-severe knee OA).

OARSI grading for osteophytes: Grade 0: normal, Grade 1: minimal change, Grade 2: moderate change, Grade 3: severe change (20).

According to the OARSI Grading scale, we defined 3 groups of the patients to refer to osteophyte size: group 1: OARSI grade 0 (non-osteophyte), group 2: OARSI 1 (small osteophytes) group 3: OARSI 2 and OARSI 3 (medium-large osteophytes)

Laboratory evolution: CBC related parameters; RDW, PLR, NLR, NMR, LMR, MPV, and CRP(C-reactive protein) levels were recorded.

**Statistical analysis:** Statistical analyzes were made using SPSS-18. Average and standard deviation were calculated in the descriptive analysis of numerical variables. The number and percentage were calculated in the descriptive analysis of categorical variables. The suitability of variables to normal distribution was evaluated by visual (histogram) and analytical (Kolmogorov –Smirnov/ Shapiro-Wilk) methods. When the difference of numerical variables among multiple independent groups is examined, one-way analysis of variance (ANOVA) if normal distribution, and Kruskal-Wallis test was performed if it does not fit the normal distribution. The relationship between two non-normally distributed numerical variables was evaluated by the Spearman correlation. Factors that may affect the severity of disease categorized by Kellgren-Lawrence were subjected to univariate logistic regression analysis, respectively. Statistically significant factors (P <0.05) were included as independent variables in the multinomial logistic regression analysis model. Factors that may affect the size of osteophyte categorized by OARSI were subjected to univariate logistic regression analysis, respectively. Statistically significant factors (p <0.05) were included as independent variables in the multinomial logistic regression analysis model. We reduced the model using the enter method. P value <0.05 was considered statistically significant and the confidence interval was %95.

**RESULTS**

Initially, 317 patients met the ACR knee OA criteria. 27 patients were excluded due to the lack of medical records. 162 patients (84.7% female; mean age 52.67 ± 11.26 years) were enrolled finally after the exclusion criteria were applied. Applied exclusions were listed as; iron deficiency anemia (n=37), thalassemia (n=5), blood transfusion history, history of rheumatic disease (n=13), diabetes (n=42), malignancy, pregnancy, previous knee surgery history (n=23), synovial tumor (chondroma, etc) (n=3), and presence of infection (n=5). According to the Kellgren-Lawrence grading 70 patients were classified as mild knee OA(KL 2) and 52

patients were classified as moderate-severe knee OA(KL3+KL4). 40 Patients had non-specific radiological findings (KL 1). Demographics and the clinical characteristics of the patients were presented in Table 1. Age, BMI, PLR, NMR, and LMR were statistically different between groups according to KL grading (Table I).

**Table I** Demographic and clinical characteristics and laboratory parameters of patients according to osteoarthritis severity.

	Non-specific Radiologic Findings (n= 40)	Mild Knee OA ( n=70)	Moderate-severe Knee OA(n=52)	P value
Sex n (%)				
Female	32(%80)	52(%74.3)	42(%80.8)	0.645
Male	8(%20)	18(%25.7)	10(%19.2)	
Age (years) mean±SD	55.35±11.35	60.30±10.319	65.63±10.581	0.00
Height (m) mean±SD	1.686±.0793	1.69±.095	1.67±.08	0.197
Weight (kg) mean±SD	72.75±10.112	75.84±10.668	81.15±12.19	0.385
BMI (kg/m <sup>2</sup> ). mean±SD	25.633±3.566	26.561±4.210	29.33±5.653	0.014
CRP (mg/L) mean±SD	3.88±4.657	7.221±11.805	6.006±5.635	0.157
PLR mean±SD	121.888±26.304	109.658±34.413	131.575±41.839	0.035
NLR mean±SD	2.458±2.608	2.081±1.924	2.408±1.098	0.07
NMR mean±SD	10.567±12.242	8.032±2.666	8.369±3.479	0.01
LMR mean±SD	4.326±1.691	4.5160±1.481	3.816±1.514	0.004
RDW (%) mean±SD	13.387±.840	13.43±1.169	13.548±1.006	0.207
MPV (fL) mean±SD	10.13±.797	11.151±8.715	10.455±1.01	0.248

OA; Osteoarthritis, BMI; Body Mass Index, CRP; C-Reactive Protein, PLR; Platelet-lymphocyte ratio, NLR; Neutrophil-lymphosit ratio, NMR; Neutphil-Monocyte Ratio, LMR; Lymphocyte-monocyte ratio, RDW; Red Blood Cell Width, MPV; Mean Platelet Volume

According to the OARSI criteria, 57 patients had no definite osteophyte, 45 patients had small osteophytes and 60 patients had medium-large size osteophytes. While age (p=0.003), weight (p=0.003), and BMI (p<0.01) were statistically significantly different between these groups, the other parameters were not (Table II).

**Table II** Demographic and clinical characteristics and laboratory parameters of patients according to osteophyte size

	No osteophyte (n= 57)	Small osteophytes ( n=45)	Mednum-large osteophytes ( n=60)	P value
Sex n (%)				
Female	45(%78.94)	33(%73.3)	48(%80)	0.694
Male	12(%21.06)	12(%26.7)	12(%20)	
Age (years) mean±SD	57.60±10.972	59.93±12.743	64.47±9.38	0.003
Height (m) mean±SD	1.693±0.820	1.692±0.994	1.67±.081	0.3
Weight (kg) mean±SD	73.81±11.725	75.40±10.478	80.65±10.976	0.003
BMI (kg/m <sup>2</sup> ). mean±SD	25.853±4.476	26.397±3.635	29.145±5.288	0.00
CRP (mg/L) mean±SD	5.563±7.859	7.044±12.765	5.64±5.31	0.648
PLR mean±SD	119.65±34.87	112.83±36.40	124.93±37.36	0.242
NLR mean±SD	2.56±2.92	1.88±0.78	2.30±1.07	0.206
NMR mean±SD	9.76±10.43	7.86±2.27	8.48±3.45	0.332
LMR mean±SD	4.27±1.76	4.51±1.47	4.01±1.41	0.261
RDW (%) mean±SD	13.36±0.952	13.51±1.23	13.49±0.969	0.723
MPV (fL) mean±SD	10.14±0.967	11.63±10.85	10.46±0.926	0.406

OA; Osteoarthritis, BMI; Body Mass Index, CRP; C-Reactive Protein, PLR; Platelet-lymphocyte ratio, NLR; Neutrophil-lymphosit ratio, NMR; Neutphil-Monocyte Ratio, LMR; Lymphocyte-monocyte ratio, RDW; Red Blood Cell Width, MPV; Mean Platelet Volume

Univariate analysis for disease severity and osteophyte size was completed one by one with the variables age, BMI, CRP, RDW, MPV, PLR, NLR, NMR, and LMR. Age, BMI, CRP, and PLR had a significant relation with disease activity. Only age and BMI had a significant relation with osteophyte formation (Table III).

**Table III** Results of univariate analysis between clinical blood parameters and disease severity and osteophyte size groups

Effect	Disease Severity (Kellgren-Lawrence)				Osteophyte size( OARS)			
	Model Fitting Criteria	Likelihood Ratio Tests			Model Fitting Criteria	Likelihood Ratio Tests		
		Chi-Square	df	Sig.		-2 Log Likelihood of Reduced Model	Chi-Square	df
Age	197.005	20.352	2	.000	198.530	11.696	2	.003
BMI (kg/m <sup>2</sup> ).	322.128	16.047	2	.000	327.317	15.920	2	.000
CRP (mg/L)	312.424	6.402	2	.041	315.651	.805	2	.669
RDW (%)	167.595	.622	2	.733	172.168	.671	2	.715
MPV (fl.)	176.921	1.546	2	.462	178.218	2.309	2	.315
PLR	345.355	11.573	2	.003	353.552	2.939	2	.230
NLR	346.166	1.524	2	.467	352.166	5.110	2	.078
NMR	344.780	3.544	2	.170	349.394	2.514	2	.285
LMR	344.780	6.767	2	.034	350.780	2.762	2	.251

The null hypothesis is that all parameters of that effect are 0.  
 OA: Osteoarthritis, BMI: Body Mass Index, CRP: C-Reactive Protein, PLR: Platelet-lymphocyte ratio, NLR: Neutrophil-Lymphocyte ratio, NMR: Neutrophil-Monocyte Ratio, LMR: Lymphocyte-monocyte ratio, RDW: Red Blood Cell Width, MPV: Mean Platelet Volume

Multivariate logistic regression analysis was completed with the variables age, BMI, CRP, PLR, and LMR for disease severity. The null hypothesis was based on group 1(nonspecific radiologic findings). The final model revealed that age, BMI, CRP, and PLR were statistically significant predictors. (p=0.00, p=0.001, p=0,012 and p=0.012 respectively). Parameter estimates revealed that Mild knee OA can be predicted by age, CRP, and PLR, but not BMI. Moderate-severe knee OA can be predicted by age and BMI only (Table IV).

**Table IV** Variables associated with disease severity by multivariate analysis

Disease severity (a)	Wald	P value	OR (%95CI)
Mild knee OA			
Age	4.940	.026	1.045 (1.005-1.087)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ).	.184	.668	1.023 (.923-1.133)
CRP (mg/L)	5.548	.019	1.141(1.022-1.273)
PLR	4.033	.045	.986 (.973-1.000)
LMR	.018	.894	1.019(.775-1.338)
Moderate- severe knee OA			
Age	13.746	.000	1.090(1.041-1.141)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ).	8.634	.003	1.175(1.055-1.308)
CRP (mg/L)	3.003	.083	1.105(.987-1.238)
PLR	.256	.613	1.004(.989-1.018)
LMR	.582	.446	.876(.622-1.232)

a The reference category is: Non-specific radiologic findings(KL1)  
 OR; Odds Ratio, CI; Confidence Interval, OA; Osteoarthritis, BMI; Body Mass Index, , CRP; C-Reactive Protein, PLR; Platelet-lymphocyte ratio, LMR; Lymphocyte-Monocyte Ratio

Multivariate logistic regression analysis was completed with the variables age and BMI for osteophyte size. The null hypothesis was based on the none-osteophyte group. The final model revealed that age (P=0.008) and BMI (p= 0.001) were statistically significant predictors. Parameter estimates revealed that small osteophytes can be predicted by neither age (p=0.343) nor BMI (p=0.607), while medium-large osteophytes can be predicted by both (p=0.03 and p<0.01 respectively) (Table V).

**Table V** Variables associated with osteophyte size by multivariate analysis

Osteophyte size (a)	Wald	P value	OR ( %95 CI)
Small			
Age	.900	.343	1.017 (.982-1.054)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ).	.264	.607	1.026 (.931-1.129)
Medium large			
Age	8.681	.003	1.058 (1.019-1.098)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ).	10.397	.001	1.158 (1.059-1.266)

a The reference category is: none-osteophyte  
 OR; Odds Ratio, CI; Confidence Interval, BMI; Body Mass Index

**DISCUSSION:**

In this paper, we showed that there was an association between inflammatory markers PLR and CRP, in the early stages of knee osteoarthritis but not the later stages. In the later stages, only age and BMI were predictive. The second finding was, although it was part of KL staging, we could not show any relationship between osteophyte formation and inflammatory markers neither early nor late stages. Age and BMI were predictive only for large osteophyte formations, not the small ones.

Beside complex inflammation markers, simple or easily accessible inflammation markers are also being investigated in the scientific area (7, 8). We designed our study with easy accessible inflammatory markers (CRP, PLR, NLR, NMR, LMR, MPV, and RDW) which are investigated in patients with OA. Researchers revealed that most of these markers also related to the radiologic severity (10-12, 21, 22). Our results were partially consistent with the previous findings that we are only able to show the relevance of CRP and PLR. Additionally, this relation was available only in the early stages. BMI and age were also contributing factors only in the later stages.

It is well known low-grade inflammation accompanies osteoarthritis either local or systemically (3). However, the role of low-grade inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis is still not clear. Where does the process start: cartilage or bone? In the early stages or during the whole process? How can one be associated with mechanical factors? There are too many questions required to answer. We can speculate with our results that systemic low-grade inflammation is important even in the onset of the disease. Previously,

significantly elevated CRP levels were found in early knee OA and a meta-analysis revealed that high CRP levels were not associated with radiologic disease severity (23-25). Additionally, PLR had a significant association with early disease activity in our study. Formerly, in patients with knee OA, increased PLR was determined, without any association with disease severity (12). Association between the disease severity and PLR has been shown in hip OA previously (26). As far as our knowledge, this paper is the first that showed significant association with PLR and early stages of knee OA. With CRP and PLR relations in the early stages, we might assume that disease onset more related to systemic low-grade inflammation.

Kellgren-Lawrence is a radiologic grading established for knee osteoarthritis (19). Joint space narrowing provides indirect information about the cartilage damage and is used in KL staging as a major feature (27). Another major feature is osteophytes. Marginal osteophytes are commonly present in knee OA (28). Although major features, joint space narrowing (JSN) and osteophyte formation (OF) are evaluated together in the staging, they are not necessarily synchronized always. Boegard et al showed a significant decrease in joint width in the medial compartment of the knee, in 2 years, even with the knees without osteophyte (13). In contrast to osteophyte formation, JSN has been associated with disease severity more and explains OA progression better in studies (13, 29-31). Oka et al did not identify a correlation between JSN and OF (32). Another study revealed that correlation becomes apparent only in the later stages (30). Probably there are different mechanisms to explain each one.

If they are not synchronized always what comes first in the process? Osteophytes or joint space narrowing? In the developing process of OA, the formation of osteophytes is likely an adaptive response to other structural changes and correlated with cartilage damage and malalignment (31, 33). The osteophyte area has been related to the cartilage degeneration markers (COMP) but not the JSN (15). Inflammation seems also affects the cartilage and a vicious cycle starts between inflammation and degeneration (34). The occurrence of osteophytes might not be related to the onset of the disease even if it is associated with the cartilage damage (30).

Trigger factors for the OF are still unknown. Mechanical factors like load, trauma, and malalignment are investigated factors (31, 35). The protection of the paralytic or immobile joints from the osteoarthritic changes emphasizes the importance of the mechanical stimulus (36). The rat model also confirms mechanical stimulation triggers the OF (37). Excessive load seems to have potential by causing cartilage loss and also affects the bone structure beneath the cartilage (38). On the other hand low-grade inflammation enhanced by the adipokines, turn to overweight a more complex source in the pathogenesis (39, 40). Van der Kraan et al reviewed that TGF B (Transforming Growth Factor Beta) and growth factors originated from the murine synovial macrophages are potential biochemical triggers of OF (2). As a summary, chronic mechanical impairment in combination with metabolic dysregulation seems a common trigger of subchondral bone

changes and osteophytosis (41).

Studies mostly support local inflammation and mechanical impairment in the development of osteophytes (42, 43). Human studies revealed that synovial fluid macrophage originated inflammation markers (MMP-3, VEGF, and TIMP-1), but not the plasma, is associated with OF and OA severity (43). Effusion-synovitis is a clinical reflection of local inflammation and its relation with osteophytes relation has controversy in the literature. Wang et al showed that effusion synovitis did not predict any structural changes including osteophytes (44). However, Yang et al reported that effusion-synovitis was associated not only with osteophytes, and joint space narrowing and Kellgren Lawrence grade (16). Due to the highly vascularized nature of synovial tissue, systemic inflammation will have an expected reflection on the synovia (41). There is less evidence about the influence of systemic inflammation on osteophytes. In a fat transgenic mice model, CRP was found responsible for the aggravation of OF independently (23). As the opposite view, the study by Van Spil et al, serum ESR levels were found negatively associated with OF (15). Among the CBC related inflammation parameters, Wu Z. et al referred specifically to RDW as a systemic inflammatory marker for osteophytes (17). In our study, besides RDW, we are far from supporting low-grade systemic inflammation with CRP or any of the parameters from the CBC, for osteophytes in particular. Local inflammation might be more responsible for OF rather than systemic (42).

A study by Demirağ et al showed that obesity had a stronger association with an OF rather than JSN (45). Leptin seems suspected as the key molecule in the progression of osteophytes (2) and current literature supports the local inflammatory-related role rather than mechanical load in the pathogenesis (40, 46). We found that BMI was predictive for both larger osteophytes and the later stages of the disease. We can assume that overweight can contribute to progression of existing osteophyte. Our results were consistent with the previous results.

In this paper, we explored the relationship between blood parameters and disease severity, osteophyte formation in OA patients. To our knowledge, this is the first study to show a significant association with PLR and early disease activity in knee OA. To investigate CBC related inflammatory parameters with knee OA we evaluate KL grade and OARSI grade together and found different relations for each. Nevertheless, our study has some limitations. Firstly this study was designed as retrospective. We did not include any joint biomechanics to assess mechanical factors properly. We could not evaluate any clinical scale. In order to generalize our results, it is necessary to work with larger patient groups.

**Conclusion:** Different mechanisms seem to be responsible for different stages of the disease. Discovering the exact pathogenesis provides us targeted treatment options. It is obvious that this field requires more studies.

**Funding Disclosure:** No funding received

**Conflict of Interest:** None

**Authors Contribution:** Concept and design: NMK, IT; data collection and processing: NMK, GK, IT; data analysis and interpretation: GK; literature research and article writing: NMK, critical review: IT, final approval of the version to be published: NMK, GK, IT

**Ethics:** Ethics committee approval was obtained from the Cukurova University non-invasive clinical research ethics committee with the number 96 on February 14, 2020.

## REFERENCES

- Wong SH, Chiu KY, Yan CH. Review Article: Osteophytes. *Journal of orthopaedic surgery*. 2016;24(3):403-10.
- van der Kraan PM, van den Berg WB. Osteophytes: relevance and biology. *Osteoarthritis and cartilage*. 2007;15(3):237-44.
- Scanzello CR. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2017;29(1):79-85.
- Scanzello CR, Loeser RF. Editorial: inflammatory activity in symptomatic knee osteoarthritis: not all inflammation is local. *Arthritis & rheumatology*. 2015;67(11):2797-800.
- Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):18.
- Wojdasiewicz P, Poniatowski LA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators of inflammation*. 2014;2014:561459.
- Mercan R, Bitik B, Tufan A, Bozbulut UB, Atas N, Ozturk MA, Haznedaroglu S, Goker B. The Association Between Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2016;30(5):597-601.
- Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kaminska J, Kemonia H, Dymicka-Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. *Mediators of inflammation*. 2019;2019:9213074.
- Erre GL, Paliogiannis P, Castagna F, Mangoni AA, Carru C, Passiu G, Zinellu A. Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *European journal of clinical investigation*. 2019;49(1):e13037.
- Gundogdu G, Gundogdu K. A novel biomarker in patients with knee osteoarthritis: adropin. *Clinical rheumatology*. 2018;37(8):2179-86.
- Tasoglu O, Boluk H, Sahin Onat S, Tasoglu I, Ozgirgin N. Is blood neutrophil-lymphocyte ratio an independent predictor of knee osteoarthritis severity? *Clinical rheumatology*. 2016;35(6):1579-83.
- Shi J, Zhao W, Ying H, Du J, Chen J, Chen S, Shen B. The relationship of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to monocyte ratio to radiographic grades of knee osteoarthritis. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2018;77(6):533-7.
- Boegard TL, Rudling O, Petersson IF, Jonsson K. Joint space width of the tibiofemoral and of the patellofemoral joint in chronic knee pain with or without radiographic osteoarthritis: a 2-year follow-up. *Osteoarthritis and cartilage*. 2003;11(5):370-6.
- Huang ZY, Stabler T, Pei FX, Kraus VB. Both systemic and local lipopolysaccharide (LPS) burden are associated with knee OA severity and inflammation. *Osteoarthritis and cartilage*. 2016;24(10):1769-75.
- Van Spil WE, Nair SC, Kinds MB, Emans PJ, Hilberdink WK, Welsing PM, Lafeber FP. Systemic biochemical markers of joint metabolism and inflammation in relation to radiographic parameters and pain of the knee: data from CHECK, a cohort of early-osteoarthritis subjects. *Osteoarthritis and cartilage*. 2015;23(1):48-56.
- Yang X, Ruan G, Xu J, Zheng S, Wang K, Ding C. Associations between suprapatellar pouch effusion-synovitis, serum cartilage oligomeric matrix protein, high sensitivity C-reactive protein, knee symptom, and joint structural changes in patients with knee osteoarthritis. *Clinical rheumatology*. 2020;39(5):1663-70.
- Wu Z, Li J, Li X, Xie D, Wang Y, Tan Y. [Association between red blood cell volume distribution width and osteophytes: A cross-sectional study]. *Zhong nan da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Central South University Medical sciences*. 2018;43(8):892-7.
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, Callahan L, Copenhaver C, Dodge C, Felson D, Gellar K, Harvey WF, Hawker G, Herzig E, Kwoh CK, Nelson AE, Samuels J, Scanzello C, White D, Wise B, Altman RD, DiRenzo D, Fontanarosa J, Giradi G, Ishimori M, Misra D, Shah AA, Shmagel AK, Thoma LM, Turgunbaev M, Turner AS, Reston J. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis & rheumatology*. 2020;72(2):220-33.
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1957;16(4):494-502.
- Altman RD, Gold GE. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. *Osteoarthritis and cartilage*. 2007;15 Suppl A:A1-56.
- Mao Y, Xu W, Xie Z, Dong Q. Association of Irisin and CRP Levels with the Radiographic Severity of Knee Osteoarthritis. *Genetic testing and molecular biomarkers*. 2016;20(2):86-9.
- Babaei M, Javadian Y, Narimani H, Ranaei M, Heidari B, Basereh H, Gholinia H, Firouzjahi A. Correlation between systemic markers of inflammation and local synovitis in knee osteoarthritis. *Caspian journal of internal medicine*. 2019;10(4):383-7.
- Kozijn AE, Tartjiono MT, Ravipati S, van der Ham F, Barrett DA, Mastbergen SC, Korthagen NM, Lafeber F, Zuurmond AM, Bobeldijk I, Weinans H, Stoop R.



- Human C-reactive protein aggravates osteoarthritis development in mice on a high-fat diet. *Osteoarthritis and cartilage*. 2019;27(1):118-28.
24. Jin X, Beguerie JR, Zhang W, Blizzard L, Otahal P, Jones G, Ding C. Circulating C reactive protein in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(4):703-10.
  25. Spector TD, Hart DJ, Nandra D, Doyle DV, Mackillop N, Gallimore JR, Pepys MB. Low-level increases in serum C-reactive protein are present in early osteoarthritis of the knee and predict progressive disease. *Arthritis and rheumatism*. 1997;40(4):723-7.
  26. Tasoglu O, Sahin A, Karatas G, Koyuncu E, Tasoglu I, Tecimel O, Ozgirgin N. Blood mean platelet volume and platelet lymphocyte ratio as new predictors of hip osteoarthritis severity. *Medicine*. 2017;96(6):e6073.
  27. Eckstein F, Wirth W, Hunter DJ, Guermazi A, Kwoh CK, Nelson DR, Benichou O, Investigators OAI. Magnitude and regional distribution of cartilage loss associated with grades of joint space narrowing in radiographic osteoarthritis--data from the Osteoarthritis Initiative (OAI). *Osteoarthritis and cartilage*. 2010;18(6):760-8.
  28. Kizaki K, Uchida S, Yamashita F, Tsukamoto M, Azuma K. Microstructure of osteophytes in medial knee osteoarthritis. *Clinical rheumatology*. 2018;37(10):2893-6.
  29. Hellio Le Graverand MP, Mazzuca S, Duryea J, Brett A. Radiographic grading and measurement of joint space width in osteoarthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2009;35(3):485-502.
  30. Komatsu D, Hasegawa Y, Kojima T, Seki T, Higuchi Y, Ishiguro N. Absence of a relationship between joint space narrowing and osteophyte formation in early knee osteoarthritis among Japanese community-dwelling elderly individuals: A cross-sectional study. *Modern rheumatology*. 2017;27(4):675-82.
  31. Felson DT, Gale DR, Elon Gale M, Niu J, Hunter DJ, Goggins J, Lavalley MP. Osteophytes and progression of knee osteoarthritis. *Rheumatology*. 2005;44(1):100-4.
  32. Oka H, Muraki S, Akune T, Mabuchi A, Suzuki T, Yoshida H, Yamamoto S, Nakamura K, Yoshimura N, Kawaguchi H. Fully automatic quantification of knee osteoarthritis severity on plain radiographs. *Osteoarthritis and cartilage*. 2008;16(11):1300-6.
  33. van denBerg WB. Osteophyte formation in osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 1999;7(3):333.
  34. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, Raghu H, Mao R, Lindstrom TM, Sokolove J. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nature reviews Rheumatology*. 2016;12(10):580-92.
  35. Sward P, Friden T, Boegard T, Kostogiannis I, Neuman P, Roos H. Association between varus alignment and post-traumatic osteoarthritis after anterior cruciate ligament injury. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2013;21(9):2040-7.
  36. Segal R, Avrahami E, Lebdinski E, Habut B, Leibovitz A, Gil I, Yaron M, Caspi D. The impact of hemiparalysis on the expression of osteoarthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1998;41(12):2249-56.
  37. Venne G, Tse MY, Pang SC, Ellis RE. Mechanically-induced osteophyte in the rat knee. *Osteoarthritis and cartilage*. 2020.
  38. Heinegard D, Saxne T. The role of the cartilage matrix in osteoarthritis. *Nature reviews Rheumatology*. 2011;7(1):50-6.
  39. Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2015;23(1):22-30.
  40. Azamar-Llamas D, Hernandez-Molina G, Ramos-Avalos B, Furuzawa-Carballeda J. Adipokine Contribution to the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediators of inflammation*. 2017;2017:5468023.
  41. Hugel T, Geurts J. What drives osteoarthritis?-synovial versus subchondral bone pathology. *Rheumatology*. 2017;56(9):1461-71.
  42. Zhang W, Likhodii S, Aref-Eshghi E, Zhang Y, Harper PE, Randell E, Green R, Martin G, Furey A, Sun G, Rahman P, Zhai G. Relationship between blood plasma and synovial fluid metabolite concentrations in patients with osteoarthritis. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(5):859-65.
  43. Haraden CA, Huebner JL, Hsueh MF, Li YJ, Kraus VB. Synovial fluid biomarkers associated with osteoarthritis severity reflect macrophage and neutrophil related inflammation. *Arthritis research & therapy*. 2019;21(1):146.
  44. Wang X, Jin X, Blizzard L, Antony B, Han W, Zhu Z, Cicuttini F, Wluka AE, Winzenberg T, Jones G, Ding C. Associations Between Knee Effusion-synovitis and Joint Structural Changes in Patients with Knee Osteoarthritis. *The Journal of rheumatology*. 2017;44(11):1644-51.
  45. Demirag MD, Ozkan S, Haznedaroglu S, Aras Kilinc E, Baran Aksakal FN, Aycan S, Goker B. Associations between obesity and the radiographic phenotype in knee osteoarthritis. *Turkish journal of medical sciences*. 2017;47(2):424-9.
  46. Richter M, Trzeciak T, Owecki M, Pucher A, Kaczmarczyk J. The role of adipocytokines in the pathogenesis of knee joint osteoarthritis. *International orthopaedics*. 2015;39(6):1211-7.

# The Relationship of Myogenic Temporomandibular Disorders with Depression and Health-Related Quality of Life In Non-Dialysis Chronic Kidney Disease

## Diyalize Girmeyen Kronik Böbrek Hastalarında Miyojenik Temporomandibular Hastalıkların Depresyon ve Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi ile İlişkisi

Fatih YILMAZ<sup>1</sup>, Sevcihan GUNEN YILMAZ<sup>2</sup>, Hasan SOZEL<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Antalya Atatürk State Hospital, Department of Nephrology, Antalya, Turkey

<sup>2</sup>Akdeniz University Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Radiology, Antalya, Turkey

<sup>3</sup>Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Antalya, Turkey

Yazışma Adresi  
Correspondence Address

**Hasan SOZEL**

Akdeniz University Faculty of  
Medicine, Department of Internal  
Medicine, Antalya, Turkey

dr07hasan@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : Kas 27, 2020  
Kabul tarihi / Accepted : Ara 29, 2020  
Elektronik yayın tarihi : Eyl 01, 2021  
Online published

Bu makalede yapılacak atf:

Cite this article as:

Yilmaz F, Gunen Yilmaz S,  
Sozel H.

The Relationship Of Myogenic  
Temporomandibular Disorders  
With Depression And Health-Related  
Quality Of Life In  
Non-Dialysis Chronic  
Kidney Disease

Akd Med J / 2021; 7(3):407-414

Fatih YILMAZ

ORCID ID: 0000-0003-4599-3299

Sevcihan GUNEN YILMAZ

ORCID ID: 0000-0002-4566-2927

Hasan SOZEL

ORCID ID: 0000-0002-9439-1588

### Abstract Objective

In this study it was aimed to investigate the relationship between myogenic temporomandibular disorders (mTMD) and depression and quality of life in non-dialysis chronic kidney disease (NDCKD).

### Methods

This study included 214 with NDCKD patients. The diagnosis of mTMD was based on the Fonseca Anamnestic Index (FAI). Depression was assessed using the Beck Depression Inventory (BDI). Health-related quality of life (HRQOL) was determined using the Short Form-36 (SF-36).

### Results

40.6% of 214 patients were diagnosed with mTMD. mTMD prevalence in stage-3, -4, and -5 NDCKD patients were 33.6%, 46.8%, and 57.1% respectively. 32.2% of the patients were diagnosed with depression. The prevalence of depression in NDCKD stage-3, -4 and 5 was 27.8%, 32.8% and 50%, respectively. Depression was detected in 42.5% of the patients presenting with mTMD and 25.1% with no TMD ( $p=0.004$ ). mTMD severity was positively associated with the BDI score and C-reactive protein, and negatively with albumin, the Physical Component Summary Score, and Mental Component Summary scores of SF-36. SF-36 score showed a statistically significant negative correlation with FAI and BDI scores ( $p < 0.05$ ).

### Conclusion

Myogenic TMD is very common among patients with NDCKD patients and is related to depression and HRQOL.

**Keywords:** Chronic kidney disease, Temporomandibular disorders, Depression, Quality of life

### ÖZ

#### Amaç

Bu çalışmada, diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarında (NDCKD) miyojenik temporomandibular hastalıklar (mTMH) ile depresyon ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

#### Metotlar

Bu çalışma, 214 diyalize girmeyen kronik böbrek hastasını içermektedir. Miyojenik temporo-

DOI: 10.53394/akd.980743

mandibular hastalık (mTMH) tanısı Fonseca Anamnesic Index'e (FAI) göre konuldu. Depresyon, Beck Depresyon Envanteri (BDI) kullanılarak değerlendirildi. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQOL) kısa form-36 (SF-36) kullanılarak belirlendi.

### Bulgular

İkiyüz ondört hastanın % 40,6'sına miyojenik TMH tanısı konuldu. Evre 3,4 ve 5 NDCKD hastalarında mTMH prevalansı sırasıyla % 33,6, % 46,8 ve % 57,1 idi. Hastaların % 32,2'si depresyon tanısı aldı. NDCKD evre 3,4 ve 5'te depresyon prevalansı sırasıyla % 27,8, % 32,8 ve % 50 idi. Depresyon mTMH olan hastaların % 42,5'inde ve TMH 'si olmayanların % 25,1'inde saptandı ( $p=0.004$ ). mTMH şiddeti, BDI skoru ve C-reaktif protein ile pozitif olarak ve SF-36'nın albümin, Fiziksel Bileşen Özet Skoru ve Mental Bileşen Özet skorları ile negatif olarak ilişkiliydi. SF-36 skoru, FAI ve BDI skorları ile istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon gösterdi ( $p < 0.05$ ).

### Sonuç

Miyojenik TMH, diyalize girmeyen kronik böbrek hastaları arasında çok yaygındır ve depresyon ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ile ilişkilidir.

**Anahtar sözcükler:** Kronik böbrek hastalığı, Temporomandibular hastalıklar, Depresyon, Yaşam kalitesi

## INTRODUCTION

Temporomandibular disorders (TMDs), affecting joints, muscles, and related structures (1), is a common public health problem that is often accompanied by pain in the jaw movement, limitation of mouth opening, clicking, and crepitation (2,3). The etiology of TMD is multifactorial and psychological factors can also contribute to the etiological causes (4). Several studies have described a high prevalence of psychosocial disorders in patients with TMD (5). TMD may affect health-related quality of life (HRQOL). In previous studies, it was shown that HRQOL was poorer in patients with TMD (6). This study hypothesizes that a similar relationship exists in patient with chronic kidney disease (CKD).

Depression is the most widespread psychiatric illness in CKD cases and it has a multifactorial etiology (anemia, bone-mineral disorders, multiple drug use, erectile dysfunction, restless leg syndrome, anxiety of initiation of dialysis, etc.) (7-9). The prevalence of depression in CKD patients is reported to be between 20-30% and effective treatment for depression in people with CKD may reduce mortality (9). Although the relationship between TMD and depression is well known, there is only limited data on TMD among CKD patients. A few studies have been reported in the literature in which an oral health evaluation was performed in CKD patients (10,11). However, there is no data on the relationship between myogenic TMD (mTMD), depression, and HRQOL in non-dialysis CKD (NDCKD) patients.

The diagnosis of TMD is often made clinically and radiologically without the need for laboratory parameters. In TMD

subtypes, the levels of inflammatory cytokines (interleukin (IL) -1, IL-6, IL-8, tumor necrosis factor (TNF) -alpha) and their receptors, prostaglandin and leukotrienes are increased in the synovial fluid, and these in turn have been shown to cause pain, erosion and degeneration of joint-bone surfaces in temporomandibular joint (TMJ) (12-14). It has been shown that inflammatory cytokines such as IL-6, TNF- $\alpha$ , C-reactive protein (CRP) and acute phase reactants are higher in patients with CKD than in patients with normal renal function, and these biomarkers are associated with sarcopenia (15).

This study aimed to determine the relationship between mTMD with biochemical parameters, depression, and HRQOL in NDCKD patients.

## MATERIAL and METHOD

### Study population

The subjects for this cross-sectional and descriptive study were CKD patients admitted to the nephrology polyclinic. The study population selected from patients with stage 3–5 non-dialysis CKD (NDCKD). The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation (16). Accordingly, stage 3, 4 and 5 CKD was defined as an eGFR of 60 to 30, 29.9 to 15 and <15 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, respectively. The approval of the local ethics committee was received (Akdeniz University, Faculty of Medicine, Clinical research ethics committee) (70904504/90-27.02.2019). Informed consent was obtained from all patients. The research complied with the Helsinki Declaration.

### Sociodemographic variables

The sociodemographic and clinical characteristics, including age, smoking status, alcohol abuse, marital status, educational level, and economic status were recorded. Diabetes, hypertension, hyperlipidemia, coronary artery disease, previous renal transplantation, etiology of CKD, and medication use were also recorded (Table I-II).

The exclusion criteria were as follows being aged < 18 or > 80 years, choosing not to participate, in the study, having a psychiatric or mental illness, using sedatives, hypnotics or steroids, having been diagnosed with head and neck cancer, or having a cardiac or cerebrovascular disease, hypothyroidism, or hyperthyroidism, chronic liver disease, and head and neck trauma. Body mass index (BMI) was calculated (kg / m<sup>2</sup>) by dividing body weight (kg) by the square of the height (meters x meters, m<sup>2</sup>).

To investigate the prevalence of TMD, the Fonseca anamnesic index (FAI) (1994) was used (17). The HRQOL assessment was performed using the Short-Form 36 (SF-36) questionnaire. The diagnosed and severity of depression was determined by administering the Beck Depression Inventory (BDI).

**Table I.** Baseline demographic and clinical characteristics of patients present and absent temporomandibular disorders

Parameters	mTMD present	TMD absent	p value
Age [years]	54.7 ± 15.1	46.8 ± 12.3	0.01
Gender [M/F] [n]	26/61	69/58	0.02
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	25.2±4.5	24.8±4.1	0.18
Smoker/non smoker [n]	28/59	39/88	0.22
Diabetes mellitus [present/absent] [n]	22/65	34/93	0.34
Hypertension [present/absent] [n]	34/53	46/81	0.06
Hyperlipidemia [present/absent] [n]	19/68	29/98	0.11
CAD [present/absent] [n]	8/79	15/112	0.29
Marital status [married/unmarried] [n]	66/21	88/39	0.08
Living [alone/partner] [n]	8/79	11/116	0.37
Place of residence [rural/urban] [n]	31/56	39/88	0.05
Education [illiterate or primary school] [n,%]	28, 32.1%	29, 22.8%	0.02
Working status [yes/no] [n]	28/59	54/73	0.04

Abbreviations: SD, Standard deviation; BMI, Body mass index; CAD, Coronary artery disease; TMD, Temporomandibular disorders; M, Male; F, Female;

### Fonseca Anamnestic Index (FAI)

FAI is a simple, easy-to-use, and low-cost diagnostic tool (17). The FAI score is used to diagnose TMD and evaluates the severity of the disorder (10,18). It has high sensitivity and specificity for mTMD (6). FAI is a functional assessment scale, which contains 10 objective questions which there are three possible answers: “no (0 point)”, “sometimes (5 points)”, and “yes (10 points)”. The total score gives the FAI classification. FAI is evaluated as follows: 70-100 points, severe TMD; 45-65 points, moderate TMD; 20-40 points, mild TMD; and 0-15 points, TMD-free (17,18). TMD is diagnosed on FAI scores of  $\geq 20$ . the patients were divided into two groups according to their FAI scores (mTMD and non TMD).

### Beck Depression Inventory (BDI)

BDI-II is a test used to evaluate depression severity consisting of 21 multiple choice questions that have been validated (19,20). In these questions, 0 points represent the absence of a problem while 3 points represent the extreme severity of a problem. Depression is defined based on a BDI score of  $>18$ . The patients were classified as having normal (BDI, 0-9), mild (BDI, 10-18), moderate (BDI, 19-29), and severe (BDI, 30-63) depression. Higher BDI scores indicate more severe depression. BDI is a valid index of depression, and correlate well with the diagnostic criteria for depression (21). In many studies, the BDI score has been used in CKD patients to evaluate depressive behaviors (22).

### Quality of life assessment (QOL)

The Medical Outcomes Study 36-Item Short Form (SF-36) survey is a generally used generic quality of life tool consisting of eight health domains (physical functioning, general health, social functioning, emotional role, physical role, vitality, pain, mental health) and the summary scores of two

components (mental and physical) (23,24). The four subscales of physical function, role of physical limitation due to physical problems, body pain, and general health are included in the physical component summary (PCS) (25). The four subscales of vitality, social function, role of emotional limitation due to emotional problems, and mental health are represented by the mental component summary (MCS) (25). A higher SF-36 scale score indicates better HRQOL. SF-36 is a well-standardized questionnaire for evaluating HRQOL and has been verified for use in patients with CKD (26). This study used the SF-36 version that was adapted to the Turkish population (23).

### Laboratory assessment

Venous blood samples were collected from all the patients after 12 h of fasting. All laboratory tests were performed by the hospital’s central laboratory, with an auto-analyzer used to determine biochemical data. Parameters were fasting blood glucose, urea, creatinine, albumin, sodium, potassium, calcium, phosphorus, hemoglobin, and parathyroid hormone. Hemogram was obtained using the automated blood counting device. The intact parathyroid hormone value was measured by the electrochemiluminescence immunoassay (Roche PTH (Intact PTH)). The albumin level was measured by the bromocresol green method and the serum CRP level by rate nephelometry (normal range:0-0.5 mg/dL).

### Statistical analyses

Statistical analysis was performed using SPSS software ver. 17.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). The normality of the data was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. The data was shown as mean±standard deviation or median (IQR) values where appropriate. Statistical analysis was performed by Student’s t-test for parametric variables, the Mann–Whitney U test for nonparametric variables. The  $\chi^2$ -test was performed for qualitative variables in the comparisons between the two groups. The parameters affecting FAI and BDI scores were investigated using Spearman/Pearson correlation where appropriate. A p-value of  $<0.05$  was considered to be significant in the all statistical tests.

### RESULTS

The study population consisted of 214 stage 3-5 NDCKD patients with a mean age of 43.6 (range, 24–66) years. The disease stage distribution of the 214 CKD patients was as follows: stage-3 in 57% (n=122), stage-4 in 29.9% (n=64), and stage-5 in 13.1% (n=28). The etiology of CKD was diabetes in 30.8% (n=66), hypertension in 17.7% (n=38), nephrolithiasis in 7.9% (n=17), polycystic kidney disease in 6% (n=13), glomerulonephritis in 6.5% (n=14), vesicoureteral reflux in 3.2% (n=7), familial mediterranean fever in 4.2% (n=9), secondary amyloidosis in 2.3% (n=5), interstitial nephritis in 1.8% (n=4), Alport syndrome in 0.9% (2 patients), and unclear in 18.2% (n=39).

The demographic, clinical characteristics, and laboratory measurements are presented in detail in Tables I and II. For the sociodemographic factors, significant differences were

observed between the mTMD and non TMD groups in terms of age (p=0.01), gender (p=0.02), working status (p=0.04), and education (p=0.02).

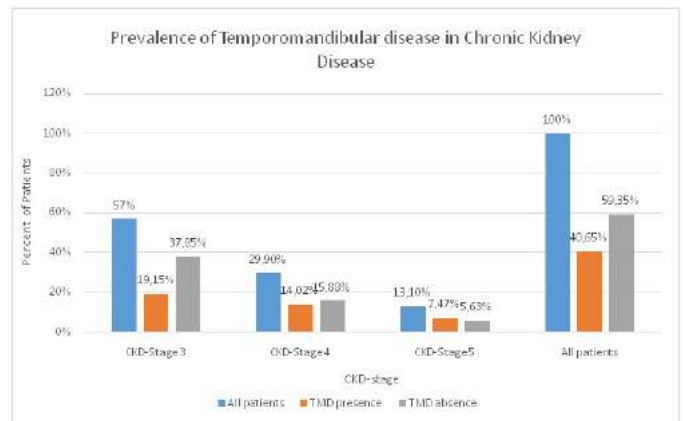
However no statistically significant difference was found between the mTMD and non TMD groups in terms of FBG, urea, creatinine, e-GFR, alkaline phosphatase, calcium and phosphorus measurements (p>0.05) (Table II). In patients with TMD the iPTH (p=0.03), CRP (p=0.01) and ferritin (p=0.02) levels were significantly higher, and the albumin (p=0.02) and hemoglobin levels (p=0.04) were significantly lower (Table II). The FAI scores of all CKD groups are presented in Table II.

**Table I.** Comparison of clinical and laboratory parameters of groups

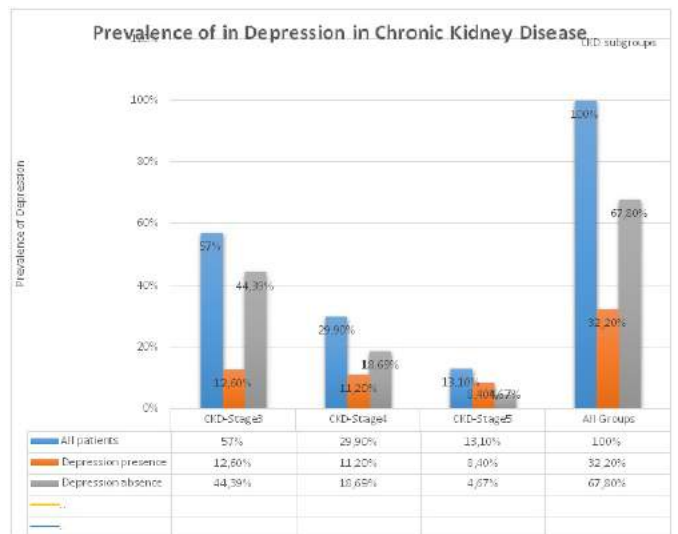
Parameters	TMD present	TMD absent	p value
Glucose [mg/dL]	98.3 ± 26.1	95.8 ± 23.6	0.36
BUN [mg/dL]	41.2 ± 13.6	43.7 ± 12.2	0.26
Creatinine [mg/dL]	3.2 ± 1.3	3.3 ± 1.1	0.12
GFR [ml/min/1.73m <sup>2</sup> ]	29.6 ± 11.3	28.7 ± 12.4	0.09
CRP [mg/L] [median] [25-75%]	2.6 [1.6-9.3]	1.8 [0.6-4.3]	<b>0.01</b>
Albumin [g/dL]	3.5 ± 1.2	3.8 ± 1.3	<b>0.02</b>
Calcium [mg/dL]	8.4 ± 2.6	8.8 ± 2.5	0.14
Phosphorus [mg/dL]	4.4 ± 2.3	4.8 ± 2.1	0.19
Intact PTH [ng/L] [%25-75]	213 [147.2-384.4]	137.4 [57.0-213.4]	<b>0.03</b>
ALP [U/L] [median] [25-75%]	94.4 [633.2-145.8]	106.2 [83.2-185.8]	0.11
Hemoglobin [g/dL]	11.1 ± 3.7	11.7 ± 3.4	<b>0.04</b>
Ferritin [mg/L] [median] [25-75%]	191.7 [126.7-384.2]	101.8 [96.4-289.2]	<b>0.02</b>
Spot PCR [mg/mg]	1.44 ± 0.25	1.58 ± 0.33	0.18
<b>FAI scores</b>			
CKD stage-3	25.5±5	10.5±2.0	<b>0.03</b>
CKD stage -4	32.5±10.5	12.5±4.5	<b>0.03</b>
CKD stage-5	47.5±12.5	15.5±6.0	<b>0.02</b>
All patients	32.5±6.5	12.0±4.5	<b>0.01</b>
<b>Treatment</b>			
Insulin [n.%]	14, 16.1%	22, 17.3%	0.36
OAD [n.%]	17, 19.5%	28, 22.0%	0.28
ESA [n.%]	24, 27.5%	32, 25.1%	0.24
<b>Anti-hypertensive [n.%]</b>			
-ACEI	21, 24.1%	38, 29.9%	0.08
-ARB	14, 16.1%	19, 14.9%	0.06
-CCB	17, 19.5%	28, 22.0%	0.10
-βB	11, 12.6%	21, 16.5%	0.13
-αB	9, 10.3%	15, 11.8%	0.22
Vitamin D analogue [n.%]	26, 29.8%	35, 27.5%	0.19
CBPB [n.%]	25, 28.7%	37, 29.1%	0.28
Statins [n.%]	22, 25.2%	31, 24.4%	0.26
ASA [n.%]	15, 17.2%	23, 18.1%	0.13

Abbreviations: ALP, Alkaline phosphatase; PCR, Protein creatinine ratio; PTH, Parathyroid hormone; GFR, Glomerular filtration rate; CRP, C-reactive protein; ESA, Erythropoiesis stimulating agent; CBPB, Calcium-based phosphate binders; CCB, Calcium channel blocker; αB, Alpha-blocker; ARB, Angiotensin II receptor blocker; βB, Beta-blocker; ACEI, Angiotensin-converting enzyme inhibitors; ASA, Acetylsalicylic acid; OAD, Oral antidiabetic; TMD, Temporomandibular disorders; CKD, Chronic kidney disease; FAI, Fonseca anamnestic index

Of the 214 patients, 40.6% (n=87) were diagnosed with mTMD. The severity of mTMD was mild in 21.9% (n=47), moderate in 12.6% (n=27) and severe in 6.1% (n=13). Of the 87 patients TMD present, 47.1% were stage-3 (n=41), 34.4% were stage-4 (n=30) and 18.5% were stage-5 NDCKD (n=16). mTMD prevalence in stage-3, -4, and -5 NDCKD patients were 33.6%, 46.8%, and 57.1% respectively. The frequency of mTMD was higher in stage-4 and 5 NDCKD cases than in stage-3 (p<0.05), but there was no significant difference between stage-4 and 5 (p=0.17). The prevalence of mTMD for NDCKD stage 3-4 and 5 and all patients is shown in Fig.1.



The percentage of patients with depression (BDI scores >18, moderate and severe) was 32.2% (n=69). 49.3% (n=34) of these patients had stage-3, 30.4% (n=21) had stage-4, and 20.3% (n=14) had stage-5 NDCKD. The prevalence of depression in NDCKD stage-3, -4 and 5 was 27.8%, 32.8% and 50%, respectively. The difference was not significant in terms of the frequency of depression in stage 3-4 NDCKD, but the frequency of depression in stage 5 was higher than stage 3-4 NDCKD (p<0.05). Depression was detected in 42.5% (n=37) of the patients with mTMD and 25.1% (n=32) of those non TMD (p=0.004). The prevalence of depression according to CKD stages are shown in Fig.2.



The comparisons of the mTMD and non TMD groups in terms of the BDI and SF-36 scores is shown in Table III. The differences between the mean values of the groups BDI score ( $p=0.01$ ), PCSS ( $p=0.01$ ) and MCSS ( $p=0.02$ ) were statistically significant.

**Table III** Results of Beck Depression Inventory Scores and SF-36 among patients present and absent temporomandibular disorders

Parameters	mTMD present	TMD absent	p value
BDIS	37.2±10.5	24.9±9.7	<b>0.01</b>
PF	64.9±11.7	66.4±16.2	0.31
RPL [median] [25-75%]	58[0-68.5]	60 [25-90]	0.14
Bodily Pain	42.2±13.4	48.9±11.7	<b>0.03</b>
Vitality	45.8±10.4	46.2±13.7	0.22
GHP	61.6±14.3	66.2±12.4	<b>0.01</b>
SF [median] [25-75%]	54.5[37.5-65.0]	57.5 [45-67.5]	<b>0.04</b>
Mental Health	62.7±12.4	63.9±13.9	<b>0.02</b>
Role Emotional [median] [25-75%]	42.4[0-62.6]	64.5 [0-100]	0.16
PCSS	37.2±12.6	46.9±11.8	<b>0.01</b>
MCSS	52.4±12.7	59.7±31.9	<b>0.02</b>

**Abbreviations:** PCSS, Physical Component Summary Score; MCSS, Mental Component Summary Score; RPL, Role-Physical Limitation; PF, Physical Functioning; GHP, General Health Perception; SF, Social Functioning, mTMD, myogenic Temporomandibular disorders, SF-36, Short Form-36, BDIS, Beck Depression Inventory Score

The correlation analysis of clinical and biochemical parameters with FAI and BDI scores is shown in Table IV. SF-36 score showed a statistically significant negative correlation with FAI and BDI scores ( $p<0.05$ ). In addition, the BDI score was positively correlated with the FAI score ( $p=0.01$ ).

**Table IV** Correlations of various parameters of FAI scores and BDI scores

Parameters	FAI Scores		BDI scores	
	r	p	r	p
Age	0.245	<b>0.01</b>	0.285	<b>0.01</b>
Gender (Female)	0.329	<b>0.01</b>	0.326	<b>0.01</b>
BUN	0.318	<b>0.03</b>		
Creatinine	0.247	<b>0.03</b>	0.147	<b>0.02</b>
eGFR	-0.347	<b>0.01</b>	-0.325	<b>0.02</b>
CRP	0.414	<b>0.02</b>	0.257	<b>0.02</b>
Albumin	-0.182	<b>0.01</b>	-0.399	<b>0.01</b>
iPTH	0.241	<b>0.02</b>		
Hemoglobin	-0.265	0.13	-0.342	<b>0.04</b>
BDI scores	0.293	<b>0.01</b>		
SF-36	-0.317	<b>0.04</b>	-0.382	<b>0.03</b>

**Abbreviations:** CRP, C-reactive protein; iPTH, intact parathyroid hormone; BDI, Beck Depression Inventory, FAI, Fonseca anamnestic index, BUN, blood urea nitrogen; eGFR, estimated glomerular filtration rate;

## DISCUSSION

In this study, in patients NDCKD, the specific relationship between mTMD with depression and HRQOL was evaluated. The results showed a positive relationship between depression and mTMD in this patient group. It was also demonstrated that the SF-36 scores were lower in NDCKD patients with mTMD compared to those without TMD. In patients with mTMD, HRQOL was lower, and the BDI scores were higher in the advanced CKD stage. The BDI score showed a positive

correlation with serum CRP, but a negative correlation with the albumin value and eGFR, while mTMD, BDI score, and CRP were independently and positively correlated, albumin and HRQOL were independently and negatively correlated. This is the first study to evaluate the prevalence of mTMD in NDCKD patients. FAI is suitable for making a mTMD diagnosis and determining its severity (27). Its advantages are that it does not require expertise, it is economical and it is an easy-to-apply questionnaire form that can be answered by any individual who can perceive the questions. However, it cannot replace the DC-TMD algorithm used in TMD diagnosis and classification and made by an experienced specialist. In current study, FAI was used to determine the severity of mTMD. Mild and moderate mTMD was observed more frequently in NDCKD patients, according to FAI. Depression plays a direct causal role in poor HRQOL. CKD is associated with high prevalence of depression, which increases inversely with eGFR (27). TMD and depression are closely related. Several studies have shown that a high prevalence of depression in TMD patients (21.4%-60.1%) and depression is considered an important risk factor for TMD (4,5). Similarly, patients with depression, present with high prevalence of TMD. Treatment of TMD can reduce depressive behavior and improve QoL. The findings of this study are similar to those of studies conducted in the general population indicating an increased frequency of depression among patients with TMD (4-6).

In this study, the MCSS and PCSS were lower in patients with mTMD. TMD is not potentially life-threatening disorder, but have chronic features that can have an impact on HRQOL. Similarly, CKD can place numerous limitations on a patient's daily life. Depression and low QoL may be seen in CKD patients due to various clinical conditions, such as uremic encephalopathy, pruritus, cerebrovascular diseases, bone-mineral disorders, malnutrition, anemia, hypertension/hypotension, diabetes and extremity loss, as well as socioeconomic and psychological reasons. Furthermore, an increase in medications use and essential life changes, such as salt and dietary restrictions may lead to an increased frequency of depression and low QoL.

In this study, when the education status, one of the main factors affecting the QoL and depression of the individual, was examined, high TMD rates were observed in uneducated or primary school graduates and unemployed patients. Al-Jabi SW et al.'s study on hemodialysis patients also found that low education level and unemployment increased the frequency of depression (28).

In this study, it was observed that the frequency of mTMD increased with advanced age in adult NDCKD patients. In the literature, there are studies with different results evaluating age and the frequency of TMD. In the study of Nilsson IM et al., the frequency of TMD in adolescents was higher than in adults (29). In the study of Cui C. et al. age was shown to be a risk factor for TMD (30). Advanced age has been considered as a risk factor for depression in the study of Al-Jabi SW et al. with hemodialysis patients (28). This suggests that advanced age may be a risk factor for mTMD.

The majority of CKD patients suffer from a varying range of widespread musculoskeletal discomforts. In particular, chronic body pain reduces the QoL and induces the onset of depressive behaviors in patients with CKD (31). TMJ pain may be a component of chronic body pain and may trigger depression. Additionally, in TMD, bruxism, clicking and decreased mouth opening, headache, ear and jaw pain and eating disorders may negatively affect the QoL.

In the current study, PTH levels were significantly higher in patients present mTMD than those absent TMD. This may be related to the presence and severity of secondary hyperparathyroidism. Increased serum phosphorus and FGF-23 levels combined with decreased eGFR from the early stages of CKD stimulate PTH secretion. 25-hydroxyvitamin D deficiency, which is frequently encountered in CKD patients, may also cause TMD. In a study by Shen et al., it showed that osteoarthritis caused by 1.25-dihydroxyvitamin D deficiency is the cause of TMD by increasing inflammatory cytokine production (32). It was observed that radiological changes in TMJ and teeth loss were correlated with 25(OH)D levels in patients whose bone mineral density was measured (33). 25(OH)D level was not evaluated in the current study. However, as in the general population, 25(OH)D deficiency in the CKD population has very high prevalence. Low 25(OH)D levels may explain the destruction of the TMJ (33). In the current study, there was no significant difference between the mTMD and non TMD groups in terms of the use of Ca-containing phosphorus binders and calcitriol. This situation suggests that mTMD which develops in the course of CKD is not only related to vitamin D deficiency.

In many NDCKD patients, reduced appetite and increased inflammation become more apparent with decreasing eGFR. TMD patients frequently experience impaired food intake ability (34). TMD are often associated with eating disorders and anorexia (35), which can exacerbate hypoalbuminemia. This study showed a negative association between serum albumin levels and mTMD severity. In addition, it was observed that the serum albumin levels and depression severity were negatively correlated and SF-36 was positively correlated with serum albumin levels. Previous studies have revealed a correlation between albumin levels and depression. The CRP and ferritin levels were also significantly higher in the mTMD group compared to the non TMD group. In some rheumatologic diseases (systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and juvenile arthritis), TMJ arthritis may be seen but not expected to affect the joints as a primary allergic disease (36), polycystic ovary syndrome (3), obesity (37) in cases such as low-grade chronic inflammation may be caused TMD. It has been shown that the levels of inflammatory cytokines (interleukin-1, interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha) increase in the synovial fluid of TMD patients (12).

In this current study, 70.1% of the patients with mTMD were female, and gender had a significant association with mTMD, as also shown previously ( $p=0.02$ ). Similarly in most of the previous population studies, TMD was significantly more common in the female gender (1,37).

This study has certain limitations. Firstly, due to its cross-sectional design, the findings do not prove a cause-effect relationship. However, imprecise interpretation and diagnosis in cross-sectional studies are known to be fairly evenly distributed; therefore, the results are still significant (38). Secondly, this study was performed in a single nephrology clinic. Therefore, the results do not represent all CKD patients. Thirdly, patients with depression using antidepressants were excluded in this study. The purpose of this exclusion is the idea that the possible effects of treated depression on mTMD may be diminished. Fourthly, the presence and/or severity of depression and mTMD was categorized using the BDI and FAI scores, respectively. These scoring systems provide subjective and semi-quantitative measurements. There may have been misclassifications due to a lack of clinical evaluation. However, laboratory tests and radiological evaluations are not undertaken in the first step in the diagnosis of mTMD. The strength of this study is that it was the first to investigate mTMD in NDCKD patients and explore its relationship with depression and QoL in this patient group.

## CONCLUSION

In conclusion, mTMD was associated with a high prevalence of depression and low HRQOL in stage 3-5 NDCKD patients. mTMD may be a cause of high depression prevalence in NDCKD patients. Clinicians need to consider mTMD in depressed CKD patients. Further clinical studies are required to verify the association between depression and mTMD.

**Ethics Committee Approval:** This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and is in accordance the tenets of the Helsinki Declaration, and has been approved by the Medical Faculty Ethical Committee, Akdeniz University (approval number: 70904504/90-27.02.2019).

**Informed Consent:** All the participants' rights were protected and written informed consents were obtained before the procedures according to the Helsinki Declaration.

**Author Contributions:** Concept – F.Y., S.G.Y.; Design – F.Y., S.G.Y.; Supervision – F.Y., S.G.Y., H.S.; Resources – F.Y., S.G.Y., H.S.; Materials – F.Y., H.S.; Data Collection and/or Processing – F.Y., S.G.Y., H.S.; Analysis and/ or Interpretation – F.Y., S.G.Y., H.S.; Literature Search – S.G.Y., H.S.; Writing Manuscript – F.Y.; Critical Review – F.Y., H.S.

**Conflicts of Interest:** The authors declare that they have no conflicts of interest.

**Financial Disclosure:** No financial disclosure was declared by the authors.

## REFERENCES

1. Adern B, Stenvinkel C, Sahlqvist L, Tegelberg A. Prevalence of temporomandibular dysfunction and pain in adult general practice patients. *Acta Odontol Scand*. 2014; 72: 585-590.
2. Borahan MO, Mayil M, Pekiner FN. Using cone beam computed tomography to examine the prevalence of condylar bony changes in a Turkish subpopulation. *Niger J Clin Pract*. 2016;19(2):259-266.
3. Soydan SS, Deniz K, Uckan S, Unal AD, Tutuncu NB. Is the incidence of temporomandibular disorder increased in polycystic ovary syndrome? *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014;52(9):822-826.
4. Selaimen CM, Jeronymo JC, Brilhante DP, Grossi ML. Sleep and depression as risk indicators for temporomandibular disorders in a cross-cultural perspective: a case-control study. *Int J Prosthodont*. 2006;19(2):154-161.
5. De La Torre Canales G, Câmara-Souza MB, Muñoz Lora VRM, Guarda-Nardini L, Conti PCR, Rodrigues Garcia RM, Del Bel Cury AA, Manfredini D. Prevalence of psychosocial impairment in temporomandibular disorder patients: A systematic review. *J Oral Rehabil*. 2018;45(11):881-889. doi: 10.1111/joor.12685. Epub 2018 Jul 17.
6. Natu VP, Yap AU, Su MH, Irfan Ali NM, Ansari A. Temporomandibular disorder symptoms and their association with quality of life, emotional states and sleep quality in South-East Asian youths. *J Oral Rehabil*. 2018;45(10):756-763.
7. Katon WJ. Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. *Dialog Clin Neurosci* 2011;13: 7–23.
8. Ahrens T, Deuschle M, Krumm B, van der Pompe G, den Boer JA, Lederbogen F. Pituitary-adrenal and sympathetic nervous system responses to stress in women remitted from recurrent major depression. *Psychosom Med*. 2008;70(4):461-467.
9. Palmer SC, Vecchio M, Craig JC, Tonelli M, Johnson DW, Nicolucci A, Pellegrini F, Saglimbene V, Logroscino G, Hedayati SS, Strippoli GF. Association between depression and death in people with CKD: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(3):493-505. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.02.369.
10. Cunha FL, Tagliaferro EP, Pereira AC, Meneghim MC, Hebling E. Oral health of a Brazilian population on renal dialysis. *Spec Care Dentist*. 2007;27(6):227-231.
11. Bots CP, Poorterman JH, Brand HS, Kalsbeek H, van Amerongen BM, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV. The oral health status of dentate patients with chronic renal failure undergoing dialysis therapy. *Oral Dis*. 2006 Mar;12(2):176-80. doi: 10.1111/j.1601-0825.2005.01183.x.
12. Takahashi T, Kondoh T, Fukuda M, Yamazaki Y, Toyosaki T, Suzuki R. Proinflammatory cytokines detectable in synovial fluids from patients with temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85(2):135-141.
13. Suvinen TI, Reade PC. Temporomandibular disorders: a critical review of the nature of pain and its assessment. *J Orofac Pain*. 1995;9(4):317-339.
14. Kostrzewa-Janicka J, Jurkowski P, Nedzi-Gora M, Mierzwinska-Nastalska E. "Inflammatory markers in temporomandibular joint disorders. *Cent Eur J Immunol*. 2012; 37(3):290-293.
15. Souza VA, Oliveira D, Barbosa SR, Corrêa JODA, Colugnati FAB, Mansur HN, Fernandes NMDS, Bastos MG. Sarcopenia in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis: Analysis of the prevalence and associated factors. *PLoS One*. 2017; 27;12(4):e0176230. doi: 10.1371/journal.pone.0176230.
16. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
17. Fonseca DM, Bonfante G, Valle AL, De Freitas SFT. [Diagnóstico pela anamnese da disfunção craniomandibular] *Rev Gaucha Odontol*. 1994;4(1):23–32.
18. Bevilaqua-Grossi D, Chaves TC, de Oliveira AS, Monteiro-Pedro V. Anamnestic index severity and signs and symptoms of TMD. *Cranio*. 2006;24(2):112-118.
19. Hedayati SS, Bosworth HB, Kuchibhatla M, Kimmel PL, Szczech LA. The predictive value of self-report scales compared with physician diagnosis of depression in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69:1662–1668.
20. Hedayati SS, Finkelstein FO. Epidemiology, diagnosis, and management of depression in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 741–752.
21. Afsar B, Elsurur R, Yilmaz MI, Eyileten T, Yenicesu M. Irritable bowel syndrome in haemodialysis: Prevalence, link with quality of life and depression. *Nephrology (Carlton)*. 2010;15(2):197-202.
22. Han Y, Song X, Liu Y, Zhang W, Li J, Tu Y, Chang W. The effects of depression and age on sleep disturbances in patients with non-dialysis stage 3-5 chronic kidney disease: a single-center study. *Int Urol Nephrol*. 2020;52(4):739-748. doi: 10.1007/s11255-020-02416-y. Epub 2020 Mar 2.
23. Ware JE, Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-Item short-form health survey (SF-36) I: Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-483.
24. Ware JE, Jr. SF-36 health survey update. *Spine*. 2000;25(24):3130-3139.
25. Sung SA, Hyun YY, Lee KB, Park HC, Chung W, Kim YH, Kim YS, Park SK, Oh KH, Ahn C; KNOW-CKD Study Investigators. Sleep Duration and Health-Related Quality of Life in Predialysis CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;7;13(6):858-865. doi: 10.2215/C



- JN.11351017. Epub 2018 May 3.
26. Brown SA, Tyrer F, Clarke AL, Lloyd-Davies LH, Niyi-Odumosu FA, Nah RGQ, Stein AG, Tarrant C, Smith AC. Kidney symptom questionnaire: Development, content validation and relationship with quality of life. *J Ren Care*. 2018;24. doi: 10.1111/jorc.12247.
  27. Berni KC, Dibai-Filho AV, Rodrigues-Bigaton D. Accuracy of the Fonseca anamnestic index in the identification of myogenous temporomandibular disorder in female community cases. *J Bodyw Mov Ther*. 2015;19(3):404-409.
  28. Al-Jabi SW, Sous A, Jorf F, Taqatqa M, Allan M, Sawalha L, Lubadeh E, Zyoud SH, Sweileh WM. Depression in patients treated with haemodialysis: a cross-sectional study. *Lancet*. 2018;21;391 Suppl 2:S41. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30407-0. Epub 2018 Feb 21.
  29. Nilsson IM, List T, Drangsholt M. Prevalence of temporomandibular pain and subsequent dental treatment in Swedish adolescents. *J Orofac Pain* 2005;19:144–50.
  30. Cui C, Zheng L, Fan Y, Zhang J, Xu R, Xie J, Zhou X. Parathyroid hormone ameliorates temporomandibular joint osteoarthritic-like changes related to age. *Cell Prolif*. 2020;53(4):e12755. doi: 10.1111/cpr.12755. Epub 2020 Mar 10.
  31. Teles F, Amorim de Albuquerque AL, Freitas Guedes Lins IK, Carvalho Medrado P, Falcão Pedrosa Costa A. Quality of life and depression in haemodialysis patients. *Send to Psychol Health Med*. 2018;23(9):1069-1078.
  32. Shen M, Luo Y, Niu Y, et al. 1,25(OH)<sub>2</sub>D deficiency induces temporomandibular joint osteoarthritis via secretion of senescence-associated inflammatory cytokines. *Bone*. 2013;55(2):400-409.
  33. Jagur O, Kull M, Leibur E, Kallikorm R, Looerts D, Lember M, Voog-Oras U. Relationship between radiographic changes in the temporomandibular joint and bone mineral density: a population based study. *Stomatologija*. 2011;13(2):42-8.
  34. Haketa T, Kino K, Sugisaki M, Amemori Y, Ishikawa T, Shibuya T, Sato F, Yoshida N. Difficulty of food intake in patients with temporomandibular disorders. *Int J Prosthodont*. 2006;19(3):266-70.
  35. Romanos GE, Javed F, Romanos EB, Williams RC. Oro-facial manifestations in patients with eating disorders. *Appetite*. 2012;59(2):499-504.
  36. Nishioka M, Ioi H, Matsumoto R, Goto TK, Nakata S, Nakasima A, Counts AL, Davidovitch Z. TMJ osteoarthritis/osteoarthrosis and immune system factors in a Japanese sample. *Angle Orthod*. 2008;78(5):793-8. doi: 10.2319/091407-438.
  37. Jordani PC, Campi LB, Circeli GZ, Visscher CM, Bigal ME, Gonçalves DA. Obesity as a risk factor for temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil*. 2017;44(1):1-8.
  38. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. 1. London, UK: Chapman & Hall; 1991.

# GnRH agonist protokol IVF sikluslarında GnRH antagonist protokol kadar etkin midir?

## Is GnRH agonist protocol as effective as GnRH antagonist protocol in IVF cycles?

Seda ŞAHİN AKER, Ruşen AYTAÇ

Ankara Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi  
Correspondence Address

**Seda ŞAHİN AKER**  
Ankara Üniversitesi, Kadın  
Hastalıkları ve Doğum,  
Ankara, Türkiye

drsedasahinaker@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : Nis 29, 2020  
Kabul tarihi / Accepted : Ara 29, 2020  
Elektronik yayın tarihi : Eyl 01, 2021  
Online published

Bu makalede yapılacak atıf:  
Cite this article as:  
Şahin Aker S, Aytaç R.  
GnRH agonist protokol IVF  
sikluslarında GnRH  
antagonist protokol kadar etkin  
midir?

Akd Tıp D / 2021; 7(3):415-423

Seda ŞAHİN AKER  
ORCID ID: 0000-0001-6192-5726  
Ruşen AYTAÇ  
ORCID ID: 0000-0002-2644-545X

Sunulduğu Kongre:  
25. Avrupa Jinekoloji ve  
Obstetrik Kongresi -  
15. Ulusal Jinekoloji ve  
Obstetrik Kongresi

### ÖZ

#### Giriş ve Amaç:

İn vitro fertilizasyon-embriyo transferi( IVF-ET ) uygulanan 1000 siklusun GnRH antagonist ve agonist protokollerinin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

#### Gereç ve Yöntemler:

Retrospektif tarama ile 1000 siklus çalışmaya dahil edilmiştir, bu siklusların 283'üne agonist protokol, 717'sine antagonist protokol uygulanmıştır.

#### Bulgular:

Antagonist protokol grubunda günlük kullanılan ortalama gonadotropin dozu  $249 \pm 82,87$  IU ve siklus iptal oranları anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0,005$  ve  $p < 0,001$ ). Agonist protokol grubunda 'coasting' uygulaması ve OHSS gelişimi anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0,001$ ). Agonist protokol grubunda siklus başına kimyasal gebelik oranı %40,3 iken antagonist protokol grubunda %28,5'tir ( $p < 0,001$ ). Agonist protokol grubunda klinik gebelik oranı %31,4 devam eden gebelik oranı %27,2 iken antagonist grupta sırasıyla %27,2 ve %25,1'di (sırasıyla  $p = 0,179$  ve  $p = 0,115$ ). Agonist ve antagonist protokol grubunda transfer başına kimyasal gebelik oranı agonist protokol grubunda %42,1, antagonist protokol grubunda %32,8 idi ( $p = 0,08$ ). Agonist protokol grubunda transfer başına klinik gebelik oranı %32,8, devam eden gebelik oranı %28,4'tü. Antagonist protokol grubunda bu oranlar %31,4, %28,9'du (sırasıyla  $p = 0,660$  ve  $p = 0,873$ ).

Klinik gebelik üzerine her iki protokol grubunun etkileri benzer bulunmuştur (OR=0,814,%95 CI=0,603-1,099; $p = 0,18$ ). Kimyasal gebelik üzerinde GnRH agonist protokol daha başarılı (OR=1,696,%95 CI=1,272-2,262; $p < 0,001$ ), devam eden gebelik üzerine etkisine bakıldığında her iki protokolün benzer olduğu bulunmuştur (OR=1,115,%95 CI=0,817-1,523;  $p = 0,493$ ).

#### Sonuç:

GnRH agonist protokol grubunda daha fazla sayıda ve kalitede oosit elde edilmesi, daha fazla sayıda embriyo transferine rağmen; GnRH agonist ve GnRH antagonist protokol grubunda benzer klinik ve devam eden gebelik oranları bulunmuştur.

#### Anahtar kelimeler:

GnRH Agonist Protokol, GnRH Antagonist Protokol, İn Vitro Fertilizasyon, Klinik Gebelik Oranı, Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu

DOI: 10.53394/akd.981419

## ABSTRACT

### Objective

Aim of this study is to compare effectiveness of gonadotrophin releasing hormone (GnRH) agonist in-vitro fertilisation (IVF) cycles compared to GnRH antagonist IVF cycles.

### Methods

Patient's records were retrospectively evaluated 283 GnRH agonist and 717 GnRH antagonist fresh cycles were compared.

### Results

Daily dose of gonadotrophin (249±82,87) and cycle cancellation rates were more common in GnRH antagonist group ( $p<0,05$ ,  $p<0,001$ ). Agonist cycles had significantly more cases of coasting and ovarian hyperstimulation syndrome ( $p<0,001$ ). Biochemical pregnancy rates were higher in the GnRH agonist group (40,3% vs 28,5%) and the difference was statistically significant ( $p<0,001$ ). Clinical pregnancy and ongoing pregnancy rates were higher in the GnRH agonist group (31,4% and 27,2% respectively) compared to GnRH antagonist group (27,2% and 25,1% respectively,  $p=0,179$  and  $p=0,115$ ). Biochemical pregnancy rates per cycle were higher in the GnRH agonist group (42,1%) compared to antagonist group (32,8%) and the difference was statistically significant ( $p=0,008$ ). Clinical pregnancy and ongoing pregnancy rates per cycle in GnRH agonist group (32,8% and 28,4% respectively) were higher compared to GnRH antagonist group (31,4% and 28,9%, respectively) ( $p=0,660$  and  $p=0,873$ , retrospectively).

We found no significant difference in clinical pregnancy between groups (OR=0,814, 95% CI=0,603-1,099;  $p=0,18$ ). GnRH agonist protocol was more succesful in biochemical pregnancy (OR=1,696, 95 %CI=1,272-2,262;  $p<0,001$ ). The ongoing pregnancy rates were similar between groups (OR=1,115, 95% CI=0,817-1,523;  $p=0,493$ ).

### Conclusion

GnRH agonist group had significantly more retrieved mature oocytes and similar ongoing pregnancy rates despite significantly more transferred embryos agonist group. GnRH agonist cycles have longer induction duration, higher rates of OHSS and similar pregnancy rates with antagonist cycles.

Key Words: GnRH Agonist Protocol, GnRH Antagonist Protocol, In Vitro Fertilisation, Clinical Pregnancy Rate, Ovarian Hyperstimulation Syndrome

### Giriş

İnfertilite en az bir yıllık korunmasız ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanmaktadır. İnfertilite, üreme çağındaki çiftlerin %10-15'ini etkileyen bir problemdir. Bir yıllık sürenin sonunda çiftlerin %80'i ilk 6 ay içinde, geri kalanların %10'u takip eden 6 ay içinde gebe kalabilmektedir (1). Cinsel yolla bulaşan hastalıklarda artma, evlilik zamanının geciktirilmesi, doğum kontrol yöntemlerinin yaygınlaşması ve sosyoekonomik şartlardaki değişiklikler gebe kalma yaşının geciktirilmesine neden olmaktadır. Bu

nedenlere bağlı olarak infertilite merkezlerine başvuru oranı giderek artmaktadır (2).

Çiftler infertilite türü, nedeni, süresi, ovaryen rezerv, hormonal durum, tubal açıklık, semen parametrelerine göre değerlendirilir ve tedavi planlanır. Değerlendirmede detaylı anamnez ve fizik muayene esastır. Öncelikle tubal faktörün tedavisi için geliştirilen yardımcı üreme tedavileri günümüzde tüm infertilite nedenlerine uygulanmaktadır.

Kontrollü ovaryen hiperstimülasyon (KOH) yardımcı üreme tedavilerinde kullanılan, overlerden iyi kalitede ve çok sayıda oosit elde etmek için çok sayıda folikül geliştirme yöntemidir. Yardımcı üreme teknikleri (YÜT), ekzojen gonadotropinlerle geliştirilen foliküllerden aspire edilen oositler ile ejakulattan ya da cerrahi olarak elde edilen spermelerin laboratuvar koşullarında bir araya getirilmesi, fertilizasyonu takiben invitro kültür ortamında geliştirilen embriyoların intrauterin kaviteye transferini kapsar. YÜT 'de IVF ve ICSI en sık kullanılan metotlardır. YÜT ile elde edilen ilk gebelik 1976 yılında tanımlanmış ektopik gebeliktir (3). YÜT ile elde edilen ilk canlı doğum ise 1978 yılındadır (4).

Kontrollü ovaryen hiperstimülasyonda ekzojen gonadotropin olarak FSH (Folikül stimüle edici hormon) ve HMG (İnsan menopozal gonadotropini) preparatları tek başına ya da birlikte kullanılır. KOH esasında iki temel tedavi protokolünden oluşmaktadır. Bunlar yaklaşık 40 yıldır kullanımda olan GnRH (Gonadotropin releasing hormon) agonist protokol ve 1999'dan beri kullanımda olan GnRH antagonist protokoldür.

GnRH agonistleri luteal fazda başlanır ve gebeliğin erken dönemlerinde kullanılmış olabilir fakat GnRH agonistlerinin çalışmalarında istenmeyen sonuçlara yol açmadığı, güvenilir olduğu görülmüştür (5). GnRH agonistlerinin diğer avantajı siklusu programlayabilme imkanı sağlamasıdır. Dezavantajları; 'flare' etki, oluşturduğu hipoöstrojenik ortam, ateş basması, over kisti geliştirme riski, stimülasyon süresinin uzunluğu ve OHSS (ovaryen hiperstimülasyon sendromu)'dir. GnRH antagonistleri endojen gonadotropin salınımını hızlı bir şekilde baskılamaktadır ve prematür luteinizasyonu önlemektedir. 'Flare' etkinin olmaması, stimülasyon süresinin kısalığı, OHSS gelişiminin az rastlanması antagonist protokolün avantajlarındandır. Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında İn vitro fertilizasyon-embriyo transferi ( IVF-ET ) uygulanan 1000 siklusun GnRH antagonist ve agonist protokollerinin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında İn vitro fertilizasyon-Embriyo Transferi ( IVF-ET ) uygulanan 1000 siklusun GnRH antagonist ve agonist protokollerinin sonuçlarının karşılaştırılması planlandı. Ekim 2007-Ekim 2012 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Merkezine başvuran, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 1000

siklusun verileri değerlendirmeye alındı. Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 10/12/2012 tarihinde 20-646-12 numarasıyla onaylandı. Çalışmamızda Helsinki insan hakları bildirgesi esas alınmıştır. Çalışmaya katılan hastaların bilgilendirilmiş onamları alınmıştır. Çalışma uzmanlık tezi kapsamında üretilmiştir. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterleri Tablo 1’de görülmektedir.

**Tablo I.** Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri	Çalışmadan dışlanma kriterleri
Konvansiyonel IVF ya da ICSI ile tedavi endikasyonu olan (tubal, ovulatuvar, erkek, uterin faktör, endometriozis)	Klinik olarak anlamlı herhangi bir sistemik ya da endokrin hastalığı olan
≥20 ve ≤39 yaşları arası	≤19 ve ≥40 yaşlarında olan
Primer ya da sekonder infertil	Düzensiz menstrüel siklusu olan
Bazal FSH ≤13 IU/L	Bazal FSH > 13 IU/L olan
Düzenli menstrüel siklusu olan(25-32 gün),	VKI <18 ve >29 kg/m <sup>2</sup>
VKI'nin ≥18 ve ≤29 kg/m <sup>2</sup> olan	Dondurulmuş çözülmüş embriyoların kullanıldığı sikluslar
Prolaktin ve TSH seviyelerinin normal sınırlarda olan	
Taze sikluslar	

Fertilizasyon başarısızlığı olan, ‘oosit pick up’(OPU) sonucu oosit elde edilemeyen, TESE ile sperm elde edilemeyen, ovulasyon induksiyonunu sonucu >18 mm üzerinde folikül olmayan, şiddetli OHSS gelişen sikluslar iptal edilmiştir. Agonist ve antagonist protokoller yaş, VKİ (vücut kitle indeksi), infertilite süresi, kullanılan gonadotropin dozu, induksiyon süresi, elde edilen oosit sayısı, hCG günü endometrium kalınlığı, hCG günü estradiol düzeyi, metafaz 2 (M2) oranı, transfer edilen embriyo sayısı, siklus iptali, ‘coasting’, OHSS, klinik gebelik, düşük ve devam eden gebelik oranları açısından değerlendirilmiştir.

Belirlenen kriterlere göre seçilen 1000 siklusa, ovulasyon induksiyonu için r-FSH (Gonal-F, Serono, İsviçre ve Puregon, Organon, Hollanda) ve/veya hp-hMG(Menopur, Ferring, İsveç) kullanılarak 283 siklusa agonist ve 717 siklusa antagonist tedavi protokolleri uygulanmıştır. Antagonist protokolde esnek protokol uygulanmıştır ve antagonist olarak 0,25 mg/gün setoreliks (Cetrotide, Serono, İsviçre) ile ganireliks (Orgalutran, Organon, Hollanda) kullanılmıştır. Agonist protokolde uzun protokol tercih edilmiştir ve leuprolide asetat (Lucrin, Abbott, Fransa) 1 mg/gün başlanmıştır, ovaryen baskılanmanın tespiti ile 0,5 mg/gün idame dozu ile hCG gününe dek devam edilmiştir. Hastalara induksiyon başlanmadan önce adetinin 2.-3. günü transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile endometrium kalınlığı ölçülmüş ve antral folikül sayısı belirlenmiştir. Gonadotropin başlangıç dozu hastanın ovaryen rezervi, bazal hormonal durumu, antral folikül sayısı göz önüne alınarak karar verilmiştir. Her iki tedavi grubunda gonadotropin başlangıç dozu 150 veya 225 IU’dır. İndüksiyonun 3.-5. günlerinden itibaren TVUSG ile folikül boyutları, sayısı, serum estradiol seviyeleri 1-3 gün aralıklarla takip edilmiştir. Önde giden folikül 18 mm’e ulaştığında ya da iki adet 17 mm ve üzeri folikül izlendiğinde ovulasyonun

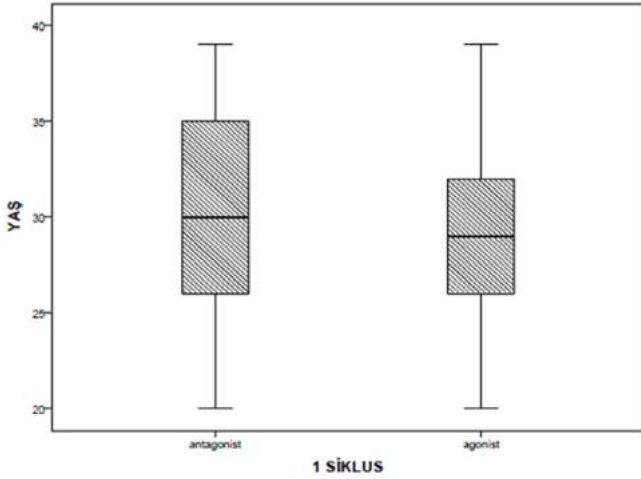
tetiklenmesi için hCG uygulanmıştır. Ovulasyon tetiklenmesinde üriner hCG (Pregnyl, Organon, Hollanda) 5000/10000 IU veya 250 µgr rekombinant hCG (Ovitrelle, Serono, İtalya) kullanılmıştır. Ovulasyonun tetiklenmesini takiben 34-36 saat sonra OPU işlemi gerçekleştirilmiştir. İn vitro fertilizasyonla elde edilen embriyolar 2-6. günler arasında T.C.Sağlık Bakanlığı ÜYTE yönetmeliğinde belirtilen adette transfer edilmiştir. OPU’dan 24-48 saat sonra intravajinal progesteron (Crinone %8 jel, Serono, İsviçre) günde 1 kez veya intravajinal mikronize progesteron 3×200 mg (Progestan yumuşak kapsül, Koçak, Türkiye) uygulanmış ve gebelik elde edilmesi durumunda 12 haftaya kadar devam edilmiştir. Embriyo transferinden 14 gün sonra β hCG değeri ölçülerek gebelik tespit edilmiştir. Serum β hCG pozitifliği kimyasal gebelik, transferden 5-6 hafta sonra ultrasonografi ile fetal kalp atımı olan intauterin gestasyonel kese izlenmesi klinik gebelik, transferi takiben 10-11. hafta sonunda canlı en az bir fetusun olması devam eden gebelik olarak kabul edilmiştir.

### İstatistiksel değerlendirme

Verilerin analizi Windows SPSS 15 paket programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, dağılımı normal olan değişkenler için ortalama ± standart sapma, dağılımı normal dağılıma uymayan değişkenler için ortanca(minimum – maksimum), nominal değişkenler ise olgu sayısı ve olgu yüzdesi olarak ifade edilmiştir. Gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel anlamlılığı ortalamaların kullanıldığı verilerde Student’s t testi ile, ortanca değerlerin kullanıldığı verilerde Mann Whitney U testi ile hesaplanmıştır. Nominal değişkenler Pearson ki-kare veya Fisher ‘exact’ testi ile değerlendirilmiştir. Seçicilik değeri 0,91 ve bu değere ait %95 güven aralığının genişliği 0,10 olarak alındığında bu çalışma için gerekli örneklem büyüklüğü her bir grup için 251 olarak belirlenmiştir. Multifaktöryel analiz için logistik regresyon analizi kullanılmıştır. Hesaplanan p değerinin 0,05’ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### BULGULAR

Çalışmada 1000 siklus, 902 hasta incelenmiştir; bu sikluslardan 283’üne agonist protokol, 717’sine antagonist protokol uygulanmıştır. Değerlendirilen hastaların yaş, bazal FSH, bazal E2, infertilite süresi açısından ortalama tanımlayıcı istatistikleri ve gruplar arasındaki farklılıklar Tablo 2’de gösterilmiştir. Agonist grubunda yaş ortalaması 29,06±4,29 olarak hesaplanmış, antagonist grubunda ise 30,68±4,98 olarak hesaplanmıştır. Antagonist grubundaki hastaların yaş ortalamaları agonist gruptakilere göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür (p<0,001). İki grubun yaş ortalamaları ‘box-plot’ grafik ile karşılaştırması Şekil 1’de görülmektedir. Bazal(3.gün) FSH değerleri agonist grupta 6,54±2,03 IU/L iken antagonist grupta 7,98±2,57 IU/L ile istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). VKİ, infertilite süresi, bazal LH ve estradiol düzeyleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).



**Şekil I.** Agonist ve antagonist protokol gruplarının yaş ortalamaları açısından karşılaştırması

Her iki grupta infertilite tipi ve infertilite nedenleri açısından dağılımı Şekil 2’de verilmiştir. Agonist protokol uygulanan grupta %91,8 infertilite tipi primer infertilite iken antagonist protokol uygulanan grupta %96,8’i primer infertilidir. Sekonder infertilite oranı ise agonist protokol grubunda %8,2 iken antagonist protokol grubunda %3,2 idi.

**Tablo II.** Agonist ve antagonist gruplardaki hastaların demografik özellikleri

	Agonist protokol grubu	Antagonist protokol grubu	P değeri
Yaş (yıl)	29,06±4,29	30,68±4,98	<0,001
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	23,39±3,01	23,4±2,93	0,185
İnfertilite süresi (yıl)	6,79±4,04	6,90±4,24	0,96
FSH (IU/L)	6,54±2,03	7,98±2,57	<0,001
LH(IU/L)	5,51±3,26	5,34±3,31	0,236
Estradiol (pg/mL)	47,83±38,48	46,38±31,37	0,926

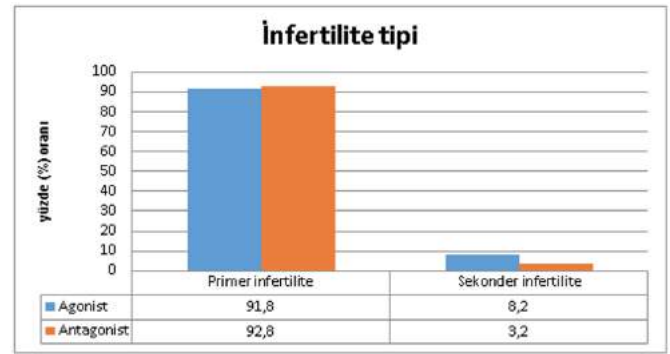
Agonist protokol grubunda en sık rastlanan infertilite sebebi %52,6 ile erkek faktördür. Antagonist protokol grubunda da en sık rastlanan infertilite sebebi %45,1 ile erkek faktördür. Gruplar arasında infertilite sebepleri ve yüzde oranları Tablo 3’de verilmiştir.

**Tablo III.** Agonist ve antagonist protokol grubunda infertilite tipi ve nedeni dağılımı

	Agonist (n,%)	Antagonist (n,%)
Tubal faktör	17 (%6)	25 (%3,5)
Erkek faktör	149(%52,6)	324(%45,1)
Endometriozis	1(%0,4)	11(%1,5)
Uterin faktör	2(%0,7)	7(%1)
Açıklanamayan	93(%32,9)	232(%32,4)
Erkek+Kadın	4(%1,4)	25(%3,5)
Diğer	4(%1,4)	3(%0,4)

Agonist ve antagonist tedavi uygulanan grupların tedaviye yanıtları aşağıdaki tablo 4’te değerlendirilmiştir. Agonist protokol uygulanan grupta indüksiyon süresi 10,27±2,17 gün iken, antagonist grupta 9,83±1,99 gün idi. Her iki grup arasında indüksiyon süresi açısından antagonist protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha düşük idi (p=0,001). Kullanılan gonadotropin dozu, hCG günü endometrial kalınlık, fertilizasyon oranı açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05). hCG günü estradiol düzeyi agonist grupta 3057±2119 pg/mL iken antagonist grupta 2099±1522 pg/mL idi. Sikluslardaki en yüksek estradiol düzeyi agonist grupta 3427±2464 pg/mL iken antagonist grupta 2227±1714 pg/mL idi. Agonist gruptaki bu değerler istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p<0,001).

**Şekil 2.** Agonist ve antagonist protokol gruplarına göre infertilite tipi dağılımı



Agonist ve antagonist sikluslar arasında ‘coasting’ uygulaması karşılaştırılmıştır. Agonist grubunda 67 siklus (%23,7), antagonist grubunda 83 siklusa (%11,6) ‘coasting’ uygulanmıştır. Agonist grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek fark vardır (p<0,001). Siklus iptal oranları ise agonist grupta 12 siklusa (%4,3), antagonist grupta 94 siklusa (%13,1) mevcuttur ve antagonist grupta siklus iptali anlamlı derecede yüksektir (p<0,001).

Siklus iptal nedenlerine bakıldığında %76,6 fertilizasyon başarısızlığı, %15,9 oosit elde edilememesi, %6,5 sperm elde edilememesi, %0,9 OHSS nedeniyledir. İptal nedenleri açısından her iki protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=1,00).

OHSS gelişimi açısından değerlendirildiğinde ise agonist grupta 23 hastada (%8,1), antagonist grupta 15 hastada (%2,1) OHSS gelişmiştir. Agonist grupta bu oran istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (p<0,001).

Siklus başına kimyasal gebelik, klinik gebelik, devam eden gebelik, abortus oranı, biyokimyasal gebelik ve ektopik gebelik oranları Tablo 4’te karşılaştırılmıştır. Toplanan oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, elde edilen metafaz 2 oosit sayısı agonist protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (p<0,001).

**Tablo IV.** Agonist ve antagonist protokol grupları arası tedavi karakteristikleri

	Agonist grup (ort±SD)	Antagonist grup (ort±SD)	P değeri
İndüksiyon süresi(gün)	10,27±2,17	9,83±1,99	<b>0,011</b>
Kullanılan gonadotropin dozu(IU)	2404±890	2428±879	0,537
Günlük kullanılan gonadotropin dozu (IU)	237,25±82,85	249±82,87	<b>0,021</b>
hCG günü E2 düzeyi(pg/mL)	3057±2119	2099±1522	<b>&lt;0,001</b>
En yüksek E2 düzeyi (pg/mL)	3427±2464	2227±1714	<b>&lt;0,001</b>
Toplanan oosit sayısı(n)	12,99±7,28	9,43±5,89	<b>&lt;0,001</b>
hCG günü endometrial kalınlık(mm)	10,88±1,49	10,72±1,74	0,067
Transfer edilen embriyo sayısı(n)	2,21±1,16	1,31±0,86	<b>&lt;0,001</b>
Elde edilen metafaz 2 oosit sayısı(n)	11,04±6,79	7,19±5,51	<b>&lt;0,001</b>
Fertilizasyon oranı (%)	57,92±27,77	56,92±34,01	0,815

Agonist ve antagonist protokol gruplarında elde edilen kimyasal gebelik, klinik gebelik, devam eden gebelik, abortus, biyokimyasal gebelik ve ektopik gebelik oranları Tablo 5'te gösterilmektedir. Agonist protokol grubunda siklus başına kimyasal gebelik oranı %40,3 iken antagonist protokol grubunda %28,5'tir, bu değer istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (p<0,001).

**Tablo V.** Agonist ve antagonist protokol grupları arası tedavi sonuçları

	Agonist protokol grubu(n,%)	Antagonist protokol grubu(n,%)	P değeri
Kimyasal gebelik(siklus başına)	114(%40,3)	204(%28,5)	<b>&lt;0,001</b>
Klinik gebelik(siklus başına)	89(%31,4)	195(%27,2)	0,179
Devam eden gebelik(siklus başına)	77(%27,2)	180(%25,1)	0,115
Abortus	12(%13,48)	15(%7,6)	0,059
Biyokimyasal gebelik	23(%8,1)	7(%1)	<b>&lt;0,001</b>
Ektopik gebelik	2(%0,7)	2(%0,3)	0,188

Agonist ve antagonist protokol grubunda transfer başına kimyasal gebelik, klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları Tablo 6'te verilmiştir. Agonist protokol grubunda transfer başına gebelik oranlarına bakıldığında sırasıyla kimyasal gebelik oranı %42,1, klinik gebelik oranı %32,8, devam eden gebelik oranı %28,4'tür. Antagonist protokol grubunda bu oranlar sırasıyla %32,8, %31,4, %28,9'dur. Transfer başına elde edilen kimyasal gebelik oranı agonist protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,008). Transfer başına elde edilen klinik gebelik ve devam eden gebelik oranı istatistiksel olarak her iki protokol grubunda benzer bulunmuştur (sırasıyla p=0,66 ve p=0,873).

**Tablo VI.** Agonist ve antagonist protokol grubunda transfer başına gebelik oranları

	Agonist protokol grubu (n,%)	Antagonist protokol grubu (n,%)	P değeri
Kimyasal gebelik(transfer başına)	114(%42,1)	204(%32,8)	<b>0,008</b>
Klinik gebelik(transfer başına)	89(%32,8)	195(%31,4)	0,660
Devam eden gebelik(transfer başına)	77(%28,4)	180(%28,9)	0,873

Gebelik oluşumuna etkisi olan unsurları multifaktör analizle değerlendirdik. FSH ve yaş artışının gebelik eldesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilediği görüldü. Yapılan lojistik regresyon ile yaşın klinik gebelik üzerine etkisi olumsuz etkisi (Olasılık oranı (OR) =1,038,%95 Güven aralığı (CI)=1,008-1,068; p=0,012) ve FSH'nın klinik gebelik üzerine etkisi olumsuz etkisi(OR=1,100,%95 CI=1,039-1,165; p=0,001) ortaya konmuştur. Uygulanan protokol şeklinin bu faktörlerin etkisi ortadan kaldırıldığında nasıl etkileyeceği lojistik regresyonla belirlendi. Klinik gebelik üzerine her iki protokol grubunun etkileri benzer bulunmuştur (OR=0,814,%95 CI=0,603-1,099;p=0,18). Kimyasal gebelik üzerinde GnRH agonist protokol daha başarılı bulunmuştur (OR=1,696,%95 CI=1,272-2,262;p<0,001). Devam eden gebelik üzerine etkisine bakıldığında her iki protokolün etkisinin benzer olduğu bulunmuştur (OR=1,115,%95 CI=0,817-1,523; p=0,493).

Yaş gruplarına göre 18-29 yaş arasında 454 siklus,30-34 yaş arası 306 siklus, 35-39 yaş arası 240 siklus bulunmaktadır. Yaş gruplarına göre kimyasal gebelik oranları karşılaştırıldığında gebeliklerin %52,7'si (n=167) 18-29 yaş arası, %28,5'i (n=91) 30-34 yaş arası, %18,8'i (n=60) 35-39 yaş arası gruptadır (p<0,005). 18-29 yaş arası 150 agonist siklusun 56'sında (%37,33) kimyasal gebelik, 49'unda (%32,67) klinik gebelik elde edilmiştir. 304 antagonist siklusun 111'inde(%36,51) kimyasal gebelik, 97'sinde(%31,91) klinik gebelik elde edilmiştir. 30-34 yaş arasında 97 agonist siklus uygulanmış ve 32'sinde (%32,99) kimyasal gebelik, 31'inde (%31,96) klinik gebelik elde edilmiştir. 209 antagonist siklusun 59'unda (%28,23) kimyasal gebelik, 50'sinde(%23,92) klinik gebelik elde edilmiştir. 35-39 yaş arasında 36 agonist siklusun 9'unda (%25)kimyasal ve klinik gebelik, 204 antagonist siklusun 51'inde(%25) kimyasal gebelik, 48'inde (%23,53) klinik gebelik elde edilmiştir.(kimyasal gebelik açısından p=0,004, klinik gebelik açısından p>0,005). Gebelik sayısına bakıldığında tekil gebeliklerin %52,5'i, ikiz gebeliklerin %37,8'i, üçüz gebeliklerin %60'ı, dördüz gebeliklerin %75'i 18-29 yaş arası gruptadır (p=0,003).

Oranlara bakıldığında ise agonist grupta tekiz, ikiz, üçüz, dördüz gebelik oranları sırasıyla %62,3, %33,8, %2,6, %1,3'dir. Antagonist grupta bu oranlar sırasıyla %78,3, %18,9, %2,2, %0,6'dir. Her iki grup arasında tekiz, üçüz ve dördüz

gebelik sayısı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ). Agonist protokol grubunda elde edilen ikiz gebelik sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ( $p=0,034$ ).

Primer infertil grupta, antagonist protokolde siklus başına klinik gebelik oranı %27,1 iken agonist protokolde %31,4'dur. Sekonder infertil grupta ise, antagonist protokolde siklus başına klinik gebelik oranı %28,8 iken agonist protokolde %44,4'tür. Her iki protokol için primer ve sekonder infertil grupta klinik gebelik oranı istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,949$  ve  $p=1,000$ ).

Erkek faktörde klinik gebelik oranları agonist grupta %29,5, antagonist grupta %26,5'dur. Ovulatuvar faktör grubunda sırasıyla %46,2, %20; açıklanamayan infertilite grubunda sırasıyla %34,4, %29,3; tubal faktör grubunda sırasıyla %23,5, %32; kadın+erkek faktör grubunda sırasıyla %50, %36; diğer faktörlere bakıldığında %25, %33,3'tür. Endometriozis grubunda ve uterin faktör grubunda agonist protokol uygulanan grupta gebelik elde edilememiştir. Antagonist protokol uygulanan endometriozis grubunda ve uterin faktör grubunda klinik gebelik oranı %18,2 ve %42,9'dur. İnfertilite nedenlerine göre agonist-antagonist protokoller açısından elde edilen klinik gebelik oranlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

## TARTIŞMA

İn vitro fertilizasyonla 1978 yılında ilk bebeğinin doğmasından bu yana tüm dünyada 5 milyon bebek ÜYTE yöntemleri ile dünyaya gelmiştir. Yılda 1,5 milyon ART uygulanmakta ve yaklaşık yılda 350,000 bebek ÜYTE sonucu dünyaya gelmektedir (6). GnRH agonist protokolde bir önceki siklusun midluteal fazında (21. gün) GnRH analogu başlanarak endojen FSH ve LH'nin baskılanmasının sağlanması ve ekzojen gonadotropinlerle senkronize oosit gelişiminin sağlanması, prematür luteinizasyonu önlenmesi başlıca avantajlarıdır. Agonist protokolün 21. günde başlamasının diğer bir faydası 'flare' etkinin (sıcak basması, baş ağrısı, kanama, over kist gelişimi, huzursuzluk) endojen gonadotropin miktarının en düşük olduğu döneme denk getirmektir. GnRH antagonist protokol menstruasyonla birlikte başlanır 'flare' etki ortaya çıkarmadan desensitizasyonu saatler içerisinde sağlayarak prematür luteinizasyonu önler. Etkisinin hızla ortaya çıkması stimülasyon süresinin kısa olmasını sağlamaktadır. GnRH antagonist protokolün en önemli avantajlarından biri de azalmış OHSS gelişim oranıdır. Antagonist protokolün dezavantajı ise siklus içerisinde FSH konsantrasyonundaki değişiklikler nedeniyle asenkron foliküler gelişimdir.

Daya ve arkadaşları GnRH agonist protokol uygulama şekillerinin karşılaştırıldığı 27 çalışmanın metaanalizini yapmıştır. Buna göre klinik gebelik oranı uzun protokolün, kısa ve ultra-kısa protokole göre üstün olduğu bulunmuştur (7). Zayıf yanıtlı hastalarda Sunkara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uzun agonist protokolde toplanan oosit sayısı, stimülasyon süresi ve kullanılan gonadotropin dozu uzun agonist protokolde kısa agonist protokole göre istatistiksel olarak derecede yüksektir (8). Çalışmalarda uzun GnRH

agonist protokolün diğer protokollere göre gösterilen üstünlüğü nedeniyle uzun agonist protokol öncelikli tercih edilmektedir. Uzun agonist protokolde depo doz (3,75 mg) ve ya günlük doz (0,1 mg) uygulanabilmektedir. Albuquerque ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde depo ve günlük doz gebelik sonuçları açısından benzerken; depo uygulamanın kullanılan gonadotropin miktarını artırdığı ve uzamış overyan stimülasyon süresine neden olduğu saptanmıştır (9). Çalışmamızda agonist sikluslarda, uzun GnRH agonist protokolü, günlük dozlarda uyguladık.

Siklus iptal oranlarına bakıldığında ise çalışmamızda GnRH antagonist protokol grubunda %13,1, agonist protokol grubunda %4,3 oranındadır ve istatistiksel olarak anlamlı oranda antagonist protokol grubunda yüksektir. Bu durum antagonist protokol grubunda yaş ortalaması daha yüksek hastaların olması ile ilişkilendirilebilir. Siklus iptal nedenlerine bakıldığında ise %76,6 fertilizasyon başarısızlığı, %15,9 oosit elde edilememesi, %6,5 sperm elde edilememesi, %0,9 OHSS nedeniyle ve her iki protokol arasında oranlar benzerdir. ABD'de IVF sonuçlarına bakıldığında siklus iptal oranı %10'dur; siklus iptal nedenlerine bakıldığında %80,3'ü oosit elde edilememesi ve fertilizasyon başarısızlığı nedeniyle, %3,8'i aşırı ovaryen yanıt nedeniyle (10). Kanada'da siklus iptal oranı ise %7'dir, %77,2'si yetersiz ovaryen cevap nedeniyle, %2,9 prematür ovülasyon nedeniyle, %2,1 aşırı ovaryen cevap nedeniyle, %1,7'si prematür luteinizasyon nedeniyle (11).

IVF başarısında etken en önemli faktörlerden biri hasta yaşıdır. Yapılan çalışmalarda yaşın artmasıyla gebelik elde etme ihtimali, IVF başarı oranının düştüğü saptanmıştır. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 yaşından sonraki her senenin sonunda gebelik elde etme ihtimali %11, canlı doğum oranı %13 oranında azalmaktadır (12). Çalışmamızda yaş ortalamalarına bakıldığında antagonist protokol grubunda biraz daha yüksektir.

İleri yaş, bazal FSH yüksekliği ve infertilite süresinin uzunluğu ile IVF'te gebelik elde etme şansı arasında ters korelasyon saptanmıştır (13). Çalışmamızda bazal FSH değerleri antagonist protokol grubunda daha yüksekken her iki protokol grubu arasında infertilite süresi açısından fark bulunmamıştır.

Vücut kitle indeksinin artması azalmış fekunditeyle ve YÜT'de gebelik elde etmede düşük başarı oranı, artmış gonadotropin ihtiyacı ve artmış abortus oranları ile ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (14; 15). Bizim çalışmamızda vücut kitle indeksi açısından her iki grup arasında fark bulunmamıştır ve VKİ ortalaması  $23,39 \pm 2,96$  kg/m<sup>2</sup> ile normal sınırlardadır.

Toplam kullanılan gonadotropin dozu antagonist protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksektir. Günlük kullanılan gonadotropin dozu antagonist protokol grubunda daha yüksektir. Griesinger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 yaş üzeri hastalarda ve IVF siklus sayısı arttıkça GnRH antagonist protokol uygulama oranı artmaktadır. Bu da yaşlı hastalarda, overyan cevabı zor olan hastalarda klinisy-

enlerin antagonist protokolü öncelikli tercih ettiğini ortaya koymaktadır (16). Bizim çalışmamızda da antagonist protokol uygulanan hastaların yaş ortalamaları, bazal FSH değerleri, günlük ve toplam kullanılan gonadotropin oranları yüksek bulunmuştur. Bu durum kliniğimizde de IVF tedavisine yanıtı zor hastalara tedavi protokolü olarak öncelikle GnRH antagonist protokolü tercih etmemizden kaynaklanmaktadır.

'Coasting' uygulaması agonist grubunda %23,7, antagonist grubunda %11,6 oranında uygulanmıştır ve agonist grupta bu oran anlamlı derecede yüksektir. Albano ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı derlemede de 'coasting' oranı agonist potokol grubunda yüksektir (17).

Albano ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı çalışmada OHSS oranı agonist protokolde %6,5, antagonist protokolde %1,1 oranında; agonist protokolde anlamlı derecede yüksektir (18). Al-Inany ve arkadaşlarının 2011 derlemesinde GnRH antagonist protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük OHSS oranı (OR 0,43, %95 CI 0,33-0,57) bulunmuştur (19). Pundir ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları meta-analizde PCOS'lu hastalarda orta ve ciddi OHSS ile karşılaşma GnRH antagonist protokol grubunda belirgin düşük orandadır (RR 0.60; 95% CI 0.48-0.76; p<0.0001) (20). Xiao ve arkadaşlarının 2014'te yaptığı meta-analizde GnRH antagonist protokol grubunda OHSS görülme oranı belirgin düşüktür (OR:0.59, 95%CI:0.42,0.82; p=0.002) (21). Bizim çalışmamızda OHSS oranına baktığımızda ise agonist grupta %8,1, antagonist grupta %2,1'dir. Agonist grupta bu oran istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Antagonist protokol uygulananlarda OHSS gelişimi daha az rastlanmaktadır ve yapılan çalışmalarda GnRH antagonist protokolde HCG yerine GnRH agonistle tetiklenerek OHSS sıklığı daha da azaltılmaktadır. Ovulasyon tetiklemesinin GnRH analogla yapıldığı durumlarda daha az OHSS görülmesine karşın düşük gebelik oranları ve yüksek erken dönemde gebelik kayıpları görülmüştür (22-24). Luteal faz desteğinin artırılması ile ve luteal fazda düşük dozda HCG verilmesi ile gebelik oranları artmış ve kayıplar azalmıştır (25). Bu durum özellikle OHSS riski yüksek olan hastalarda GnRH antagonist protokolün tercih edilmesinde önemli rol oynamaktadır. OHSS gelişimi açısından çalışmamızda agonist grupta 23 hastada (%8,1), antagonist grupta 15 hastada (%2,1) OHSS gelişmiştir. Agonist grupta bu oran istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (p<0,001).

Çalışmamızda toplanan oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, elde edilen metafaz 2 oosit sayısı, hCG günü östradiol düzeyi ve en yüksek östradiol düzeyi agonist protokol grubunda daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda bizim verilerimizi destekler sonuçlar ortaya konmuştur (18,26,27).

Fertilizasyon oranı çalışmamızda her iki grup arasında benzer orandadır. Albano ve Badrawi'nin çalışmalarında da her iki protokol grubunda fertilizasyon oranı açısından fark bulunmamıştır (18,28).

Çalışmamızda her iki protokol arasında hCG günü endometrial kalınlık değeri benzer bulunmuştur. Xavier, Badrawi ve Xaoi'nin çalışmalarında da hCG günü endometrial kalınlık değerleri her iki protokol için benzerdir (21,28,29).

Abortus oranlarına bakıldığında çalışmalarda her iki protokol grubu için sonuçların benzer olduğu saptanmıştır (17,21,30,31). Bizim çalışmamızda da her iki protokol grubunda abortus oranları benzerdir.

2011 yılında yayınlanan Cochrane derlemesinde 45 randomize kontrollü çalışma dahil edilmiş ve uzun agonist protokol ile GnRH antagonist protokol karşılaştırılmıştır. Canlı doğum oranları (OR=0,86, %95 CI=0,69-1,08) veya devam eden gebelik oranları (OR=0,87, %95 CI=0,77-1,00) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (19).

2014 yılında yayınlanan Xaoi'nin çalışmasında klinik gebelik oranı GnRH antagonist protokol grubunda belirgin düşükken (OR: 0,87, 95% CI: 0,75-1,0), devam eden gebelik oranı (OR: 0,87, %95 CI: 0,74-1,03), ve canlı doğum oranı (OR: 0,89, %95 CI: 0,64,1,24) açısından protokoller arasında anlamlı fark bulunmamıştır (29).

Çalışmamızda klinik gebelik üzerine her iki protokol grubunun etkileri benzer bulunmuştur (OR=0,814, %95 CI=0,603-1,099; p=0,18). Kimyasal gebelik üzerinde GnRH agonist protokol daha başarılı bulunmuştur (OR=1,696, %95 CI=1,272-2,262; p<0,001). Devam eden gebelik üzerine etkisine bakıldığında her iki protokolün etkisinin benzer olduğu bulunmuştur (OR=1,115, %95 CI=0,817-1,523; p=0,493).

Çalışmanın limitasyonlarına bakıldığında yaş grubu arasında her iki protokolde anlamlı fark olması protokollerin etkinliğini optimal değerlendirmemize kısıtlayıcı bir unsur olmaktadır. Yaş grubunun antagonist protokolde yüksek olması elde edilen düşük M2 oosit sayısını, günlük kullanılan ortalama gonadotropin dozu ve siklus iptal oranlarının yüksekliğine açıklık getirmektedir. Agonist protokolde yaş grubunun düşük olması OHSS ve coasting oranlarındaki yüksekliği açıklamaktadır. Uterin faktör ve endometriozis gebelik elde edilmesi daha zor olan infertilite tipleridir ve agonist protokol yeterli başarı sağlayamamıştır çalışmalarda antagonist protokolün daha başarılı olduğu yönündedir. Çalışmanın güçlü yönleri siklus sayısının özellikle agonist protokol gibi güncel olarak daha az uygulanan protokol sayısının yüksek olmasıdır. Yaşın etkisi ortadan kaldırıldığında her iki protokol devam eden gebelik oranlarında benzer etkilidir.

## SONUÇ

Sonuç olarak GnRH analogları ile elde edilen gebelik oranları antagonist protokolde benzer başarı oranlarına sahiptir. Güncel yaklaşım yaş yüksekliklerinde ve kullanım süresinin kısalığı nedeniyle GnRH antagonist protokol yönünde olsa da GnRH agonist protokol de benzer gebelik oranları göz önünde bulundurularak rahatlıkla tercih edilebilir.



Etik Komite Onayı: Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 10/12/2012 tarihinde 20-646-12 numarasıyla onaylandı. Çalışmamızda Helsinki insan hakları bildirgesi esas alınmıştır. Çalışmaya katılan hastaların bilgilendirilmiş onamları alınmıştır. Çalışma uzmanlık tezi kapsamında üretilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKÇA

1. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod* 2003;18: 1959-66.
2. Vayena E, Rowe PJ, Griffin PD. Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction. WHO Press 2002;83-101.
3. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet*;1976;31:750-751.
4. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after reimplantation of a human embryo. *Lancet*;1978;12;2:366.
5. Janssens RM, Brus L, Cahill DJ, Huirne JA, Schoemaker J, Lambalk CB. Direct ovarian effects and safety aspects of GnRH agonists and antagonists. *Hum Reprod Update* 2000;6:505-18.
6. ART factsheet. European Society of Human Reproduction and Embryology. 2014.
7. Daya S, Maheshwari A, Siristatidis CS, Bhattacharya S, Gibreel AF. Gonadotropin-releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Systematic Review*, 2000;(2):CD001299.
8. Sunkara SK, Coomarasamy A, Faris F, Braude P, Khalaf Y. Long gonadotropin-releasing hormone agonist versus short agonist versus antagonist regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2014; 101(1):147-153.
9. Albuquerque LE, Tso LO, Saconato H, Albuquerque MC, Macedo CR. Depot versus daily administration of gonadotropin-releasing hormone agonist protocols for pituitary down regulation in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD002808.
10. Assisted Reproductive Technology National Summary Report. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. 2012;1:82 (<https://www.cdc.gov/art/pdf/2012-report/art-2012-fertility-clinic-report.pdf>).
11. CARTR Plus 2013 Report. The Canadian Assisted Reproductive Technologies Register (CARTR). (<https://cfas.ca/cartr-annual-reports.html>).
12. Wang YA, Healy D, Black D, Sullivan AD. Age-specific success rate for women undertaking their first assisted reproduction technology treatment using their own oocytes in Australia, 2002– 2005. *Hum Reprod*. 2008; 23(7):1633-8.
13. van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PM, Repping S. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF) : a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16(6):577-89.
14. Gesink Law DC, Macle hose RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod* 2007;22(2):414-420.
15. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology—a systematic review. *Hum Reprod Update* 2007;13(5):433-444.
16. Griesinger G, Felberbaum R, Diedrich K. GnRH antagonists in ovarian stimulation: a treatment regimen of clinicians' second choice? Data from the German national IVF registry. *Hum Reprod* 2005;20(9):2373-75.
17. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted conception: a Cochrane review. *Reprod Biomed Online* 2007;14(5):640-9.
18. Albano C, Felberbaum RE, Smitz J, et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. European Cetrorelix Study Group. *Hum Reprod*. 2000;15(3):526-531.
19. Al Inany HG, Youssef MAFM, Aboulghar M, Broekmans FJ, Sterrenburg MD, Smit JG, Abou-Setta AM. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;5:CD001750.
20. Pundir J, Sunkara SK, El-Toukhy T, Khalaf Y. Meta-analysis of GnRH antagonist protocols: do they reduce the risk of OHSS in PCOS? *Reproductive BioMedicine Online* 2012;24:6-22.
21. Xiao JS, Su CM, Zeng XT. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in supposed normal ovarian responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(9):e106854.
22. Griesinger G, Diedrich K, Devroey P, Kolibianakis EM. GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2006;12(2),159-168.
23. Humaidan P, Bredkjaer HE, Bungum L, et al. GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Hum Reprod*. 2005;20(5):1213-1220.
24. Youssef MAFM, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, Aboulfotouh I, van Wely M. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;10:CD008046.
25. Humaidan P, Polyzos NP. Human chorionic gonadotro-

- pin vs. gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in assisted reproductive technology—"The king is dead, long live the king!". *Fertil Steril* 2014;102(2):339-341.
26. The European and Middle East Orglutron Study Group. Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2001;16(4): 644-51.
  27. Kolibianakis M, Collins J, Tarlatzis BC, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G. Among patients treated for IVF with gonadotropins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2006;12(6):651-71.
  28. Badrawi A, Al-Inany H, Hussein M, Zaki S, Ramzy AM. Agonist versus antagonist in ICSI cycles :a randomized trial and cost effectiveness analysis. *Middle East Society Journal* 2005;10(1):49-54.
  29. Xavier P, Gamboa C, Calejo L, et al. A randomised study of GnRH antagonist (cetorelix) versus agonist (busere line) for controlled ovarian stimulation: effect on safety and efficacy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;120(2):185–189
  30. Luo S, Li S, Li X, Bai Y, Jin S. Effect of gonadotropin-releasing hormone antagonists on intrauterine insemination cycles in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Gynecological Endocrinology* 2014;30(4):255-259.
  31. Al-Inany H, Aboulghar MA. GnRH antagonist in assisted reproduction Cochrane systematic review. *Hum Reprod* 2002;17(4):874-85.
  32. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015;103(6):44–50.
  33. Schally AV, Arimura A, Kastin AJ. Gonadotropin-releasing hormone:one polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle stimulating hormones. *Science* 1971;173:1036-8.
  34. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2008;90(3):188-93.

# Analysis of Sociodemographic Characteristics of Early and Advanced Stage Chronic Kidney Disease Patients

## Erken ve İleri Evre Kronik Böbrek Hastalarının Sosyodemografik Özelliklerinin Analizi

Ustun YILMAZ<sup>1</sup>, Selin KIR<sup>2</sup>, Ayca INCI<sup>1</sup>, Nilgun AKSOY<sup>3</sup>, Gulay DEMIRTAS<sup>1</sup>, Semih GUL<sup>1</sup>, Ummuhan MADEN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital, Nephrology, Antalya, Türkiye

<sup>2</sup> University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital, Internal Medicine, Antalya, Türkiye

<sup>3</sup> Akdeniz University Faculty of Nursing, Surgical Nursing, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi  
Correspondence Address

**Ustun YILMAZ**  
University of Health Sciences  
Antalya Training and Research  
Hospital, Nephrology,  
Antalya, Türkiye  
ustunfy@gmail.com

Geliş tarihi / Received : Tem 28, 2020  
Kabul tarihi / Accepted : Ara 11, 2020  
Elektronik yayın tarihi : Eyl 01, 2021  
Online published

Bu makalede yapılacak atıf:  
Cite this article as:  
Yilmaz U, Kir S, Inci A, Aksoy N,  
Demirtas G, Gul S, Maden U.  
Analysis of Sociodemographic  
Characteristics of Early and  
Advanced Stage Chronic Kidney  
Disease Patients

Akd Tıp D / 2021; 7(3):424-429

Ustun YILMAZ  
ORCID ID: 0000-0003-0237-0278  
Selin KIR  
ORCID ID: 0000-0001-7792-0882  
Ayca INCI  
ORCID ID: 0000-0002-7894-8913  
Nilgun AKSOY  
ORCID ID: 0000-0001-9038-3348  
Gulay DEMIRTAS  
ORCID ID: 0000-0001-5273-1452  
Semih GUL  
ORCID ID: 0000-0003-3494-3931  
Ummuhan MADEN  
ORCID ID: 0000-0002-9195-6918

### ABSTRACT

#### Objective

It was aimed to investigate sociodemographic features of chronic kidney disease patients, analyze difference of these features in early and advanced stage patients, find correctable factors that may change course of disease and to find new solutions in treatment and follow-up.

#### Material and Methods

Predialysis 345 patients diagnosed with chronic kidney disease were retrospectively analyzed. Patients were divided into early and advanced stages. Patients with Glomerular Filtration Rate 30 ml / min were defined as early stage, <30 ml / min as advanced stage. Sociodemographic and disease related features and laboratory parameters of patients were analyzed.

#### Results

In the study, 243 (70.4%) patients were early stage and 102 (29.6%) patients were advanced stage chronic kidney patients. Most common etiologies are; In early stage, chronic glomerulonephritis (30.5%), diabetes mellitus (16.9%) and genetic diseases (16.0%), while at advanced stage, diabetes mellitus (34.3%), hypertension (16.7%) and unknown causes (15.7%) were. Alcohol use was higher and regular drug use was lower in early stage patients compared to advanced stage patients. In advanced stage patients, habit of exercising regularly was found to be low compared to early stage patients.

#### Conclusion

It was found that there were correctable factors that could change course of disease. These factors differed in early and advanced stages. It is necessary to be aware of these factors for slower progressive of disease and take precautions for correctable factors from early stages of disease.

#### Keywords

Chronic kidney disease, Correctable factors, Sociodemographic feature

**ÖZ****Amaç**

Kronik böbrek hastalarının sosyodemografik özelliklerinin araştırılması, erken ve ileri evre hastalarda bu özelliklerin farklılığının incelenmesi, hastalığın seyrini değiştirebilecek düzeltilebilir faktörlerin saptanması, tedavi ve takipte yeni çözümler bulunması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler**

Kronik böbrek hastalığı tanısı almış, prediyaliz 345 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar erken ve ileri evrelere ayrılmıştır. Glomerüler Filtrasyon Hızı  $\geq 30$  ml / dk olan hastalar erken,  $<30$  ml / dk olan hastalar ileri evre olarak tanımlandı. Hastaların sosyodemografik ve hastalıkla ilişkili özellikleri ile laboratuvar parametreleri analiz edilmiştir.

**Bulgular**

Çalışmada 243 (%70,4) hasta erken evre (Evre 1-2-3), 102 (%29,6) hasta ileri evre (Evre 4-5) kronik böbrek hastalığı olarak saptandı. En sık görülen etyolojiler; erken evrede kronik glomerulonefrit (%30,5), diabetes mellitus (%16,9) ve genetik hastalıklar (%16,0) iken ileri evrede diabetes mellitus (%34,3), hipertansiyon (%16,7) ve nedeni bilinmeyen (%15,7) sebepler idi. Erken evre hastalarda ileri evre hastalara kıyasla alkol kullanımının daha yüksek, düzenli ilaç kullanımının daha düşük olduğu saptandı. İleri evre hastalarda ise düzenli egzersiz yapma alışkanlığı erken evre hastalara göre düşük bulundu.

**Sonuç**

Hastalığın seyrini değiştirebilecek düzeltilebilir faktörlerin olduğu, erken ve ileri evrelerde bunların farklılık gösterebildiği görülmüştür. Daha yavaş progresyonlu hastalık seyri için bu faktörlerin farkında olunması ve hastalığın erken evrelerinden itibaren takip edilmesi önemlidir.

**Anahtar kelimeler**

Kronik Böbrek Hastalığı, Düzeltilebilir faktörler, Sosyodemografik özellikler

**Ethical approval:** This study was approved by the Ethics Committee of the Scientific Research Ethics Committee of Health Sciences University Antalya Training and Research Hospital for the study (Decision number: 10/22, decision date: 03/07/2020).

**INTRODUCTION**

Chronic kidney disease (CKD) is an important public health problem that has become almost epidemic in our country and in the world (1,2,3). CKD is a progressive disease and has an important place in terms of both morbidity and mortality for patients. It is a disease that places a great burden on the health budget as well as being common. The most common etiology is diabetes mellitus (DM), followed by hypertension (HT). Apart from these, glomerulonephritis, kidney stones, genetic kidney diseases and systemic diseases with kidney involve-

ment take place in etiology (4,5,6). In the course of CKD; serious complications develop due to many reasons such as problems related to uremic toxins, endocrinological disorders, metabolic disorders and anemia, and patients quality of life, social life and productivity are severely damaged.

While CKD and its complications harm patients in many respects, low socioeconomic factors, bad habits, and negative living conditions have also been found to facilitate the progression of the disease (7,8). Therefore, it is important to examine the sociodemographic characteristics of the patients. In our study, it was aimed to analyze the sociodemographic characteristics, laboratory parameters and etiologies of early and advanced CKD patients followed in our clinic and to identify correctable factors that may change the course of the disease.

**MATERIALS AND METHODS****Patients**

This study was conducted by retrospectively examining the files of 345 patients diagnosed with CKD who were followed up at the Nephrology clinic at the Health Sciences University Antalya Training and Research Hospital. Glomerular filtration rates (GFR) of patients; It was calculated using the formula 'Chronic kidney disease epidemiology collaboration' (CKD-EPI) (9). According to this calculation; Stage 1-2-3 patients with  $GFR \geq 30$  ml / min are defined as early stage, and Stage 4-5 patients with  $GFR <30$  ml / min are defined as advanced stage. Being diagnosed with CKD for at least 3 months, no history of kidney transplant and being over 18 years old were determined as the inclusion criteria for the study. Those excluded from these parameters were not included in the study. Approval was obtained from the ethics committee of Health Sciences University Antalya Training and Research Hospital for the study (Decision number: 10/22, decision date: 03/07/2020). The study was conducted in accordance with the ethical standards defined in the 1964 Helsinki declaration.

**Statistical analysis**

SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 23.0 was used for statistical analysis of the data obtained in the study. Descriptive analyzes were given with frequency distribution, mean and standard deviation. Initially, the normal distribution of data was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. As a result of the tests performed, the properties of normally distributed data were analyzed by parametric tests, and those that did not, were analyzed by non-parametric tests. Difference of two independent averages of the groups was made by using "student t test". In cases where parametric test assumptions were not provided, non-parametric alternative of this test, "Mann-Whitney U" was used. Pearson and Spearman correlation analysis was performed to determine the relationship between dependent quantitative variables. Statistical significance was accepted for  $P < 0.05$  values.

**RESULTS**

The study was performed in 345 patients with CKD who were at the pre-dialysis period at the Health Sciences University Antalya Training and Research Hospital. In our study, 243 (70.4%) patients were found to be in the early stage (Stage 1-2-3), and 102 (29.6%) patients were in the advanced stage (Stage 4-5). Sociodemographic characteristics of early and advanced stage patients are shown in Table I.

**Table I.** Distribution and comparison of socio-demographic and physical characteristics of patients by groups

	Stage 1-2-3 (n=243)	Stage 4-5 (n=102)		p
Age (Mean ± SD)	49.06±14.52	59.53±13.95	Z=-6.028	0.000*
Body mass index (Mean ± SD)	28.23±5.34	27.90±4.99	Z=-0.280	0.779*
Gender (%)				
Female	115(%47.33)	38(%37.25)	χ <sup>2</sup> = 2.95	0.086**
Male	128(%52.67)	64(%62.75)		
Education status			χ <sup>2</sup> = 8.28	0.082**
Illiterate	17 (%6.99)	14(%13.73)		
Elementary school	110(%45.27)	53(%51.96)		
Junior high school graduate	27(%11.11)	11(%10.78)		
High school graduate	57(%23.46)	14(%13.73)		
Graduated from a university	32(%13.17)	10(%9.80)		
Marital status			χ <sup>2</sup> =0.00	0.986**
Married	188(%77.37)	79(%77.45)		
Single	55(%22.63)	23(%22.55)		
Home partner status			χ <sup>2</sup> =7.348	0.119**
Lives with partner	68(%27.98)	31 (%30.39)		
Lives with partner and children	120(%49.38)	49 (%48.04)		
Lives alone	18(%7.41)	7 (%6.86)		
Lives with children	12(%4.94)	11 (%10.78)		
Lives with parents	25(%10.29)	4 (%3.92)		
Settlement unit			χ <sup>2</sup> =2.451	0.294**
City	154 (%63.37)	56(%54.90)		
District	60 (%24.69)	33(%32.35)		
Village	29 (%11.93)	13(%12.75)		
Home type			χ <sup>2</sup> =0.489	0.484**
Apartment	162(%66.67)	64(%62.75)		
Detached house + other	81(%33.33)	38(%37.25)		
Home ownership status			χ <sup>2</sup> =1.640	0.440**
Rent	76(%31.28)	29(%28.43)		
Belongs to the family	28(%11.52)	8(%7.84)		
Own home	139(%57.20)	65(%63.73)		
Working status			χ <sup>2</sup> =13.998	0.003**
Bodily work	72 (%29.6)	13 (%12.7)		
Retired	51 (%21.0)	43 (%42.2)		
Not working	100 (%41.2)	36 (%35.3)		
Desk job	20 (%8.2)	10 (%9.8)		
Income level status			χ <sup>2</sup> =3.272	0.195**
Under minimum wage	57(%23.46)	32(%31.37)		
Minimum wage	118(%48.56)	49(%48.04)		
Above minimum wage	68(%27.98)	21(%20.59)		
Smoking status			χ <sup>2</sup> =5.637	0.060**
Smoking	67(%27.57)	19(%18.62)		
Never smoked	133(%54.73)	55(%53.92)		
Quit smoking	43(%17.70)	28(%27.45)		
Alcohol using status			χ <sup>2</sup> =4.112	0.043
Yes	39(%16.05)	8(%7.84)		
No	204(%83.95)	94(%92.16)		
Surgical history			χ <sup>2</sup> =2.282	0.131**
Yes	131(%53.91)	64(%62.75)		
No	112(%46.09)	38(%37.25)		
Duration of kidney disease follow-up			χ <sup>2</sup> =19.971	0.000**
0-6 months	115(%47.33)	27(%26.47)		
6-12 months	15(%6.17)	8(%7.84)		
1-6 years	56(%23.05)	46(%45.10)		
6 years and over	57(%23.46)	21(%20.59)		
Use of a walking aid device			χ <sup>2</sup> =7.497	0.006**
Yes	11(%4.53)	13(%12.75)		
No	232(%95.47)	89(%87.25)		
Regular exercise status			χ <sup>2</sup> =7.695	0.006**
Yes	108(%44.44)	29(%28.43)		
No	135(%55.56)	73(%71.57)		
Family history of kidney disease			χ <sup>2</sup> =2.934	0.087**
Yes	90(%37.04)	28(%27.45)		
No	153(%62.96)	74(%72.55)		
Regular drug use status			χ <sup>2</sup> =6.905	0.009**
Yes	214(%88.07)	99(%97.06)		
No	29(%11.93)	3(%2.94)		

\*Mann-Whitney U test , \*\* Chi-square test

The analysis showed that the average age of advanced stage CKD patients was higher (Z=-6.028; p=.000). Gender and body mass index (BMI) parameters were not statistically different in early and advanced stage CKD patients (p> 0.05). No statistically significant difference was found between the stages in terms of education status, marital status, home partner status, settlement unit, home type, home ownership status, income level status, smoking status, surgical history, family history of kidney disease (p> 0.05). While the rate of physical work was high in the early stage patients, the rate of retirement was found to be significantly higher in the advanced stage patients (χ<sup>2</sup>=13.998; p=0.003). Alcohol use was higher (χ<sup>2</sup>=4.112; p=0.043) and regular drug use was lower (χ<sup>2</sup>=6.905; p=0.009) in the early stage compared to the advanced stage. In advanced stage patients, the habit of exercising regularly was lower compared to the early stage (χ<sup>2</sup>=7.695; p=0.006), while use of a walking aid device (χ<sup>2</sup>=7.497 ; p=0.006) was higher. Duration of kidney disease follow-up was determined to be concentrated between 0-6 months in the early stage and 1-6 years in the advanced stage (χ<sup>2</sup> = 19.971; p = 0.000).

**Table II.** Distribution of kidney disease causes by disease stage

Kidney Disease Cause	Stage 1-2-3 (n=243)	Stage 4-5 (n=102)
Chronic glomerulonephritis	74(%30.5)	8(%7.8)
Congenital structural disorders	2(%0.8)	-
Stone or obstruction	8(%3.3)	6(%5.9)
Hypertension	26(%10.7)	17(%16.7)
Genetic diseases	39(%16.0)	9(%8.8)
Diabetes mellitus	41(%16.9)	35(%34.3)
Systemic diseases	4(%1.6)	4(%3.9)
Urinary tract infection	1(%0.4)	-
Other reasons	13(%5.3)	7(%6.9)
Reason unknown	35(%14.4)	16(%15.7)

The distribution of causes CKD by early and advanced groups is shown in Table II. In etiology, chronic glomerulonephritis (30.5%), DM (16.9%) and genetic diseases (16.0%) were the most common causes of CKD in the early stage, while DM (34.3%), HT (16.7%) and unknown cause (15.7%) were the most common causes in advanced stage.

When early and advanced stage CKD groups were compared in terms of laboratory parameters; creatinine (Z = -14.147; P = 0.000), phosphorus (Z = -5.808; P = 0.000), uric acid (Z = -2.117; P = 0.034), parathormone (Z = -9.927; P = 0.000 ), ferritin (Z = -4.761; P = 0.000) and spot urine protein (Z = -3.667; P = 0.000) averages were found to be significantly higher in the advanced stage. Calcium (Z = -2.137; P = 0.033), GFR (Z = -14.481; P = 0.000) and hemoglobin (F = 0.078; P = 0.000) averages were found at a higher level in the early stage. It was found that there was no significant difference between the groups in terms of the average of albumin (Z = -1.333; P = 0.183) level (Table III).

**Table III.** Comparison of the laboratory parameters of the patients according to the stages

Laboratory Parameters	Stage 1-2-3 (n=243) (Mean ± SD)	Stage 4-5 (n=102) (Mean ± SD)	
Creatinine (mg / dl)	1.34±0.43	2.93±0.80	Z=-14.147 P=0.000*
GFR (ml / min / 1.73m2)	62.53±26.69	21.85±6.61	Z=-14.481 P=0.000*
Calcium (mg / dl)	9.76±5.15	9.27±0.70	Z=-2.137 P=0.033*
Phosphorus (mg / dl)	3.67±2.07	4.09±0.83	Z=-5.808 P=0.000*
Albumin (g / dl)	4.30±2.46	4.13±0.47	Z=-1.333 P=0.183*
Uric acid (mg / dl)	6.72±4.62	6.97±1.69	Z=-2.117 P=0.034*
Hemoglobin (g / dl)	13.08±1.89	11.90±1.78	F=0.078 P=0.000**
Parathormon (pg / ml)	72.16±61.85	188.32±124.92	Z=-9.927 P=0.000*
Ferritin (mcg / l)	69.55±76.38	108.99±103.99	Z=4.761 P=0.000*
Spot urine protein (mg / g)	1.98±3.28	2.52±2.97	Z=-3.667 P=0.000*

\*Mann-Whitney U testi

\*\*Independent Samples T Test

When correlation analysis between CKD disease stage and laboratory parameters is made; creatinine ( $r = 0.763$ ;  $p < 0.001$ ), phosphorus ( $r = 0.313$ ;  $p < 0.001$ ), uric acid ( $r = 0.114$ ;  $p = 0.034$ ), parathormone ( $r = 0.535$ ;  $p < 0.001$ ), ferritin ( $r = 0.257$ ;  $p < 0.001$ ) and spot urine protein ( $r = 0.198$ ;  $p < 0.001$ ) statistically significant positive correlation was found. Mean levels of hemoglobin ( $r = -0.279$ ;  $p < 0.001$ ), GFR ( $R = -0.781$ ;  $p < 0.001$ ) and calcium ( $R = -0.115$ ;  $p < 0.001$ ) were statistically significant negative correlations between the disease stage.

## DISCUSSION

It is a disease that should be taken seriously in terms of the burden of CKD costs on the countries and the increasing frequency of them. Therefore, it seems important to take precautions according to the results that may change the course of the disease as a result of examining the life styles, social status, habits, kidney disease causes, and biochemical disorders related to the disease. In our study, we examined the sociodemographic features and laboratory parameters of our patients diagnosed with predialysis CKD, which were followed up in our clinic, for early and advanced stages.

In our study, we found that the average age of patients with advanced stage was higher. This finding is in line with the information that advancing age is a risk factor for chronic kidney diseases (10,11).

It has been reported that weight gain increases the risk of CKD, even if it falls within the normal BMI limits (12). In addition, in patients who have not started renal replacement therapy, it was determined that oral intake began to deteriorate when GFR decreased below 50 ml/min, impaired renal function increased and provided the basis for malnutrition (13). In our study, no difference was found between BMI according to disease stages.

In the CREDIT study conducted in our country, female gender was found to be a risk factor for CKD (3). In another study,

male gender (70.7%) was found in the majority (14). In our study, no difference was found in terms of gender in both early and advanced stages.

Increasing the level of education; Adopting a lifestyle that will prevent the development of many systemic diseases known to be included in the CKD etiology is an important factor in terms of having disease awareness and compliance with treatment. In some studies supporting this situation, low level of education has been reported to be a risk factor for CKD (10). In our study, no difference in education level was found between early and advanced stage CKD patients.

In a study conducted by Inci et al., It was stated that parameters such as the patient's home partner status, settlement unit, home type, home ownership status, income level did not differ between the disease stages (15). Similarly, in our study, no difference was found between these parameters and disease stages.

CKD is a disease that leads to significant loss of labor and associated decline in income. In our study, no difference was observed in the income levels of patients according to the stages. The reason for this may be that the income level was offset due to the high rate of physical work of early stage patients and the high number of retirements in advanced stage patients.

In a study, smoking and alcohol use have been reported to accelerate CKD development and disease progression (16). In our study, we found that while the rate of those who smoke in the early stages is high, the percentage of those who quit smoking in the advanced stage is high, but there is no statistical difference between the stages. We found that alcohol use was significantly higher in the early stages. This may be associated with a decrease in alcohol use behavior due to low awareness of the disease at the early stage or due to increased anxiety with disease progression.

In our study, it was found that after the diagnosis of CKD, the duration of kidney disease follow-up was concentrated in 0-6 months in the early stage patients, and in 1-6 years in the advanced stage patients. Long follow-up in advanced stage patients is an expected finding.

In our study, use of a walking aid device was significantly more frequent in advanced stage patients. This need is thought to occur due to the advanced complications of CKD disease and additional medical problems brought about by the increase in age.

It has been reported that a moderate exercise is recommended in patients with CKD, since it reduces bone and joint diseases and cardiovascular risk caused by age (17). In our study, regular exercise was found to be higher in the early stage, while the rate of regular exercise decreased as the disease stage progressed.

Family history of kidney disease was similarly detected in early and advanced stage patients. This is an expected finding. When studies on regular drug use were examined; It has been reported that the level of importance that individuals attach to their illness and not knowing the drug benefits due to lack of education affect adherence to treatment (18,19). In our study, it was found that regular drug use was higher in advanced

CKD patients. The reason for this situation may be due to factors such as those with early stage disease not being able to grasp the importance of the disease or not knowing the benefit of the drug for the disease.

Among the causes leading to chronic kidney failure, DM, HT and glomerulonephritis was reported as the first three causes (4-6). When the causes leading to kidney disease were examined in our study; the three most common etiologies; while chronic glomerulonephritis was 30.5%, DM 16.9% and genetic diseases were 16.0% in early stage patients, DM was 34.3%, HT 16.7% and unknown reason 15.7% in advanced stage patients. Glomerulonephritis and genetic-induced kidney diseases may have caused an early and advanced etiological factor difference due to their early follow-up in our clinic.

In our study, it was observed that the level of creatinine, phosphorus, parathormone, uric acid, ferritin and spot urine proeinuria was higher in advanced stage patients and positively correlated with the disease stage. GFR, calcium, hemoglobin levels were found to be low in advanced stage and negatively correlated with disease stage. Although albumin levels were found to be relatively lower in advanced stage, there was no statistically difference between stages. These findings were found to be compatible with the literature (1,20).

Due to the fact that some patients received a diagnosis in an external center and then began to follow up to our clinic, the inability to reach all of the GFR values at the time of diagnosis, the fact that it is single-center and cross-sectional, can be shown among the limitations of our study.

## CONCLUSIONS

In our study, the three most common etiologies in CKD are; while chronic glomerulonephritis, DM and genetic diseases were detected in early stage patients, DM, HT and unknown causes were found in advanced stage patients. It was found that the average age of patients with advanced stage, the use of a walking aid device was higher and the regular exercise rate was lower in these patients. In early stage patients, it was observed that alcohol use was high and regular drug use was lower. These findings indicate that there are correctable causes that can cause this disease to progress. These factors differed in early and advanced stages. It is necessary to be aware of these factors for slower progressive of the disease and take precautions for correctable factors from early stages of disease. Our study and new studies to be conducted in a multi-centered manner with more patients will illuminate this issue more and will guide the follow-up of this disease.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interest.

Financial Disclosure: There are no financial supports.

Ethical approval: This study was approved by the Ethics Committee of the Scientific Research Ethics Committee of Health Sciences University Antalya Training and Research Hospital for the study (Decision number: 10/22, decision date: 03/07/2020).

## REFERENCES

1. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012; 14;379(9811):165-80.
2. Süleymanlar G. Kronik Böbrek Hastalığı ve Yetmezliği: Tanımı, Evreleri ve Epidemiyolojisi. *Türkiye Klin J Int Med Sci* 2007; 3(38).
3. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, Ecder T, Yılmaz ME, Çamsarı T, Başçı A, Odabas AR, Serdengeçti K. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(6):1862-71.
4. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Clasification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 1):S1-266.
5. Hart PD, Bakris GL. Hypertensive nephropathy: prevention and treatment recommendations. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11(16):2675-86.
6. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Yee-Moon Wang A, Yang CW. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013; 382(9888):260-72.
7. Naicker S. End-stage renal disease in sub-Saharan and South Africa. *Kidney Int Suppl* 2003; (83):S119-22.
8. Zeng X, Liu J, Tao S, Hong HG, Li Y, Fu P. Associations between socioeconomic status and chronic kidney disease: a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 2018; 72(4):270-279.
9. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9):604-12.
10. Bartmańska M, Więcek A. Chronic kidney disease and the aging population. *G Ital Nefrol* 2016; 33 Suppl 66:33.S66.11.
11. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139(2):137-47.
12. Ryu S, Chang Y, Woo HY, Kim SG, Kim DI, Kim WS, Suh BS, Choi NK, Lee JT. Changes in body weight predict CKD in healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(9):1798-805.
13. Mehrotra R, Kopple JD. Nutritional management of maintenance dialysis patients: why aren't we doing better? *Annu Rev Nutr* 2001; 21: 343-79.
14. Ladi-Akinyemi TW, Ajayi I. Risk factors for chronic kidney disease among patients at oabisi onabanjo univer sity teaching hospital in sagamu, Nigeria: A retrospective cohort study. *Malawi Med J* 2017; 29(2):166-170.
15. İnci A, Çoban M, Sarıkaya M, Maden Ü. Prediyaliz Kronik Böbrek Hastalarında Kesitsel Bir Çalışma: Yaşam Kalitesi ve Etkileyen Faktörler. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2017; 18:130-135
16. Shankar A, Klein R, Klein BE. The association among

- smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. *Am J Epidemiol* 2006; 164(3):263-71.
17. Taş D, Akyol A. Egzersiz ve Kronik Böbrek Yetmezliği. *Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Hemşireleri Derneği Nefroloji Hemşireliği Dergisi* 2017;1 (12).
  18. Kamran A, Sadeghieh Ahari S, Biria M, Malepour A, Heydari H. Determinants of patient's adherence to hyper tension medications: application of health belief model among rural patients. *Ann Med Health Sci Res* 2014;4(6):922-7.
  19. Yakar B, Demir M. Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Antihipertansif İlaç Tedavisine Uyum Oranları ve Etkileyen Faktörlerin Araştırılması. *Dicle Tıp Dergisi / Dicle Med J* 2019; 46 (4) : 685 - 696.
  20. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. *Nefroloji El Kitabı*, 4.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2007 , sayfa 283-323.



# Suçta Sürüklenen Çocuklarda Akıllı Telefon Bağımlılığı, Siber Zorbalık ve Siber Mağduriyetin Değerlendirilmesi

## Evaluation of Smartphone Addiction, Cyberbullying and Cyber Victimization in Children Dragged to Crime

Özge Gizli ÇOBAN, Arif ÖNDER

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi  
Correspondence Address

**Özge GİZLİ ÇOBAN**

Akdeniz Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh  
Sağlığı Anabilim Dalı,  
Antalya, Türkiye  
ozgegizli87@gmail.com

Geliş tarihi / Received : Oca 08, 2021  
Kabul tarihi / Accepted : Mar 04, 2021  
Elektronik yayın tarihi : Eyl 01, 2021  
Online published

Bu makalede yapılacak atf:

Cite this article as:  
Gizli Çoban Ö, Önder A.  
Suçta Sürüklenen Çocuklarda Akıllı  
Telefon Bağımlılığı,  
Siber Zorbalık ve Siber  
Mağduriyetin Değerlendirilmesi  
Akd Tıp D / 2021; 7(3):430-435

Özge Gizli ÇOBAN,  
ORCID ID: 0000-0003-4533-105X  
Arif ÖNDER  
ORCID ID: 0000-0003-0571-9295

### Öz:

#### Amaç:

Bu çalışmada polikliniğimize adli vaka olarak gelen suçta sürüklenen çocuklarda, akıllı telefon bağımlılığı, sosyal medya bağımlılığı, siber zorbalık ve siber mağduriyetin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

#### Yöntem:

Bu çalışmaya, polikliniğimize Eylül 2019-Temmuz 2020 tarihleri arasında adli makamlarca yönlendirilen 12-15 yaş arası suçta sürüklenen çocuklar alınmıştır. Olgulara Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeği, Olweus Akran Zorbalığı Ölçeği, Sosyal Medya Bağımlılığı Ölçeği Kısa Formu, Siber Zorbalık ve İnternet Saldırganlığını Tarama Ölçeği(SZİSTÖ) verilmiştir.

#### Bulgular:

Çalışmaya alınan 45 olgunun 35'i (%77,8) erkek, 10'u (%22,2) kızdır. İşlendiği iddia olunan en sık suç %28,9 ile "kavga/yaralama"dır. Akıllı telefon bağımlılığı ölçeğinden elde edilen skorlar "düşük/orta/yüksek" olarak kategorize edildiğinde, %62,2'sinin düşük, %24,4'ü orta, %4,4'ünün yüksek kategorisinde olduğu saptanmıştır. Olguların sadece 2'sinde (%4,4) sosyal medya bağımlılığı saptanmıştır. Olgular akran zorbalığı açısından değerlendirildiğinde %15,6'sının mağdur, %8,6'sı zorba, %73,3'ünün ne mağdur ne de zorba olduğu saptanmıştır. SZİSTÖ'ne göre olguların %15,6'sının siber mağduriyet yaşadığı, %8,9'unun siber zorbalık yapmış olduğu saptanmıştır.

#### Sonuç:

Suçta sürüklenen çocuklardaki akıllı telefon bağımlılığı, sosyal medya bağımlılığı ve bunların neden olabileceği siber zorbalık ve siber mağduriyet arasındaki ilişkileri belirlemek için büyük örneklemle ihtiyaç vardır. Hem ailelere hem de öğretmen ve öğrencilere yönelik telefon ve bilgisayar gibi teknolojik araçların bilinçli olarak kullanılması, güvenli internet kullanımı, siber zorbalık ve siber suç farkındalığını sağlayacak eğitimler verilmelidir.

Anahtar kelimeler: Suçta sürüklenen çocuk; Akıllı telefon bağımlılığı; Zorba; Mağdur; Siber zorbalık

#### Abstract:

Objective: In the present study, it was aimed to evaluate smartphone addiction, social media addiction, cyberbullying and cybervictimization in children dragged into crime who applied our outpatient clinic as forensic case.

Method: Subjects between the ages of 12-15, who were referred to our outpatient clinic by the judicial authorities between September 2019-July 2020, were included in this study. The subjects

DOI: 10.53394/akd.981548

were given the Smartphone Addiction Scale, the Olweus Peer Bullying Scale, the Short Form of the Social Media Addiction Scale, the Cyberbullying and Internet Aggression Screening Scale.

### Results:

Of the 45 cases included in the study, 35(77,8%) were male and 10(22,2%) were female. The most commonly committed crime was "fight / injury" with 28,9%. When the scores obtained from the Smartphone Addiction Scale were categorized as "low / medium / high", 62,2% were in the low, 24,4% in the medium and 4,4% in the high category. Social media addiction was found in only 2 (4,4%) of the cases. When the cases are evaluated in terms of peer bullying, it was found that 15,6% were victims, 8,6% were bullies, and 73,3% were neither victim nor bully. According to the CBOASI, 15,6% of the cases experienced cyber victimization and 8,9% had cyberbullying.

### Conclusion:

Large samples are needed to determine the relationships between smartphone addiction, social media addiction and cyberbullying and cybervictimization among children dragged into crime. Education should be given to both parents and teachers and students to ensure conscious use of technological tools such as phones and computers, internet security, cyberbullying and cybercrime awareness.

**Keywords:** Juvenile delinquency; Smartphone addiction; Bully; Victim; Cyberbullying

### Giriş

Kanunlarda suç olarak tanımlanan bir fiili işlediği iddiası ile hakkında soruşturma ya da kovuşturma yürütülen veya işlediği iddia olunan fiilden dolayı hakkında güvenlik tedbiri konulmasına karar verilen çocuklar, Çocuk Koruma Kanununa göre "Suça Sürüklenen Çocuk" olarak tanımlanmaktadır. Bu yaklaşımla suça sürüklenen çocuğun cezalandırılması yerine korunması amaçlanmış olup, çocuğun suçun faili olmayıp suça sürüklendiği kabul edilmiştir (1).

Adli psikiyatrik değerlendirme, çocuk ve gençlerde mahkeme karar süreci için rapor düzenlenerek bilgi sağlanmasına ek olarak, eşlik edebilecek psikiyatrik hastalıkların değerlendirilmesi ve çocuğun korunabilmesi için de ayrıca önemlidir. Çocuğun suçun hukuki anlam ve sonuçlarını algılayıp algılamadığı ve davranışlarını yönlendirme yeteneğinin gelişip gelişmediği, suça sürüklenen çocuklara yönelik olarak adli kurumlarca en sık sorulan sorudur (2). Bu değerlendirmede çocuğun içinde doğup büyüdüğü çevre koşulları ile birlikte zihinsel, fiziksel, ruhsal, sosyal ve ahlaki ve sosyal gelişimi değerlendirilir (3).

Günümüz toplumunda insanlar başta akıllı telefonlar olmak üzere, çeşitli elektronik iletişim araçlarıyla, sosyal medya aracılığıyla diğer insanlarla iletişime geçebilmektedir. Fakat birçok avantajı olan sosyal medya, bazı tehlikeleri de beraberinde getirmektedir (4). Özellikle, ergenler hala sosyal olarak gelişme sürecinde oldukları için akıllı telefon bağımlılığına karşı savunmasızdırlar (5). Sosyal ağların kriminal kullanımı, sosyal ağ kullanımının yaygınlaşması ile birlikte sosyal ağlara ayrılan zamanın artmasıyla önemli bir sorun haline gelmiştir. Sosyal ağ aracılığıyla suçla karşı karşıya kalınması, yeni suç kavramlarını da beraberinde getirmiştir (6). Yapılan çalışmalar, ergen akıllı telefon bağımlılığının, siber cinsel içeriğe erişme olasılığı ve siber sözlü şiddete katılma sıklığı üzerinde önemli ölçüde etkiye sahip olduğunu göstermiştir (5). Bir grup üniversitesi öğrencisinde yapılan güncel bir çalışmada, akıllı telefon bağımlılığının siber zorbalığı öngörebileceği sonucuna varılmıştır (7).

Bizim çalışmamızda polikliniğimize adli vaka olarak gelen suça sürüklenen çocuklarda, akıllı telefon bağımlılığı, sosyal medya bağımlılığı, siber zorbalık ve siber mağduriyetin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma bu alanda yapılan ilk çalışmadır.

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniğine Eylül 2019- Temmuz 2020 tarihleri arasında adli makamlarca suç işlediği iddiası ile adli rapor düzenlenmesi için yönlendirilen 12-15 yaş arası suça sürüklenen 45 çocuk alınmıştır. Suç işleme iddiası dışındaki diğer nedenlerle rapor düzenlenmesi için yönlendirilen adli olgular ve eşlik eden zihinsel geriliği olan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütülmüş olup Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar no:788/ tarih: 28/08/2019). Tüm katılımcılara çalışma ile ilgili bilgi verilmiştir ve çalışmaya katılmaya gönüllü olanlar, yazılı onam formları alındıktan sonra verilen ölçekleri doldurmuşlardır. Çalışmaya okuma-yazmayı bilen ve zihinsel gelişimi normal düzeyde olan çocuk ve ergenler alınmıştır.

Sosyodemografik veri formu: Araştırmacılar tarafından hazırlanmıştır. Yaş, cinsiyet, anne ve babanın ayrı olup olmadığı, annenin eğitim düzeyi, babanın eğitim düzeyi, sosyoekonomik düzey, sigara ve madde kullanımı, evde televizyon/bilgisayar/tablet/kendine ait akıllı telefon/oyun konsolu olup olmadığı, varsa bunlarla günlük ne kadar süre geçirdiği, oynadığı oyunlarda çoklu online veya tek kişilik oyunlardan hangisi tercih ettiği görüşmecisi tarafından sorularak değerlendirildi. İşlediği iddia olunan suç ve daha önce adli vaka olarak gelip gelmediği müzekkerede yazılan bilgilerden elde edildi.

**Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeği:** Kwon ve arkadaşları (8) tarafından geliştirilen ölçeğin lise öğrencilerinde Türkçe standardizasyonunu Şata ve arkadaşları yapmıştır (9). Ölçek, bireyin akıllı telefona bağımlılığını ölçmekte olup, 6'lı Likert türü derecelemeyi kullanan 33 maddeden oluşmaktadır. Bu ölçekten elde edilen puan aralığı 33 ila 198 puan arasındadır. Yüksek puanlar ciddi telefon bağımlılığına işaret etmektedir. Bu çalışmada akıllı telefon bağımlılığı skorları yorumlanırken, 33-88 arası düşük, 89-143 arası orta ve 144-198 arası yüksek olarak yorumlandı (10).

**Olweus Akran Zorbalığı Ölçeği:**

Dan Olweus tarafından 1983 yılında geliştirilmiş ve 1996 yılında yeniden düzenlenmiştir (11). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2018 yılında Sipahi ve Karababa tarafından yapılmıştır (12). Ölçek 39 maddeden oluşmaktadır. Anketin başında, akran zorbalığının ayrıntılı bir açıklaması vardır. Ölçeğin zorbalık ve mağduriyet olmak üzere iki alt boyutu vardır. Genellikle zorba ve mağdur maddelerine verilen yanıtlar gençleri katılmayan, mağdur, zorba ve zorba mağdur grupları olarak sınıflandırmak için kullanılır. Zorbalık veya mağduriyetin ayda 2-3 kez yinelenmesi durumunda bireyin zorba veya mağdur olduğuna karar verilmektedir.

Sosyal Medya Bağımlılığı Ölçeği Kısa Formu: Bu ölçek Van den Eijnden, Lemmens ve Valkenburg (13) tarafından geliştirilmiştir. Ölçeğin geçerlik ve güvenilirlik çalışması Taş tarafından yapılmıştır (14). Ölçek, 9 "evet / hayır" sorusundan oluşmaktadır. Beş veya daha fazla madde " evet " olarak kodlanırsa, bu kişinin sosyal medya bağımlılığı olduğunu gösterir.

**Siber Zorbalık ve İnternet Saldırancılığını Tarama Ölçeği:**

Öğrencilerin siber zorbalık ve/veya siber mağduriyet yaşayıp yaşamadıklarını belirlemek için Hinduja ve Patchin (15) tarafından geliştirilen bir ölçek olup, Özdemir ve Akar (16) tarafından Türkçeye adaptasyonu yapılmıştır. Ölçek, 9'ar maddeden oluşan 'Siber Zorba Kurbanı Olma' ve 'Siber Zorba Olma' olmak üzere iki ayrı alt-ölçekten oluşmaktadır. Çalışmamızda SPSS Statistics 20 programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için frekans ve yüzde kullanılmıştır. Çalışmada kategorik verilerin değerlendirilmesinde "ki kare testi" kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak seçilmiştir.

**Bulgular**

Çalışmaya alınan 45 olgunun 35'i (%77,8) erkek, 10'u (%22,2) kızdır. Olguların 14'ünün (%31,1) ebeveynleri ayrı yaşamaktadır. %17,8'si sigara kullandığını belirtmiş olup, hiçbirisi madde kullanmadığını belirtmiştir. İşlendiği iddia olunan en sık suç %28,9 ile "kavga/yaralama" olup, bunu %15,9 oranları ile "hırsızlık" ve "cinsel istismar" suçu izlemektedir. Olguların %40'ı bilgisayarının, %33,3'ü tabletinin, %80'i akıllı telefonunun, %15,6'sı da oyun konsolunun olduğunu belirtmiştir (Tablo I). %48,9'u online diğer kişilerle oynanan oyunları, %22,2'si tek kişilik oyunları tercih ettiğini belirtmiştir.

Akıllı telefon bağımlılığı ölçeğinden elde edilen skorlar "düşük/orta/yüksek" olarak kategorize edildiğinde, %62,2'sinin düşük, %24,4'ü orta, %4,4'ünün yüksek kategorisinde olduğu saptanmıştır. Olguların sadece 2'sinde (%4,4) sosyal medya bağımlılığı saptanmıştır.

Olweus akran zorbalığı ölçeğine göre olgular akran zorbalığı açısından değerlendirildiğinde %15,6'sının mağdur, %8,6'sının zorba, %73,3'ünün katılmayan (ne mağdur ne de zorba) olduğu saptanmıştır. Siber Zorbalık ve İnternet Saldırancılığını Tarama Ölçeğine göre olguların %15,6'sının siber mağduriyet yaşadığı, %8,9'unun siber zorbalık yapmış olduğu saptanmıştır.

**Tablo I.** Çalışma grubunun demografik özellikleri

Cinsiyet	Erkek: 35 (%77,8) Kız: 10 (%22,2)
Sigara kullanımı	Evet: 8 (%17,8) Hayır: 34 (%75,6) Bilinmiyor: 3
Madde kullanımı	Evet: 0 Hayır: 39 Bilinmiyor: 6
Suç tipi	Kavga-yaralama: %28,9 Hırsızlık: %15,6 Cinsel istismar: %15,6 Uyuşturucu ticareti: %2,2 Diğer: %26,6
Dizüstü bilgisayar	Var : 17 (%17,8) Yok : 27 (%60,0)
Masaüstü bilgisayar	Var: 18 (%40) Yok: 26 (%57,8)
Tablet	Var: 15 (%33,3) Yok: 27 (%60)
Akıllı telefon	Var:36 (%80) Yok:9 (%20)
Oyun konsolu	Var:7 (%15,6) Yok: 35 (%77,8)

Akıllı telefon bağımlılığının akran zorbalığı/mağduriyeti, siber zorba/mağdur olma ile ilişkisi bulunmamıştır. Ölçek değerlendirmeleri Tablo II'de gösterilmiştir.

**Tablo II.** Ölçek skorlarının değerlendirilmesi

Ölçek adı	N (%)
Akıllı Telefon Bağımlılığı	Düşük: 28 (%62.2) Orta:11 (%24.4) Yüksek: 2 (%4.4)
Sosyal Medya Bağımlılığı	Var: 2 (%4.4) Yok: 43 (%95.6)
Olweus Akran Zorbalığı Ölçeği	Mağdur: 7 (%15.6) Zorba: 4 (%8.9) Ne zorba ne de mağdur: 33 (%73.3)
Siber Zorbalık ve İnternet Saldırancılığını Tarama Ölçeği	Siber-mağduriyet yaşayan: 7 (%15.6) Siber-zorbalık yapan: 4 (%8.9)

## Tartışma

Çalışmamızda suça sürüklenen çocuklarda akıllı telefon bağımlılığı, sosyal medya bağımlılığı, siber zorbalık ve siber mağduriyetin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Olguların %28,8'inin orta/yüksek düzeyde akıllı telefon bağımlılığının olduğu, %15,6'sının siber mağduriyet yaşadığı, %8,9'unun siber zorbalık yapmış olduğu saptanmıştır. Sosyal medya bağımlılığı ise %4,4'ünde tespit edilmiştir.

Akıllı telefonlar, günümüzün en dikkat çekici ve en hızlı yayılma teknolojisidir. Telefon görüşmeleri yapmanın yanı sıra, kullanıcılar oyun oynayabilir, arkadaşlarıyla sohbet edebilir, mesajlaşma sistemlerini kullanabilir, web hizmetlerine (örneğin, bloglar, ana sayfalar, sosyal ağlar) erişebilir ve bilgi arayabilirler (17, 18). Akıllı telefonların artan popüleritesi, aşırı kullanım nedeniyle birçok soruna yol açmıştır. Aşırı akıllı telefon kullanımı, okulda veya işte konsantrasyonu engelleyebilir ve boyun sertliği, bulanık görme, bilek veya sırt ağrısı ve uyku bozuklukları gibi fiziksel zorluklara neden olabilir. Ayrıca yüz yüze sosyal etkileşimi ve akademik başarıyı da azaltabilir ve ilişki sorunlarına yol açabilir (17).

Çocuk ve ergenlerin, erişkinlere kıyasla immatür öz kimliklerinden kaynaklanan zayıf kontrol yeteneklerinden dolayı daha güçlü bağımlılık belirtilerine sahip olma olasılıkları daha yüksektir. Dahası, çocukların akıllı telefon bağımlılığı eğilimlerinin sorunlu davranışlara yol açtığı ve duygusal zekayı engellediği doğrulandığı için, çocukların akıllı telefonlara olan ilgilerinin akranları ile etkileşim ve fiziksel aktiviteler için fırsatları azaltabileceğine dikkat edilmesi gereklidir (19).

Dünya geneline bakacak olursak Asyalı çocuk ve ergenlerde akıllı telefon bağımlılığının daha fazla olduğu görülmektedir (Britanya'da %10, İsviçre'de %17 ve Kore'de %31). Ülkemizde ortaokul 5. ve 6. sınıf öğrencilerinin akıllı telefon bağımlılık düzeylerini değerlendiren bir çalışmada örneklem grubunun %57,7'sinin akıllı telefon bağımlılığı gösterdiği belirtilmiştir (20). Bizim çalışmamızda suça sürüklenen çocuklarda akıllı telefona sahip olma oranı %80 olup, orta/yüksek düzey akıllı telefon bağımlılığı oranı %28,8 olarak bulunmuştur.

Sosyal medya kullanımı gençlerin hayatlarının normal bir parçası haline gelmiştir. Avantajları arasında arkadaşlarla iletişim kurma, bilgiye hızlı bir şekilde erişme ve yeni bilgiler edinme ve ebeveynler, aile üyeleri ve öğretmenler dahil olmak üzere yetişkin danışmanlarla iletişim halinde olma becerisi bulunur. Fakat aynı zamanda, yoğun ve sorunlu bir sosyal medya kullanımı zararlı niyetlere sahip yabancılarla potansiyel riskli çevrimiçi etkileşimi kolaylaştırır ve bağımlılık davranışlarına, sosyal geri çekilmeye ve bozulmuş sosyal işlevselliğe yol açar. Buna ek olarak, ergenleri siber zorbalık da dahil olmak üzere çevrimiçi saldırganlığa maruz bırakır (21). Farklı teorik çerçeveler ve psikometrik değerlendirmeler nedeniyle, sorunlu sosyal medya kullanımının yaygınlığına ilişkin %2,8 - %47 arasında farklı yaygınlık oranları bildirilmiştir (22). Bizim çalışmamızda suça sürüklenen çocuklarda sosyal medya bağımlılığı oranı %4,4'tür. Bu oranın düşük olmasının muhtemel sebebinin, sosyal medya bağımlılığının genel olarak erkeklere nazaran kızlarda daha sık görüldüğü ve

bizim çalışmamızda örneklemin %77,8'ini erkekler oluşturduğu için olduğu düşünülmüştür.

Çocukların, günlük hayatta genelde aile himayesinde olmaları sebebiyle normal hayatta karşılaşmadığı sorunlarla, sanal ortamda karşılaşması ve suçu işleyen kişileri kendine rol model alması olasıdır (23). Bununla uyumlu olarak internet bağımlılığı ve siber zorbalık ilişkisini araştıran çalışmalar, internetin aşırı kullanımı ile siber zorbalık arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (24, 25). Üniversite öğrencilerinde akıllı telefon bağımlılığı ile siber zorbalık ilişkisini araştıran bir çalışmada, akıllı telefon bağımlılığının siber zorbalığı öngörebileceği sonucuna varılmıştır (7).

Heiman "siber zorbalığı" elektronik medya yoluyla kasıtlı olarak bir başkasını utandırmak, aşağılamak veya ona zarar vermek olarak tanımlamıştır (26). Failler, kimliklerini gizlemek için takma adlarla kendilerini koruyabilirler. Bu anonimlik, siber zorbalığı İnternet kullanıcıları için daha yaygın ve çekici hale getirir. Zorbaların anonimliği ve dijital içeriğin aktarılmasının kolaylığından dolayı dijital dünya, bireylerin başkalarını istismar etmeleri için muazzam ve bir şekilde sonuç gelmez bir platformdur (27).

Belçika'da 1318 ergenle siber zorbalığa katılımlarıyla ilgili yapılan bir çalışmada, özellikle daha önce siber zorbalığa katılmış olma ve çevrimiçi risk davranışlarda bulunmanın siber mağdur olma riskini artırdığı, aynı zamanda geçmişte siber mağduriyet yaşamının da siber zorba olma riskini artırdığı bulunmuştur. Ayrıca kızların siber zorbalık mağduru olma olasılığının daha yüksek, erkeklerin ise elektronik zorbalığa daha meyilli olduğu bulunmuştur (28). 473 öğrenciyle yapılan başka bir çalışmada ise daha önce geleneksel zorbalığa maruz kalan öğrencilerin eski faillerini siber mağdur olarak seçme eğiliminde olduklarını göstermiştir (29). Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada 666 üniversite öğrencisinin % 22,5'inin en az bir kez siber zorbalık yaptığını ve % 55,3'ünün hayatları boyunca en az bir kez siber zorbalığa maruz kaldığı bildirildi (30). 372 ilkököl öğrencisiyle yapılan başka bir çalışmada %27'sinin siber zorbalığın kurbanı, % 18'inin zorba ve % 15'inin hem siber zorba hem de kurban olduğu belirtilmiştir (31). Yine ülkemizde bir grup ergen klinik örnekleme yapılan bir çalışmada siber mağduriyet ve siber zorbalık sıklığı sırasıyla % 62,6 ve % 53.3 olarak bildirilmiştir (32). Bizim çalışmamızda adli vaka olarak başvuran suça sürüklenen çocuklarda olguların %15,6'sı siber mağduriyet yaşadığını, %8,9'u ise siber zorbalık yapmış olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızdaki bu oranların diğer çalışmalara göre daha düşük çıkmasının muhtemel sebebi, bu çocukların kurumumuza adli rapor düzenlenmesi için yönlendirilmiş olmaları ve bu nedenle de işlemiş olabilecekleri başka suçları gizlemiş olmaları olabilir. Ayrıca çalışmamızda akıllı telefon bağımlılığı ile akran zorbalığı/mağduriyeti, siber zorba/mağdur olma arasında anlamlı ilişki bulunamamış olup, bu durum örneklem sayısının az olmasına bağlı olabilir. Bu parametrelerin suç tipleriyle de ilişkisini araştıran daha büyük örnekleme dahil eden çalışmaların literatüre katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Bu çalışma adli vaka olarak kurumumuza başvuran suça

sürüklenen çocuklarda akıllı telefon bağımlılığı, sosyal medya bağımlılığı, siber zorbalık ve siber mağduriyetin değerlendirildiği ilk çalışma olması açısından üstünlük taşımakla birlikte bu çalışmayla ilgili bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Birincisi örneklem sayısının az olması, siber zorba ve siber mağdur olma gibi alt gruplardaki olgu sayısının az olmasına yol açmış olup, bu durum istatistiksel gücü zayıflatmış olabilir. Ayrıca örneklem sayısının az olması, ölçek alt gruplarıyla işlendiği iddia olunan suç tipi arasında değerlendirme yapmaya olanak sağlamamıştır. İkincisi, ölçek puanlarına katkıda bulunabilecek olan eşlik eden psikiyatrik hastalıklar değerlendirilmemiştir. Üçüncüsü de, zorbalığa ilişkin değerlendirmelerin öz-bildirim ölçekleri ile yapılmış olması, gerçekte varoldan daha düşük zorbalık oranı değerlendirmelerine yol açmış olabilir.

### Sonuç:

Çalışmamızda olguların %28,8'inin orta/yüksek düzeyde akıllı telefon bağımlılığının olduğu, %15,6'sının siber mağduriyet yaşadığı, %8,9'unun siber zorbalık yapmış olduğu saptanmıştır. Adli olgularda akıllı telefon bağımlılığı ve siber zorbalığın değerlendirildiği kontrol grubunu da içeren daha büyük örneklem gruplarında gerçekleştirilecek çalışmalara ihtiyaç vardır. Akıllı telefon bağımlılığının siber zorbalığı öngördüğünü göz önüne alırsak (7), okullarda akıllı telefon bağımlılığı sıklığını tarama ve farkındalığı arttırmaya yönelik çalışmalar siber zorbalığı önlemeye yardımcı olabilir. Çalışmamızın, klinisyenlerin konuyla ilgili farkındalığını artırmak için bir ilk adım olacağını ve gelecekteki çalışmalar için bir başlangıç noktası olacağını umuyoruz. Aynı zamanda hem ailelere yönelik hem de okullarda öğretmen ve öğrencilere yönelik telefon ve bilgisayar gibi teknolojik araçların bilinçli olarak kullanılması, internet güvenliği, siber zorbalık ve siber suç farkındalığını sağlayacak eğitimler verilerek farkındalık, önleme ve müdahale konularında programların hazırlanması ve uygulanması için gerekli adımlar atılmalıdır. Etik Komite Onayı: Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (2019/788). Bu çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapılmıştır. Çalışmaya katılan tüm çocuklara ve ebeveynlerine çalışma hakkında bilgi verilmiştir.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Helsinki Bildirgesi'ne göre, katılımcıların tüm hakları korunmuş ve yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır

**Çıkar Çatışması:** Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Finansal destek alınmamıştır.

**Yazar Katkıları:** Konsept –ÖGÇ, AÖ; Tasarım – ÖGÇ, AÖ; Denetim – ÖGÇ, AÖ; Kaynaklar –AÖ, ÖGÇ Materyaller –ÖGÇ, AÖ; Veri Toplanması ve / veya İşlemesi – ÖGÇ, AÖ Analiz ve / veya Yorum - AÖ, ÖGÇ; Literatür Taraması – ÖGÇ, AÖ; Yazıyı Yazan – ÖGÇ, AÖ.

### Kaynakça

1. Sarı SA, Çiçek AU, Bütün C, Yıldırım A. Sivas İlinde Suça Sürüklenen Çocuk Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri. The Bulletin of Legal Medicine. 2019;24(3):177-82. <https://doi.org/10.17986/blm.20192450173>
2. Köse S, Aslan Z, Başgül ŞS, Şahin S, Yılmaz Ş, Çıtak S, Tezcan E. Bir eğitim ve araştırma hastanesi çocuk psikiyatrisi polikliniğine yönlendirilen adli olgular. Anadolu Psikiyatri Derg. 2011;12:221-5.
3. Kurtuluş A, Salman N, Günbet G, Bora B, Cenger CD, Kemalettin A. Denizli ilinde 12-15 yaş arasındaki suça sürüklenen çocukların sosyodemografik özellikleri. Pamukkale Tıp Dergisi. 2009(1):8-14.
4. Urfalı SO. Sosyal Medya ve Siber zorbalık. <http://www.umut.org.tr/>
5. Choi J, Choi O-j, Kim J-h. Effects of adolescent smart phone addiction on cybersexual delinquency. Soc Behav Pers. 2017;45(5):819-31. <https://doi.org/10.2224/sbp.5916>
6. Ateş EC, Tokay A. Use Of Social Network (Media) and Crime Victimization. Online Journal of Technology Addiction and Cyberbullying. 2018;5(1):1-33.
7. Qudah MFA, Albursan IS, Bakhiet SFA, Hassan EMAH, Alfnan AA, Aljomaa SS, Ateik Al Khadner MM. Smart phone addiction and its relationship with Cyberbullying Among University students. Int J Ment Health Add. 2019;17(3):628-43. <https://doi.org/10.1007/s11469-018-0013-7>
8. Kwon M, Lee J-Y, Won W-Y, Park J-W, Min J-A, Hahn C, Gu X, Choi JH, Kim DJ. Development and validation of a smartphone addiction scale (SAS). PloS one. 2013;8(2):e56936. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056936>
9. Mehmet Ş, Çelik İ, Ertürk Z, Taş UE. Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeği'nin (ATBÖ) Türk lise öğrencileri için uyarılma çalışması. Eğitimde ve Psikolojide Ölçme ve Değerlendirme Dergisi. 2016;7(1):156-69. <https://doi.org/10.21031/epod.95432>
10. Gökbulut B. The Relationship Between Sense Of School Belonging And Smartphone Addiction Of High School Students. International Journal of Education Technology and Scientific Researches .2020;11(5)
11. Olweus D. Revised Olweus bully/victim questionnaire. British Journal of Educational Psychology. 1996.
12. Sipahi HT, Karababa AO. Olweus öğrenciler için akran zorbalığı anketinin Türkçeye ve Türkiye'ye uyarlanması ve geçerlilik, güvenilirlik analizi. Ege Tıp Dergisi. 2018;57(4):222-7.
13. Van Den Eijnden RJ, Lemmens JS, Valkenburg PM. The social media disorder scale. Comput Hum Behav. 2016;61:478-87. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2016.03.038>
14. Taş İ. The Social Media Addiction Scale (SF) for Adolescents: A Study of Validity and Reliability. Online Journal of Technology Addiction and Cyberbullying. 2017;4(1):27-40.

15. Hinduja S, Patchin JW. Cyberbullying: An exploratory analysis of factors related to offending and victimization. *Dev behav.* 2008; 29(2):129-56. <https://doi.org/10.1080/01639620701457816>
16. Özdemir M, Akar F. Lise öğrencilerinin siber-zorbalığa ilişkin görüşlerinin bazı değişkenler bakımından incelenmesi. *Kuram ve Uygulamada Eğitim Yönetimi Dergisi.* 2011;17(4):605-26.
17. Choi S-W, Kim D-J, Choi J-S, Ahn H, Choi E-J, Song W-Y, Kim S, Youn H. Comparison of risk and protective factors associated with smartphone addiction and Internet addiction. *J behav addict.* 2015;4(4):308-14. <https://doi.org/10.1556/2006.4.2015.043>
18. Wang P, Zhao M, Wang X, Xie X, Wang Y, Lei L. Peer relationship and adolescent smartphone addiction: The mediating role of self-esteem and the moderating role of the need to belong. *J behav addict.* 2017;6(4):708-17. <https://doi.org/10.1556/2006.6.2017.079>
19. Cho K-S, Lee J-M. Influence of smartphone addiction proneness of young children on problematic behaviors and emotional intelligence: Mediating self-assessment effects of parents using smartphones. *Comput Hum Behav.* 2017; 66:303-11. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2016.09.063>
20. Yıldız Durak H, Seferoğlu S. Ortaokul öğrencilerinin akıllı telefon kullanımları ve bağımlılık düzeyleriyle ilgili unsurlar. *Eğitim Teknolojisi Kuram ve Uygulama* 2018,1(8). <https://doi.org/10.17943/etku.288822>
21. Craig W, Boniel-Nissim M, King N, Walsh SD, Boer M, Donnelly PD, Fisch YH, Cieslik MM, Matos MG, Cosma A, Eijnden R, Vieno A, Elgar F, Molcho M, Bjereld Y, Pickett W. Social media use and cyber-bullying: a cross-national analysis of young people in 42 countries. *J Adolesc Health.* 2020;66(6):S100-S8. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2020.03.006>
22. Bányaı F, Zsila Á, Király O, Maraz A, Elekes Z, Griffiths MD, Demetrovics Z. Problematic social media use: Results from a large-scale nationally representative adolescent sample. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169839. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169839>
23. Ateş EC, Saluk A. Bilişim Suçları Kapsamında Suça Sürüklenen Çocukların İncelenmesi. *Humanitas Uluslararası Sosyal Bilimler Dergisi.* 2018. <https://doi.org/10.20304/humanitas.425792>
24. Chang F-C, Chiu C-H, Miao N-F, Chen P-H, Lee C-M, Chiang J-T, Pan YC. The relationship between parental mediation and Internet addiction among adolescents, and the association with cyberbullying and depression. *Compr psychiatry.* 2015;57:21-8. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.11.013>
25. Nartgün ŞS, Cicioğlu M. Problematic Internet Use and Cyber Bullying in Vocational School Students. *International online journal of educational sciences.* 2015;7(3).
26. Heiman T, Olenik-Shemesh D, Eden S. Cyberbullying involvement among students with ADHD: Relation to loneliness, self-efficacy and social support. *Eur J Spec Needs Educ.* 2015;30(1):15-29. <https://doi.org/10.1080/08856257.2014.943562>
27. Akbulut Y, Eristi B. Cyberbullying and victimisation among Turkish university students. *Australas. J. Educ. Technol.* 2011;27(7). <https://doi.org/10.14742/ajet.910>
28. Walrave M, Heirman W. Cyberbullying: Predicting victimisation and perpetration. *Child Soc.* 2011;25(1):59-72. <https://doi.org/10.1111/j.1099-0860.2009.00260.x>
29. König A, Gollwitzer M, Steffgen G. Cyberbullying as an act of revenge? *AUST J GUID COUNS.* 2010;20(2):210. <https://doi.org/10.1375/ajgc.20.2.210>
30. Dilmac B. Psychological needs as a predictor of cyber bullying: A preliminary report on college students. *Educational Sciences: Theory and Practice.* 2009;9(3):1307-25.
31. Arslan S, Savaser S, Hallett V, Balci S. Cyberbullying among primary school students in Turkey: Self-reported prevalence and associations with home and school life. *Cyberpsychol Behav Soc Netw.* 2012;15(10):527-33. <https://doi.org/10.1089/cyber.2012.0207>
32. Gül H, Fırat S, Sertçelik M, Gül A, Gürel Y, Kılıç BG. Cyberbullying among a clinical adolescent sample in Turkey: effects of problematic smartphone use, psychiatric symptoms, and emotion regulation difficulties. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology.* 2019;29(4):547-57. <https://doi.org/10.1080/24750573.2018.1472923>

# Kardiyovasküler Hastalıklarda Bağırsak Mikrobiyota Metaboliti Trimetilamin N-oksit (TMAO) : Önlenme ve Tedavi İçin Yeni Bir Molekül mü?

## Gut Microbiota Metabolite Trimethylamine N-oxide (TMAO) in Cardiovascular Diseases: A New Molecule for Prevention and Treatment?

Reyhan NERGİZ ÜNAL, Buket GÖNEN

Hacettepe Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi  
Correspondence Address

**Reyhan NERGİZ ÜNAL**

Hacettepe Üniversitesi,  
Beslenme ve Diyetetik,  
Ankara, Türkiye

nergiz@hacettepe.edu.tr

Geliş tarihi / Received : Nis 10, 2020  
Kabul tarihi / Accepted : Tem 26, 2020  
Elektronik yayın tarihi : Eyl 01, 2021  
Online published

Bu makalede yapılacak atıf:

Cite this article as:

Gönen B, Ünal R.N.

Kardiyovasküler Hastalıklarda  
Bağırsak Mikrobiyota Metaboliti  
Trimetilamin N-oksit (TMAO) :  
Önlenme ve Tedavi İçin Yeni Bir  
Molekül mü?

Akd Tıp D / 2021; 7(3):436-447

Reyhan Nergiz ÜNAL

ORCID ID: 0000-0002-3143-7710

Buket GÖNEN

ORCID ID: 0000-0002-9836-3517

### ÖZ

Dünya çapında ölümlerin en önde gelen nedeni olan kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve prognozunun kontrolünde bağırsak mikrobiyota türevli moleküllerin katkısının bulunması ile bağırsak ve kardiyovasküler sistem arasındaki bağlantıya olan ilgi önemli ölçüde artmıştır. Güncel çalışmalar bağırsak mikrobiyomu ve metabolitlerinin ateroskleroz, hipertansiyon, kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon ve miyokard fibrozu gibi kardiyovasküler hastalıkların başlangıcında ve ilerlemesinde önemli rol oynadığını göstermektedir. Diyetin içeriği bağırsak mikrobiyotasını değiştiren önemli bir faktördür. Hayvansal kaynaklarda bulunan kolin ve L-karnitin bağırsak mikroorganizmaları tarafından metabolize edilmesiyle trimetilamin (TMA) oluşmaktadır. Üretilen TMA'nın çoğunluğu pasif olarak portal dolaşıma geçmekte ve hepatik flavine bağımlı monooksijenazlar (FMO'lar) tarafından trimetilamin-N-oksit (TMAO)'e okside edilmektedir. Kırmızı et, süt ürünleri, yumurta, balık ve kümes hayvanlarında bol miktarda bulunan fosfotilkolin, L-karnitin ve betain TMA kaynağı olan bileşiklerdir. Trimetilamin veya öncüllerini içeren besinler kan ve idrar TMAO düzeylerini artırmaktadır. Son zamanlarda birçok çalışmada TMAO düzeylerinin yüksek olması kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilendirilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar ve TMAO arasındaki bağlantının anlaşılması; TMAO'nun bir biyomarker olup olmadığının belirlenmesi ve TMAO'yu etkileyen diyet bileşenlerinin varlığının tespit edilmesi yeni tedavi yaklaşımlarına odaklanılması açısından önemlidir. Böylece, bu derleme kırmızı et ve diğer hayvansal ürünlerde bulunan kolin ve L-karnitin bir metaboliti olan TMAO'nun kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisini içeren mekanizmalar ile ilgili literatürün derlenmesi amacıyla yazılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Diyet, Beslenme, Mikrobiyota, TMAO

### ABSTRACT

There has been an increasing interest in the relationship between the gut and the cardiovascular system, since the contribution of intestinal microbiota-derived molecules in the prevention and control of the prognosis of cardiovascular diseases, the leading cause of mortality worldwide, was determined. Current studies have demonstrated that intestinal microbiome and its metabolites play a significant role in the development and progression of cardiovascular diseases such as atherosclerosis, hypertension, heart failure, atrial fibrillation and myocardial fibrosis. The content of the diet is an important factor that changes the gut microbiota. Trimethylamine (TMA) is produced by the intestinal microorganisms which metabolize choline and L-carnitine found in animal sources. The majority of the TMA produced passively passes into the portal circulation and is oxidized to trimethylamine-N-oxide (TMAO) by the hepatic flavin-dependent monooxygenases (FMOs). Phosphatidylcholine, L-carnitine and betaine which are abundant in red meat, dairy products,

DOI: 10.53394/akd.982129

eggs, fish and poultry are the sources of TMAO. Foods containing trimethylamine or its precursors increase TMAO levels in blood and urine. In many studies conducted recently, high levels of TMAO have been associated with the risk of cardiovascular diseases. Understanding the relationship between cardiovascular diseases and TMAO, determining whether TMAO is a biomarker and determining the presence of dietary components affecting TMAO are of importance in focusing on new treatment approaches. Thus, this review was performed to compile the literature on the mechanisms involving the effect of TMAO, a metabolite of choline and L-carnitine found in red meat and other animal products, on cardiovascular diseases.

**Keywords:** Diet, Nutrition, Microbiota, TMAO, Atherosclerosis

## GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) gerek dünya genelinde gerekse Türkiye’de tüm ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır (1–4). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Amerikan Kalp Birliği (AHA) gibi uluslararası kuruluşlar her yıl ortalama 17,5 milyon kişinin KVH sebebiyle hayatını kaybettiğini rapor etmiştir (5,6). Türkiye’de ise KVH nedenli ölümler tüm ölümler arasında %48’lik bir paya sahiptir (7). Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Çalışması (UHY-ME) (2000) sonuç raporuna göre kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm oranının 2030 yılında kadınlarda 1,8 kat, erkeklerde 2,3 kat artacağı öngörülmektedir (7). Bu nedenle Kardiyovasküler hastalıklardan korunma ve bu hastalıkları tedavi etme küresel bir odak noktası haline gelmiştir. Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde medikal tedaviye ek olarak beslenmenin de içerisinde yer aldığı yaşam tarzı değişikliği büyük önem arz etmektedir (8).

Kardiyovasküler hastalıkların oluşumu ve ilerlemesinde hipertansiyon, dislipidemi, diyabet ve obezite önemli risk faktörleridir. Bağırsak florasında üretilen metabolitler bu risk faktörlerinde önemli rol oynamaktadır (9). Son zamanlarda bağırsak mikrobiyota türevli moleküllerin kardiyovasküler hastalıkların gelişimine ve risk faktörlerine katkısının bulunması ile bağırsak ve kardiyovasküler sistem arasındaki mikrobiyota bağlantısına olan ilgi önemli ölçüde artmıştır (10–14). Diyet içeriği bağırsak mikrobiyotasını değiştiren önemli bir dış faktördür (15). Kırmızı ette ve diğer hayvansal kaynaklarda bulunan kolin ve L-karnitin bağırsak mikroorganizmaları tarafından metabolize edilmesiyle trimetilamin (TMA) oluşmaktadır (16). Kolin ve karnitin trimetilamine katabolizmasında birçok kolonik bakterinin etkisi bulunmakla birlikte temel olarak Firmicutes grubundaki bakteriler rol oynamaktadır (17). Daha sonra TMA karaciğerde trimetilamin-N-oksit (TMAO)’e okside edilmektedir (18). Yapılan çalışmalarda L-karnitin ve kolin takviyesi ile artan TMAO düzeylerinin antibiyotik tedavisi ile azaldığı gözlemlenmiştir. Bu durum, karnitin ve kolin TMAO üretimi için bağırsak mikrobiyotasının gerekli olduğunu göstermektedir (19,20). Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada yüksek plazma TMAO düzey-

inin kardiyovasküler hastalık için yeni bir risk faktörü olabileceği gösterilmektedir (21–23).

Bağırsak mikrobiyotasının bir metaboliti olan TMAO’nun kardiyovasküler ve metabolik hastalıklarla bağlantılı olduğu, ancak bununla ilgili mekanizmaların tam olarak aydınlatılmadığı bilinmektedir. Son bulgulara dayanarak kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde TMAO’nun rolünün anlaşılması, terapötik yaklaşımların belirlenmesi açısından önemlidir. Böylece, bu derleme kırmızı et ve diğer hayvansal ürünlerde bulunan kolin ve L-karnitin bir metaboliti olan TMAO’nun kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisini içeren mekanizmalar ile ilgili literatürün derlenmesi amacıyla yazılmıştır.

## MİKROBIYOTA VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Gastrointestinal yol bakteriler, virüsler, mantarlar ve protozoalar ile birlikte trilyonlarca mikrobiyal topluluğa ev sahipliği yapan ve metabolitler üreten büyük bir ekosistem olarak düşünülmektedir (24,25). Bağırsak mikrobiyotasının; vücutta bağışıklık sisteminin uyarılması, patojenlere karşı doğuştan gelen bağışıklığın desteklenmesi, sindirilmeyen besinlerin sindirimi, mukozal bariyerlerin düzenlenmesi, vitamin ve hormon üretimi gibi birçok görevi bulunmaktadır (18,26). İnsan bağırsağındaki temel bakteri gruplarını Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria, Verrucomicrobia ve Fusobacteria türleri oluşturmaktadır (18).

İnsanda homeostatik denge ve bağırsak mikrobiyotası arasında mutualist bir ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki patolojik koşullarda bozulabilmekte ve disbiyozis olarak tanımlanan bu süreç konakçı için zararlı olabilmektedir. Bağırsak mikrobiyotası dolaşım sisteminin ve enerji dengesinin düzenlenmesine katkıda bulunabilen biyolojik olarak aktif birçok molekül üretmektedir (27).

Bağırsak mikrobiyotası konakçı içindeki sinyal molekülleri etkileyebilen en büyük endokrin organdır. Bu nedenle bağırsak florasındaki anormal bir değişiklik obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklarla bağlantılı olabilmektedir (10). Kardiyovasküler hastalık ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkiyi destekleyen birçok epidemiyolojik çalışma bulunmakla birlikte altta yatan patogenetik nedenler belirsizdir. Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde endotoksemi ve lipopolisakarit yükü ile oluşan inflamasyon, bozulan kolesterol metabolizması, makrofajlardan köpük hücre oluşumu ve ateroskleroz lipod/plak oluşumu gibi bazı mekanizmalar ileri sürülmektedir. Bağırsak mikrobiyotası metabolitlerinden olan TMAO bu mekanizmayı açıklayan en muhtemel aday olarak gösterilmektedir (11,16,23,28).

## Trimetilamin-N-oksit (TMAO) Yapısı, Sentezi ve Diyetle Alım

Amin oksit sınıfına ait olan TMAO renksiz organik bir bileşiktir (11). TMAO’nun tanımlanmış iki biyolojik görevi bulunmaktadır. Öncelikle bu okside olmuş amin, anaerobik solunum sırasında bir elektron alıcısı olarak hareket ederek bakteriyel büyümeyi desteklemektedir. İkinci olarak ise deniz hayvanlarında TMAO, proteinin yapısını ve fonksiyonunu

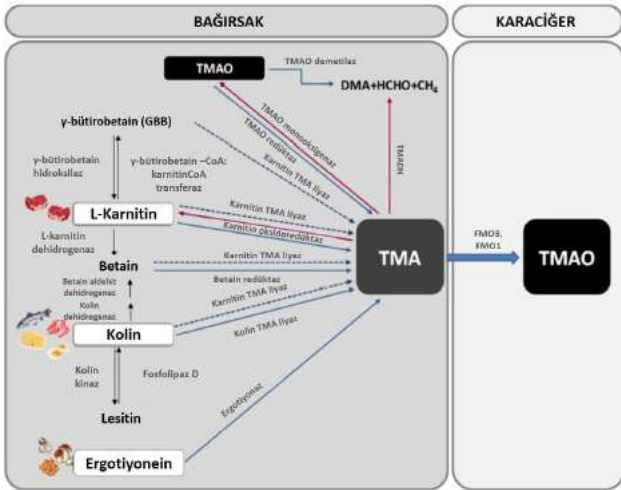


korumak için protein katlanmalarında görev alarak hidrostatik basınç, tuzluluk ve üre konsantrasyonları gibi denatüre edici etkileri engellemektedir (29).

Trimetilamin-N-oksit (TMAO), diyetle alınan kolin, L-karnitin,  $\gamma$ -bütirobetain ve betain gibi bileşiklerden üretilmektedir (16,30). Bağırsak mikrobiyotası, bu besinleri, C-N bağına parçalayabilen TMA liyazlarının etkisiyle TMA'yı serbest bırakarak bir karbonu yakıt kaynağı olarak kullanabilmektedir (24). Bu işlemi karnitinin TMA'ya dönüşümünde Rieske-tipi oksijenaz/redüktaz, kolinin TMA'ya dönüşümünde ise glisil radikal enzimi homolog kolin trimetilamin-liyaz katalize etmektedir (24).

Endüstriyel üretim aşamalarında ve gıda atıklarının anaerobik fermentasyonu ile az da olsa sentezlenebilen TMA (31) insanlarda diyetle alınan kolin, kolin içeren bileşikler (fosfatidilkolin, fosfokolin sfingomyelin vb.), L-karnitin ve betain ile gastrointestinal sistem lümeni içerisinde bulunan anaerobik bakteriler tarafından yüksek miktarda TMA'ya dönüştürülmektedir (19). Kolin, serbest kolin veya birçok bileşiğin parçası olarak besinlerde bulunabilmektedir. Kolin içeren bileşiklerden biri, fosfolipaz D enzimi tarafından koline çevrilebilen lesitin olarak da bilinen fosfatidilkolindir. Kolin ve lesitin dönüşümü çift yönlüdür ve kolin, kolin kinaz tarafından lesitine dönüşebilmektedir. Kolin, kolin TMA liyaz enzimi vasıtasıyla TMA'ya dönüştürülürken, çoğunlukla bitkilerde bulunan betain, indirgeme-oksidasyon reaksiyonunda betain redüktaz tarafından TMA'ya indirgenir. Ayrıca; kolin, kolin dehidrojenaz ve betain aldehit dehidrojenaz enzimlerinin sıralı etkisiyle betaine dönüştürülebilmektedir (16).

Şekil 1.



**Şekil 1.** Diyet ve Trimetilamin N-oksit (TMAO) sentez yolu. Diyetle alınan karnitin, kolin, ve kolin içeren bileşikler bağırsak mikrobiyotası tarafından metabolize edildiğinde bağırsak lümeninde trimetilamin (TMA) oluşur. TMA bağırsaktan emildikten sonra karaciğerde hepatik flavine bağımlı monooksijenazlar (FMO1 ve 3 izoformları) tarafından TMAO'ya dönüştürülür. Ayrıca ergotiyonein ergotiyonaz vasıtasıyla TMA'ya dönüştürülebilir. Bağırsakta oluşan TMAO ise TMAO redüktaz ile TMA'ya dönüştürülebilir. TMADH: Trimetilamin dehidrojenaz (16,31,32).

Kolin dışında TMA'nın bir başka öncüsü L-karnitindir. L-karnitin;  $\gamma$ -bütirobetain-CoA vasıtasıyla  $\gamma$ -bütirobetaine, karnitin CoA transferazın etkisiyle betaine dönüştürülebilmektedir.

Karnitin TMA liyaz enzimi; kolin, betain ve L-karnitinden direkt olarak TMA üretimini katalizlemektedir. Ergotiyonein ise biyolojik bir amin olup, histidinin bir türevidir. Ergotiyonein üretimi mantarlar ve Actinobacteria, Cyanobacteria, Bacteroidetes ve Proteobacteria gibi bazı bakterilerde yaygındır. Memeliler ergotiyonein sentezleme yeteneğine sahip değildir, ancak insanlar bu bileşiği mantar, bazı et ürünleri (böbrek, karaciğer), bazı bitkisel ürünler (siyah fasulye, kırmızı fasulye, yulaf kepeği) gibi diyet kaynaklarından sağlamaktadır. Ergotiyonein ergotiyonaz enzimi vasıtasıyla TMA'ya dönüşebilmektedir (32). Tanımlanan mekanizmalar Şekil 1'de özetlenmiştir.

Bağırsakta üretilen TMA daha sonra dolaşıma katılır (30). Dolaşıma katılan TMA karaciğerde hepatik enzim flavin monooksijenaz 3 (FMO3) tarafından TMAO'ya oksitlenir (11,17,33). Oluşan TMAO daha sonra bir osmolit olarak dokularda birikmekte veya çoğunlukla böbrek tarafından temizlenmektedir (33). Alınan TMAO'nun yaklaşık yarısı emildikten sonra idrar, ter ve nefes yoluyla değişmeden atılmaktadır. Kalan diğer yarısı ise TMAO redüktazın etkisiyle bağırsakta TMA'ya dönüştürülmektedir. Daha sonra TMA, bazı bağırsak mikroorganizmalarında bulunan TMA monooksijenazının etkisiyle tekrar TMAO'ya oksitlenebilmektedir (16,34).

Vücutta eksprese edilen TMAO'nun sentezinde görev alan FMO ailesinin beş üyesi bulunmaktadır (FMO1-5); ana izoform ise karaciğerdeki FMO3'dür. (11,17,33). En aktif olanları FMO1, FMO2 ve FMO3'tür. FMO3, FMO1'e göre yaklaşık 10 kat daha fazla aktivite göstermektedir (24). FMO3 genlerinde (özellikle P153L ve E305X) nadiren görülen zararlı mutasyonlar 'balık kokusu sendromu' olarak bilinen, trimetilaminüri olarak adlandırılan otozomal resesif geçişli bir hastalığa neden olmaktadır. Bu hastalığın görüldüğü kişiler idrar, ter ve nefeslerinde çürümüş balık kokusuna sahiptir (17,33). FMO3 karaciğer dışında akciğer, adrenaller ve aorttan eksprese edilmektedir. Kadınlarda FMO3 ekspresyonu erkeklerden daha yüksektir. Bu durum testosteronun erkeklerde düşük FMO3 ekspresyonuna sebep olması ve kadınlarda östrojenin FMO3 ekspresyonunu uyarması ile açıklanabilmektedir (35).

Bireyler arasında TMAO düzeylerinin farklı olmasının bir diğer nedeni ise diyettir. TMAO veya öncüllerini içeren besinler kan ve idrar TMAO düzeylerini artırmaktadır (35). Kırmızı et, süt ürünleri, yumurta, balık ve kümes hayvanlarında bol miktarda bulunan fosfatidilkolin, L-karnitin ve betain trimetilamin içeren bileşiklerdir (36). Kolin birçok besinde serbest kolin olarak veya fosfatidilkolin, fosfokolin, sfingomyelin gibi bileşiklerin bir parçası olarak bulunabilmektedir (16). Kolin; sığır ciğeri, karnabahar ve yer fıstığı gibi çeşitli besinlerde yüksek miktarlarda bulunmaktadır (32). İnsan diyeti ortalama olarak yaklaşık 500 mg serbest kolin içermektedir (37). Kolinin günlük yeterli alım düzeyi ise erkekler için 550

mg/gün ve kadınlar için 425 mg/gün'dür. Üst alım sınırı ise yetişkinlerde 3500 mg/gün ve çocuklarda 1000 mg/gün'dür (38).

Et, balık, kümes hayvanları ve süt gibi hayvansal ürünler karnitin bakımından yüksek iken, bitkilerde az miktarda karnitin bulunmaktadır. Örneğin; 100 g yumurta <1 mg karnitin içerirken 100 g sığır eti 39 mg karnitin içermektedir. Karnitin ayrıca böbrek, karaciğer ve beyinde iki temel amino asitten (lizin ve metiyonin) endojen olarak sentezlenebilmektedir (38). Tuzlu su balıkları TMAO'nun en zengin kaynağıdır (yaklaşık 3 mg/g) (32). Deniz balıkları (örneğin; morina balığı, mezigit balığı, halibut, ringa balığı) tatlı su balıklarından (örneğin; alabalık) daha yüksek TMAO konsantrasyonlarına sahiptir. Örneğin <1 mg TMAO içeren 100 g sığır eti veya yumurtaya kıyasla, 100 g morina balığı 300 mg TMAO içermektedir (38). Balıklarda bulunan TMAO'nun metabolik bir ürün olmaktan ziyade doğal besin kaynağının ve dokuda birikimin sonucu olduğu düşünülmektedir (17). Fosfotidilkolin içeren deniz ürünleri yüksek düzeyde çoklu doymamış yağ asiti (PUFA) içermesinden dolayı kardiyovasküler hastalık üzerine olumlu etkiler sağlamaktadır. Ancak fosfotidilkolin, kardiyovasküler sağlık üzerine olumsuz etkisi olduğu düşünülen TMAO'nun prekürsörüdür. Balık tüketimi ile PUFA alımının; balığın fosfotidilkolin içeriğinden kaynaklanabilecek olumsuz etkiye kıyasla sağlık üzerine olumlu etkisinin daha kuvvetli olabileceği belirtilmiştir (39).

Plazma TMAO düzeyleri geniş bir aralıkta olup bireyler arasında farklılık göstermektedir. Dolaşımdaki TMAO düzeyleri; diyet, bağırsak mikrobiyotası, karaciğer FMO enzimleri ve böbrek fonksiyonları gibi çeşitli faktörler tarafından belirlenmektedir (33). Tipik batı diyeti ile beslenen bireyler yaklaşık 50 mg/gün TMA üretmekte ve üretilen TMA'nın %95'i idrar ile atılmaktadır (32). Sağlıklı bireylerde TMAO'nun plazma konsantrasyonu 0.5-5 µM arasında değişmektedir (34). İnsanların yumurta içeren bir öğün tüketiminden sonra, 6-8 saatte plazma TMAO konsantrasyonları en yüksek düzeyde olmakta ve yemekten 24 saat sonra bazal seviyeye dönmektedir (38). Kandan başka dokularda TMAO konsantrasyonu hakkında yeterli veri bulunmamaktadır (37).

## TRIMETILAMİN-N-OKSİT (TMAO) VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Dünya çapında ölümlerin önde gelen nedenlerinden olan kardiyovasküler hastalıklar ve olumsuz kardiyovasküler olayların, kanda TMA ve TMAO düzeyleri ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar literatürde gün geçtikçe artmaktadır (40,41). TMAO'nun pro-aterojenik özelliği bu bileşiğin kolesterol ve sterol metabolizmasını olumsuz yönde etkileyebileceğini, ters kolesterol taşınmasını baskıladığını, makrofajlarda kolesterol birikimini artırdığını ve trombosit aktivasyonunu tetiklediğini göstermektedir (11).

Kardiyovasküler hastalıklar ve TMAO ile ilgili yapılan bir meta-analiz çalışmasında (n=19256) TMAO konsantrasyonu artışı ciddi istenmeyen kardiyovasküler olayların (MACE/OKVO) artması (1,62 kat) ile ilişkilendirilmiştir (42). Yapılan bir diğer meta-analiz çalışmasında 100 mg/gün

kolin alımı artışı herhangi bir kardiyovasküler hastalık insidansı ile ilişkili bulunmamıştır (43). Kesitsel çalışmaların derlendiği bir meta-analiz çalışmasında ise artan TMAO düzeyleri, kardiyovasküler olayların %23 oranında artmış riski ile ilişkilendirilmiştir (21). Kardiyovasküler hastalıkların altında yatan mekanizmaların TMAO ile ilişkilendirildiği ve diyetin bu sürece etkisinin araştırıldığı çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

## Ateroskleroz ve Trimetilamin-N-oksit (TMAO)

Ateroskleroz oluşumunda görülen temel patolojik değişiklik arter duvarında lipitten zengin makrofajların (köpük hücre) oluşumudur (26). Köpük hücre oluşumu, oksidatif stres ve inflamasyon aterosklerotik plak lezyonlarının gelişimine neden olmaktadır (44). Makrofajların ox-LDL alımını artıran ve köpük hücre oluşumuna neden olan çöpçü reseptör CD36 ve çöpçü reseptör sınıf B tip 1 (SR-AI) ekspresyonu TMAO ile artabilmektedir. Ayrıca TMAO, inflamatuvar gen ekspresyonu ve lökositlerin endotel hücre adezyonuna neden olan vasküler düz kas hücrelerini, endotel hücre mitojenler tarafından aktive edilen protein kinaz (MAPK) ve nükleer faktör-κB (NF-κB) sinyallerini aktive etmektedir. Ek olarak TMAO nod benzeri reseptör proteini 3 (NLRP3) inflamazomunu aktive edebilmektedir (26,30). Ayrıca, interlökin-6 (IL-6), siklooksijenaz-2 (COX-2), E-selektin ve intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi birçok inflamatuvar proteini indükleyebilmektedir (25,30). Bu sonuçlara karşın TMAO'nun ateroskleroz oluşumunda etkisinin olmadığını gösteren güncel makaleler de literatürde yer almaktadır (44-46).

Ateroskleroz ve TMAO arasındaki ilişkiye dair insanlarda yapılan çalışmalardan birinde (n=220) artmış serum TMAO düzeylerinin aterosklerozun erken bir belirteci olan karotis intima media kalınlığı artışı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmada yaşam tarzı müdahalesi ile ortalama TMAO konsantrasyonu değişmemiş ve sadece TMAO düzeylerinin en fazla azalma gösterdiği kuartilde (<%20) karotis media kalınlığının önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur (47). Çift kör, randomize kontrollü olarak planlanan bir çalışmada gönüllü bireylere (n=6) tek doz 0, 1, 2, 4 ve 6 adet yumurta sarısı içeren diyet (standart diyete ek olarak; 0, 119, 238, 476 ve 714 mg ek kolin alımı) sırasıyla uygulanmıştır. Çalışma sonucunda plazma TMAO düzeyleri yumurta dozundan 6-8 saat sonra en yüksek plazma düzeyine ulaşmıştır. Ancak, yumurta tüketiminden sonra ox-LDL konsantrasyonlarında farklılık bulunmamıştır (48).

Ateroskleroz ve TMAO arasındaki ilişkiye dair yapılan hayvan çalışmalarından birinde ApoE-/- fareler TMAO içeren su (1 mmol/L) ve içermeyen su verilmek üzere iki gruba ayrılmıştır. TMAO içeren su verilen grupta ICAM1, TNF-α and IL-6 ekspresyonunun arttığı, ayrıca TMAO'nun CD36 ekspresyonunu artırdığı bulunmuştur (23). Erkek Apo E-/- fareler ile yapılan bir çalışmada ise l-karnitin (oral) verilen grupta eksternal karotid arterler, innominat arterler ve subklavyen arterlerin darlık oranı diğer gruplara göre (yüksek

yağlı diyet ve l-karnitin- deri altı) 2 kat daha yüksek bulunmuştur (49). C57BL/6J Apo E<sup>-/-</sup> fareler üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise 5 g/kg kolin, 10 g/kg kolin ve 1,2 g/kg TMAO takviye edilmiş normal bir diyet alan grupta kontrol grubuna göre aort kökü aterosklerotik lezyon oluşumunun arttığı görülmüştür (50). Aynı fare modeli ile yapılan bir diğer çalışmada benzer etkiler 3 g/kg TMAO takviyesi ile görülmüştür (51).

Buna karşın erkek ApoE<sup>-/-</sup> fareler ile yapılan bir çalışmada (insanlarda 2000 mg/gün'e karşılık geliyor) farelere 352 mg/kg l-karnitin verildiğinde ateroskleroza karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (44). Ayrıca bir başka yapılan çalışmada C57BL/6 farelerin diyetlerine yüksek yağlı diyete ek olarak 3 g/kg, 6 g/kg ve 12 g/kg sfingomiyelin ilave edilmiştir. Diyetine 12 g/kg sfingomiyelin eklenen farelerin serum TMAO konsantrasyonunun arttığı gösterilmiş, ancak aort lezyonlarında gruplar arasında farklılık bulunmamıştır (52). Fazla miktarda TMAO ve öncüllerini uygulayan hayvan çalışmaları normal durumdan farklıdır ve bu sebeple TMAO ile hastalık oluşumu arasındaki nedensel ilişkiyi tam olarak açıklayamamaktadır. Buna ters olarak, daha düşük dozlarda TMAO ve öncüllerini uygulayan hayvan çalışmalarında koruyucu veya nötr etkiler görülmüştür. Ayrıca TMAO öncüllerinin çeşiti de çalışma sonuçlarını etkileyebilmektedir.

Kolin, L-karnitin ve TMAO içeren diyetin tüketimi; safra asit havuzu büyüklüğü ve bileşimini, karaciğer, arter duvarı ve bağırsaklarda sterol metabolik yolunu değiştirmektedir (30). Ayrıca, TMAO karaciğerde çoklu safra asit taşıyıcıları (OATP1, OATP4, MRP2 ve NTCP) ve safra asit biyosentezi için gerekli olan iki anahtar enzimin (CYP7A1 ve CYP27A1) ekspresyonunu azaltabilmektedir (26). Yapılan bir çalışmada 3 g/kg TMAO içeren diyetin hepatik CYP7A1 aktivitesini azaltarak düzenlediği (downregülasyon) ve böylece ApoE<sup>-/-</sup> farelerde ters kolesterol taşınmasını azalttığı tespit edilmiştir (51). Ayrıca diyete TMAO eklenmesinin, kolesterolü enterositlerin içine ve dışına taşıyan bağırsak kolesterol taşıyıcı Niemann-Pick C1-like1 (Npc1L1), ATP bağlayıcı kaset G5 (Abcg5) ve ATP bağlayıcı kaset G8 (Abcg8) ekspresyonunu azalttığı bulunmuştur (33). Tablo I yapılan bu çalışmaların özetini içermektedir. Kardiyometabolik düzensizliğin oraya çıkmasına katkıda bulunan bir faktör olan TMAO'nun biyokimyasal mekanizmasının daha iyi anlaşılması ve aterogenezi önleyebilecek yeni terapötik yöntemlerin geliştirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Tablo I.** TMAO Alımı ve Ateroskleroz ile İlişkili Çalışmalar

Örneklem	Tüketim Düzeyi-Süre	Belirteç ve Etkisi	Kaynak
Tübingen programına katılan bireyler (n=220)	-	Serum TMAO artışı karotis intima media kalınlığı artışı ile ilişkili	(47)
Sağlıklı bireyler (n=6)	Tek doz 0,1,2,4 ve 6 adet/gün yumurta sarısı içeren diyet	6 yumurta/gün tüketimi ile idrar ve plazmada TMAO artışı	(48)
8 haftalık CD1 fare (her grupta n=10)	Batı diyeti ve/veya %1,0 TMA inhibitörü (DMB) 8 hafta	Batı diyeti ile beslenen grupta TMAO artışı DMB tedavisi ile plazma TMAO azalışı	(62)
8 haftalık C57BL/6J fareler (her grupta n=10)	Standart diyete ek %1 kolin ve/veya %0,4 resveratrol 16 hafta	Resveratrol verilen grupta düşük serum TMAO/TMAO ve daha düşük aterosklerotik lezyon gelişimi	(70)
ApoE <sup>-/-</sup> fare (n=20)	TMAO (1 mmol/L) içeren su ve içermeyen su 8 hafta	TMAO içeren su verilen grupta artmış ox-LDL tarafından indüklenen CD-36 ekspresyonu	(23)
ApoE <sup>-/-</sup> fare (her grupta n=12)	200 g/kg balık proteini, kazein veya soya proteini 16 hafta	Balık proteini ile beslenenlerde 6 kat yüksek plazma TMAO ile daha fazla IL-6, CD36 ve CD68'in mRNA ekspresyonu	(73)
Fisher-344 rat (her grupta n=18)	TMA inhibitörü (DMB) 8 hafta	Yaş arttıkça daha yüksek plazma TMAO düzeyleri ve aorta proinflatuar sitokinlerin ekspresyon artışı	(74)
Kardiyovasküler risk faktörlerine sahip bireyler (Her grupta n=30)	Laktofermente edilmiş ve/veya fermente edilmiş elma püresi (125 g/gün) 16 hafta	Laktofermente edilmiş elma püresi ile beslenenlerde HDL kolesterolde %61,8 artış ve TMAO % 63,1 azalış	(75)
C57BL/6J fare (n=20)	Polien fosfatidilkolin eklenmiş diyet (205,2 mg/g) 8 hafta	Fosfatidilkolin grubunda karaciğer CPT1A, CD36, L-FABP mRNA ekspresyonu azalışı	(76)
Sağlıklı normolipidemic bireyler (n=26)	Atkins diyeti, South Beach diyeti veyaOrnish diyeti 4 hafta	Atkins diyeti artmış TMAO düzeyleri (3,3 mM) ile ilişkili	(77)
ApoE <sup>-/-</sup> fare (her grupta n=8)	%0,3 TMAO içeren diyet 8 hafta	TMAO grubunda aort plak alanında 2 kat artış; %38,4 daha düşük Cyp7a1 mRNA ekspresyonu	(51)
Sağlıklı bireyler (n=276)	Akdeniz diyet skoru	Karotis plak yükü ve TMAO düzeyleri akdeniz diyet skoru ile ilişkili değil	(78)
7 haftalık apoE <sup>-/-</sup> fare (her grupta n=8)	Yüksek yağlı diyet ve/veya berberin (50 mg/kg) 12 hafta	Berberin verilen grupta yüksek MMP-2, IL-6 ve ICAM-1 ekspresyonu ve daha düşük TMAO düzeyleri	(79)
ApoE <sup>-/-</sup> fare (her grupta n=15)	Yüksek yağlı grup ve/veya L-karnitin (oral) veya L-karnitin (deri altı) 12 hafta	L-karnitin (oral) ile eksternal karotid arterler ve subklavyen arterlerin darlık oranı 2 kat daha yüksek	(49)
Ldlr <sup>-/-</sup> fare (n=12)	TMAO (250ml/100mmol) ve LPS (50mg) (enjeksiyon başına) 3hafta	Aort Spp1, CD36 ve Il1b gen ekspresyonu artışı, Aortik lezyon gelişiminde artış	(80)
Sağlıklı yaşlı kadımlar (n=20)	1500mg/gün L-karnitin-L-tartrat (n=11), plasebo (n=9) 24 hafta	L-karnitin eklenmesi ile plazma TMAO düzeyinde 10 kat artış	(81)
Sağlıklı bireyler (n=271)	24 saatlik besin tüketim kaydı	Yüksek süt tüketimi ile ( $\geq 143,4$ g/gün) yüksek plazma TMAO düzeyleri ve en yüksek TMAO kuartilinde yüksek TNF- $\alpha$	(82)
Sağlıklı bireyler (n=18)	Kolin bitartrat, SuperbaBoost™ krill yağı (8g) tek doz veya balık yağı (6g) Tek doz	SuperbaBoost™ krill yağı grubunda daha düşük plazma TMAO düzeyi	(83)
Pemt <sup>+/+</sup> Ldlr <sup>-/-</sup> ve Pemt <sup>-/-</sup> Ldlr <sup>-/-</sup> fare (n=8-12)	Normal diyet (1,3 g/kg kolin) veya kolin eklenmiş diyet (10 g/kg kolin) 12 hafta	Kolin grubunda 2,5 kat daha yüksek TMAO düzeyi, Kolin eklenmesi plak oluşumu artışı ile ilişkili değil	(84)
Ldlr <sup>-/-</sup> (her grupta n=5-12) ve ApoE <sup>-/-</sup> fareler (her grupta n=7-8)	Farklı düzeylerde kolin, betain veya TMAO eklenmiş diyetler	Plazma TMAO; kolin takviyesi ile 1,6 kat, TMAO takviyesi ile 4 kat artışı, Diyet ile aterosklerotik lezyon gelişimi değişmemiş	(46)

DMB: 3,3-Dimetil-1- bütanol, MMP-2: Matris metalloproteinaz-2, IL-6: İnterlökin-6, ICAM-1: İnterleşülere adezyon molekülü-1, CPT1A: Karnitin palmitoiltransferaz 1, L-FABP: Karaciğer tipi yağ bağlanma proteini LPS: Lipopolisakkarit, Spp1: Salgılanmış fosfoprotein-1, Il1b: İnterlökin-1 beta, TNF- $\alpha$ : Tümör nekrozis faktör- $\alpha$ , TMA: Trimetilamin, TMAO: Trimetilamin-N-Oksit

## Trombozis ve Trimetilamin-N-oksit (TMAO)

Normal trombosit fonksiyonu dolaşım sisteminde kan homeostazını sağlamak için kritik öneme sahiptir. Trombosit aktivasyonunun artması kardiyovasküler hastalık riskinin artması ve trombotik olayların artması ile ilişkilidir. TMAO, trombosit hücrelerinde kalsiyum salınımını artırarak trombosit agregasyonu ve tromboza yol açabilmektedir (26,30). Yapılan bir çalışmada TMAO'ya maruz kalan trombositlerin interveing peptit-2 (IP2) üretimini ve Ca<sup>2+</sup> salınımını tetikleyerek trombosit aktivasyonunu doza bağımlı olarak artırdığı görülmüştür. Ayrıca, çalışmada (n=>4000) plazma TMAO düzeyleri trombotik olayların (inme ve miyokard enfarktüsü) insidansı ile ilişkili bulunmuştur (53).

Aterosklerotik tromboz ve TMAO arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada koroner arter endotel hücrelerin TMAO (10-200 µM) ile uyarılması sonucu zamana bağlı olarak doku faktörü (TF) ekspresyonu ve aktivasyonunda artış görülmüştür. Ayrıca çalışmada TMAO'nun NF-κB sinyal yolunu aktive ederek TF ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (54). Yapılan bir diğer çalışmada bireylere 2 ay boyunca oral olarak kolin takviyesi (yaklaşık 450 mg/gün kolin) verildiğinde hem vegan/vejetaryen hem de hepçil katılımcılarda trombosit agregasyonu artışı ile birlikte plazma TMAO düzeylerinin 10 kattan fazla arttığı görülmüştür (55). Tablo II yapılan bu çalışmaların özetini içermektedir. Trombozis ve TMAO arasındaki bağlantıların anlaşılması trombozun önlenmesi ve tedavisinde yeni yaklaşımlara sebep olması açısından önemlidir. Bu konu ile ilgili daha fazla çalışmanın planlanması TMAO aracılı trombozun anlaşılması için gereklidir.

**Tablo II.** TMAO Alımı ve Trombozis İle İlişkili Çalışmalar

Örneklem	Tüketim Düzeyi-Süre	Belirteç ve Etkisi	Kaynak
Kardiyak kateterizasyon uygulanan yetişkin bireyler (n=4007)	Plazma TMAO düzeyleri 36 ay takip	TMAO düzeylerine göre trombotik olay riskinde 1,64 kat artış	(53)
Akut Miyokart Enfarktüsü bulunan yetişkin bireyler (n=44) ve kontrol grubu (n=11)	Plazma TMAO düzeyleri 2 ay	Plazma TMAO; doku faktörü aktivitesiyle pozitif ilişkili ve hasta bireylerde artmış mortalite	(54)
Vegan/Vejetaryen (n=8), hepçil bireyler (n=10)	500 mg kolin bisülfat (~450 mg kolin) 2 ay	Her iki grupta; trombosit agregasyonu artışı, plazma TMAO 10 kattan daha fazla artışı	(55)
C57BL/6J fare (n=52)	%0,5'lik kolin diyeti, %1'lik kolin diyeti ve/veya %1,3 DMB 1hafta<	Kolin eklenmesi ile daha yüksek plazma TMAO, DMB takviyesi ile azalmış pıhtı oluşum oranı	(85)
Atrial fibrilasyonu olan romatizmal kalp hastalığı bulunan bireyler (n=117)	Trombozu olan (n=25) ve trombozu olmayan hastaların (n=92) plazma TMAO düzeyleri	Trombozu olan bireylerde daha yüksek TMAO düzeyleri	(86)
Akut venöz tromboembolizimi bulunan yaşlı bireyler (n=859)	Plazma TMAO düzeyleri 28 ay takip	Yüksek plazma TMAO düzeylerinde yüksek akut venöz tromboembolizm riski	(87)
İnsan aort endotel hücreleri	Hücrelerin çeşitli TMAO konsantrasyonları ile uyarılması (0,3, 1,5 ve 3 mg/ml) 6 saat	Doku faktörünü aktivitesinin doza bağımlı olarak artışı	(88)

DMB: 3,3-Dimetil-1- bütanol, TMA: Trimetilamin, TMAO: Trimetilamin-N-Oksit

## Kalp yetmezliği ve Trimetilamin-N-oksit (TMAO)

Kalp yetmezliği kalp performansının azalması sonucu, kalbin doku ve organlara yeterli kanı iletememesi sonucu ortaya çıkan klinik bir tablo olup başta hipertansiyon olmak üzere çeşitli kardiyak sorunlardan kaynaklanmakta ve kardiyovasküler hastalıkların ortak bir sendromu olarak görülmektedir (56).

Kronik kalp yetmezliğinde TMAO, betain ve kolin seviyelerinin yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür (25,57). Kalp yetmezliği ve TMAO arasındaki muhtemel mekanizma TMAO'nun anjiyotensinin hipertansif etkisini uzatmasıdır (18). Yapılan bir çalışmada sağlıklı bireylere kıyasla kronik kalp yetmezliği olan hastalarda daha yüksek TMAO düzeyleri tespit edilmiştir (22). Akut ve kronik kalp yetmezliğine sahip bireylerde yapılan çalışmalarda bireylerin en yüksek plazma TMAO kuartili, artmış ölüm riski (2,1-2,7 kat) ile ilişkili bulunmuştur (58-60). Tablo III yapılan bu çalışmaların özetini içermektedir. Kalp yetmezliği bulunan hastalarda TMAO düzeyleri önemli olabilmektedir. Ancak kalp yetmezliğinin TMAO düzeyine etkisinin olup olmadığı veya TMAO'nun kalp yetmezliği patofizyolojisine katkısının olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca kalp yetmezliği ve TMAO arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda bireylerin diyetleri ile ilgili sınırlı veri bulunmakta veya hiç veri bulunmamaktadır. Hasta bireylerde TMAO düzeyi düşürülmesinin hastalığın daha iyi prognozuna sebep olacağını gösteren kesin bir kanıt yoktur.

**Tablo III.** TMAO Alımı ve Kalp Yetmezliği İle İlişkili Çalışmalar

Örneklem	Tüketim Düzeyi-Süre	Belirteç ve Etkisi	Kaynak
Akut koroner olay sonrası hastaneye başvuran bireyler (n=475)	Akut koroner girişim sonrası bireylerin plazma örnekleri 4 ay	Yüksek plazma TMAO kalp yetmezliği için 2,7 kat artmış mortalite riski	(60)
Akut kalp yetmezliği olan bireyler (n=972)	Bireylerin plazma örnekleri 12 ay	En yüksek plazma TMAO kuartilinde 2,12 kat artmış mortalite riski	(59)
Dekompans kalp yetersizliği olan bireyler (n=22)	Bireylerin plazma örnekleri	Kalp yetmezliği olan bireylerde daha yüksek TMAO, BNP düzeyleri TMAO ile ilişkili değil	(89)
Kronik kalp yetmezliği olan bireyler (n= 1208)	Bireylerin plazma örnekleri 5,5 ay	En yüksek plazma TMAO kuartilinde 2,15 kat artmış mortalite riski	(58)
Kronik kalp yetmezliği (n=155), ve koroner arter hastalığı (n=100) olan bireyler, sağlıklı bireyler (n=33)	Bireylerin plazma örnekleri 15,5 ay	Kronik kalp yetmezliği olan bireylerde artmış plazma TMAO, kolin ve betain	(57)
Kalp hastalığı bulunan bireyler (n=720)	Bireylerin plazma örnekleri 60 ay	Kalp yetmezliği bulunan bireylerde daha yüksek plazma TMAO, yüksek plazma TMAO ile daha yüksek BNP düzeyleri	(22)
C57BL/6J erkek fare (her grupta n=10-12)	%1,2 kolin içeren diyet veya %0,12 TMAO içeren diyet 15 hafta	TMAO ve kolin takviyesi ile dolaylıda artmış BNP, daha kötü sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu	(61)
C57BL/6J erkek fare (her grupta n=9)	%1 DMB içeren ve/veya içermeyen su 1,5 ay	DMB tedavisi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda iyileşme, interstisyel fibrozis alanında azalma	(90)

BNP: B tipi natriüretik peptit, DMB: 3,3-Dimetil-1-bütanol, TMAO: Trimetilamin-N-Oksit

## Miyokardial Fibrozis ve Trimetilamin-N-oksit (TMAO)

Miyokardial fibrozis çeşitli kalp hastalıklarının son aşamasında görülmektedir. Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde miyokardial fibrozis ve TMAO arasında güçlü bir ilişki bulunduğu görülmektedir. (14,61–63).TMAO, kalp kompliyansı ve fonksiyonuna zarar veren kalp dokuları arası fibrozisi ve perivasküler fibrozisi şiddetlendirebilmektedir. Bununla birlikte TMAO'nun miyokard fibrozisini şiddetlendirdiği mekanizma tam olarak anlaşılmamıştır. Ancak potansiyel olarak, TMAO'nun, TNF-a ve IL-10'u artırarak miyokard inflamasyonunu indüklediği düşünülmektedir (24). Yapılan bir çalışmada C57BL6/J farelerin diyetlerine 12 g/kg kolin ve 1,2 g/kg TMAO eklenmiştir. Çalışma sonunda kontrol grubuna göre kolin ve TMAO grubunda miyokard fibrozis anlamlı olarak daha büyük bulunmuştur (61). Yapılan bir başka çalışmada ise TMAO'nun NLRP3 inflamazomunu aktivasyonu yoluyla kardiyak fibrozisi indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca çalışmada NLRP3 inhibisyonunun TMAO aracılı kardiyak fibrozisi tersine çevirebildiği bulunmuştur. Bu durum TMAO'nun kardiyak fibrozis tedavisi için potansiyel bir hedef olabileceğini göstermektedir (13). Tablo IV yapılan bu çalışmaların özetini içermektedir. Son bulgular incelendiğinde TMAO içeren veya yüksek kolin diyetinin inflamasyonu indükleyerek miyokardial fibrozis artışına neden olabileceği görülmektedir. Miyokardial fibrozis ve TMAO arasındaki bağlantının anlaşılması için daha fazla çalışma gerekmektedir.

**Tablo IV.** TMAO Alımı ve Miyokardial fibrozis İle İlişkili Çalışmalar

Örneklem	Tüketim Düzeyi-Süre	Belirteç ve Etkisi	Kaynak
C57BL6/J fare (her grupta n=6-7)	%1,2 kolin içeren diyet veya %0,12 TMAO içeren diyet 15 hafta	Kolin ve TMAO takviyesi ile daha büyük miyokardial fibrozis alanı	(61)
C57BL/6 fare (her grupta n=7)	%1,2 kolin içeren diyet, kolin + DMB içeren diyet veya %0,12 TMAO içeren diyet 4 hafta	TMAO ve kolin takviyesi ile daha büyük miyokardial fibrozis alanı	(14)
Erkek CD1 fare (her grupta n=10)	TMAO (120 mg/kg) içeren su ve içermeyen su ve/veya egzersiz eğitimi 8 hafta	Batı diyeti sedanter farelerde kalpte interstisyel fibrozis ve vimentin proteini artışı, Plazma TMAO ile kalpte vimentin protein pozitif ilişkili	(91)
Yetişkin erkek Sprague-Dawley rat (her grupta n=10)	%0,9 salin solüsyonu, 15mg/kg TMAO eklenmiş grup 1 veya 2 hafta süre	TMAO eklenmiş ratlarda perivasküler fibrozis artışı	(63)
Sekiz haftalık erkek CD1 fare (her grupta n=10)	Batı diyeti ve/veya %1 DMB 8 hafta	Batı diyeti ile beslenenlerde interstisyel fibrozis alanı artışı, DMB tedavisi ile daha düşük interstisyel fibrozis	(62)
C57BL-6J fare (her grupta n=10)	TMAO grubu (120 mg/kg), doksorubisin (DOX) grubu veya DOX+TMAO grubu 8 hafta	DOX+TMAO grubunda en yüksek NLRP3 protein ekspresyonu	(13)

DMB: 3,3-Dimetil-1-bütanol, DOX: Doksorubisin, NLRP3: Nod benzeri reseptör proteini 3, TMAO: Trimetilamin-N-Oksit

## Kardiyovasküler Hastalıklara Bağlı Mortalite ve Trimetilamin-N-oksit (TMAO)

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda TMAO düzeylerinin mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (21,22). Büyük ölçekli bir kohort çalışmasında (n=4007), daha yüksek açlık plazma TMAO seviyelerinin (6,18 µM'den yüksek), risk faktörleri için ayarlama yapıldıktan sonra ciddi istenmeyen kardiyovasküler olaylar (MACE/OKVO) ile ilişkili olduğu bulunmuştur (19). Yapılan tek merkezli olarak yürütülen prospektif kohort çalışmalarında ise 5 yıllık takip süresi sonunda artmış plazma TMAO düzeyleri mortalite riskinin (2,7-3,9 kat) artışı ile ilişkili bulunmuştur (22,41,64). Daha önce yapılan kadın (n=80978) ve erkek (n=39434) bireylerin takip edildiği iki kohort çalışmasında daha yüksek fosfotidilkolün alımı, (kohort çalışmalarında sırasıyla; 235,5 mg/gün ve 261,3 mg/gün) kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalitenin %26 artmış riski ile ilişkili bulunmuştur. (65). Tablo V yapılan bu çalışmaların özetini içermektedir. Yapılan çalışmalar çoğunlukla kesitsel çalışma türünde olduğu için TMAO'nun standart bir değer aralığı belirlenememiştir. Bu sebeple çok merkezli genel populasyon çalışmaları ihtiyaç olup henüz net sistematik bir ilişki kurulamamaktadır.

**Tablo V.** TMAO Alımı ve Kardiyovasküler Hastalıklara Bağlı Mortalite ile İlişkili Çalışmalar

Örneklem	Takip Süresi	Belirteç ve Etkisi	Kaynak
Elektif koroner anjiyografi uygulanan bireyler (n=4007)	3 yıl takip	Yüksek plazma TMAO düzeyleri artmış ciddi istenmeyen kardiyovasküler olaylar (MACE/OKVO) ile ilişkili	(19)
Periferik arter hastalığı olan bireyler (n=935)	5 yıl takip	Plazma TMAO en yüksek kuartilde 2,7 kat artmış mortalite riski	(41)
Hemşire Sağlık Çalışması kohortu (n=80978) bireyleri	Hemşirelerin sağlık çalışması-32 yıllık takip	100 mg/gün daha fazla fosfotidilkolün alımı %8 artmış mortalite	(65)
Sağlık Profesyonelleri Takip Çalışması kohortu (n=39434) bireyleri	Sağlık Profesyonelleri Takip Çalışması-26 yıllık takip		
Göğüs ağrısı şikayeti ile acil servise başvuran hastalar (n=530)	Cleveland kohortu-1 ay ve 6 ay takip	1 ay takip- en yüksek kuartilde 2,29 kat artmış risk 6 aylık takip- 2,48 kat artmış risk	(92)
Koroner anjiyografi geçiren hastalar (n=1683)	Swiss kohortu 1 ay ve 1 yıl takip	1 yıl takip- en yüksek TMAO kuartilinde 1,57 kat artmış ciddi istenmeyen kardiyovasküler olaylar riski	
Kalp hastalığı bulunan bireyler (n=720)	5 yıl takip	Plazma TMAO en yüksek kuartilde 3,4 kat artmış mortalite riski	(22)
11 prospektif çalışmanın meta-analizi (n=7716)	1-6 yıl takip	Daha yüksek TMAO bireylerde %55 artmış mortalite riski	(21)
Koroner arter hastası bireyler (n=2235)	Bireylerin plazma örnekleri 5 yıl takip	Plazma TMAO en yüksek kuartilde 3,9 kat artmış mortalite riski	(64)
17 klinik çalışma meta-analizi (n=26167)	1-7 yıl takip	Doz yanıt meta-analizi sonucu her 10 µmol/L plazma TMAO artışı %7,6 artmış mortalite riski	(93)

TMAO: Trimetilamin-N-Oksit

## Trimetilamin-N-oksit (TMAO) için Terapötik Yaklaşım

Bağırsak mikrobiyotası tarafından oluşturulan ve diyetle alınan besin öğelerinin bir metaboliti olan TMAO'nun kardiyovasküler hastalıkların risk faktörlerine olan katkısı bilinmemektedir. Bu hastalıkların tedavisinde tamamlayıcı unsur olarak

bağırsak mikrobiyotası ve metabolitlerini hedefleyen yaklaşımlar ortaya çıkmıştır. Bu terapötik yaklaşımlar TMAO metabolizmasındaki enzimlerin inhibisyonu, TMA emiliminin azaltılması veya idrarla atımının artırılması, diyetle prekürsörlerin alımının azaltılması gibi müdahale yöntemlerini içermektedir (16,18,66).

Aterosklerozun ilerlemesini azaltmak için TMA liyazın inhibe edilmesi etkili olabilmektedir. Bir kolin analogu olan 3,3-dimetil-1-bütanol (DMB) bileşiğinin kolinden TMA ve TMAO oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir (36). Yapılan bir çalışmada fareler normal diyet, normal diyet+ %1,0'lık DMB, batı diyeti, batı diyeti+ %1,0'lık DMB olacak şekilde dört gruba ayrılarak 8 hafta boyunca beslenmiştir. Batı diyetinin TMAO düzeylerini artırdığı, normal ve batı diyeti ile beslenen farelerde DMB tedavisi plazma TMAO düzeylerini düşürdüğü tespit edilmiştir (62). Diğer yandan DMB'nin sirke, kırmızı şarap, sızma zeytinyağı ve üzüm çekirdeği yağı gibi bazı yiyeceklerde de bulunduğu bildirilmiştir (16). Ayrıca, plazma TMAO konsantrasyonlarının düşürülmesinde etkili bir diğer bileşik l-karnitin prekürsörü  $\gamma$ -bitürobetainin sentetik yapısal bir aza-analogu olan meldoniumdur. Anti-aterosklerotik ajan olarak da bilinen meldonium insanlarda aminlerin mikrobiyal degradasyonunu artırarak TMAO oluşumunu baskılayıp diğer yandan inert moleküllere dönüştürerek TMAO'nun plazma konsantrasyonlarını düşürebilmektedir (38).

Bağırsak mikrobiyotası içeriğinin değişimi ile de TMAO düzeyleri düzenlenebilmektedir (67). Doğal olarak bağırsak mikrobiyotasında da bulunabilen Archaea türleri TMA'yı bağırsakta inert moleküllere dönüştürebildiği için potansiyel diğer bir terapötik ajan olarak düşünülmektedir (68,69). Ayrıca, probiyotik ve prebiyotiklerin kullanımı bağırsak mikrobiyotası üzerinde olumlu bir etki ortaya çıkarabilmektedir. Bu biyoaktif besin öğeleri diyet prekürsörlerini TMA'ya dönüştüren bakterileri azaltmak ve diyet prekürsörlerinin TMA'ya dönüşümünü azaltan bakterileri artırmak için yararlı olabilmektedir (16). Bağırsak aracılı olarak TMAO metabolizmasını etkileyen bir diğer bileşik resveratrol'dür. Resveratrol üzüm ve meyvelerde bulunan prebiyotik etkili doğal bir polifenoldür. Yapılan bir çalışmada C57BL/6J farelerde 400 mg/kg kolin verildikten sonra %0,4 resveratrol (wt/wt) alan grupta serum TMA ve TMAO düzeylerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (70). Dolayısıyla, resveratrolün bağırsak mikrobiyotası yoluyla TMAO metabolizması ve safra asit metabolizmasını düzenleyerek TMAO ile indüklenen aterosklerozda önleyici olabileceği düşünülmektedir.

Bir başka terapötik yaklaşım olarak, bağırsak mikrobiyotasının TMAO kaynağı olduğu düşünüldüğünde, antibiyotik tedavisinin TMAO düzeylerini azaltacağı düşünülmektedir (33). Yapılan bir çalışmada katılımcılara 1 hafta süre ile antibiyotik tedavisi uygulanmış ve fosfotidilkolin takviyesi verilmiştir. Bireylerde serum TMAO düzeyleri antibiyotik tedavisi sonrası önemli bir şekilde azalmış, ancak tedavi kesildikten sonra tekrar artmaya başlamıştır (19). Antibiyotik tedavisi, istenmeyen sonuçlara yol açabileceği ve dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına sebep olabileceğinden ideal bir

tedavi yöntemi olarak kabul edilmemektedir (33).

Diyet prekürsörleri, TMAO düzeylerinin düşürülmesinde diğer bir yaklaşımdır (33). Kronik kalp hastalığı olan ve olmayan bireylerin dahil edildiği bir çalışmada, artmış TMAO düzeyleri tavada kızartılma yönteminin aksine derin yağda kızartma ile hazırlanan et ve balık tüketimi ile ilişkili bulunmuştur (71). Yapılan çalışmalarda idrar ve serum TMAO düzeylerinin bireylerin besin tüketim alışkanlıklarına göre değişebileceği bildirilmiştir (19,71,72). Bu sebeple diyetle L-karnitin ve kolin alımının azaltılması plazma TMAO seviyelerini düşürebilir (19,33). Yüksek miktarda posa içeren bitkisel bazlı diyetler, düşük TMAO düzeylerine sebep olmakta ve yüksek miktarda kısa zincirli yağ asitleri içermektedir. Bu diyetlerin uygulanması kardiyovasküler hastalıklarda koruyucu bir etkiye sahip olması açısından önerilebilir.

## SONUÇ ve ÖNERİLER

Kolin metaboliti olan TMAO kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda ve ilerlemesinde kilit bir molekül olabilir. Diyetle hayvansal kaynaklardan kırmızı et, süt ürünleri, yumurta, balık ve kümes hayvanlarında bulunan kolin ve L-karnitin bağırsak mikroorganizmaları tarafından metabolize edilmesiyle TMA ve karaciğerde okside formu olan TMAO oluşmaktadır. Dolaşımdaki TMAO düzeyleri diyet alışkanlıkları, bağırsak mikrobiyotası ve FMO3 aktivitesi gibi birçok faktör tarafından belirlenmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda dolaşımdaki yüksek TMAO düzeylerini azaltmak için TMAO metabolizmasındaki enzimlerin inhibisyonu, TMA emiliminin azaltılması veya idrarla atımının artırılması, diyetle prekürsörlerin alımının azaltılması gibi terapötik yaklaşımlar öne sürülmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar ve TMAO arasındaki bağlantının anlaşılması; TMAO'nun bir biyomarker olup olmadığının belirlenmesi ve TMAO'yu etkileyen diyet bileşenlerinin varlığının tespit edilmesi beslenme ve yeni tedavi yaklaşımlarına odaklanılması açısından önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388(10053):1459-544.
2. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE. Heart Disease and Stroke Statistics— 2018 Update. *Circulation* 2018;137:e67-e492.
3. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). World Health Organization. ([https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)))
4. Türkiye İstatistik Kurumu, Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2018, 2019. (<http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=30626>).
5. World Health Organization. Global Status Report on

6. Noncommunicable Diseases. Geneva, WHO, 2014.
7. Cardiology ES of. European Society of Cardiology annual report 2018. European Society of Cardiology, 2018. ([https://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/About the ESC/Annual-Reports/ESC-Annual-Report-2018.pdf](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/About%20the%20ESC/Annual-Reports/ESC-Annual-Report-2018.pdf))
8. Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet Etkililik Projesi Hastalık Yükü Final Rapor. Ankara, Başkent Üniversitesi, 2004.
9. McGuire S. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. Washington, DC: US Departments of Agriculture and Health and Human Services, 2015. *Advances in Nutrition* 2016;7(1):202–4.
10. Ou Y, Zhang C, Yao M, Wang L. Gut Flora: Novel Therapeutic Target of Chinese Medicine for the Treatment of Cardiovascular Diseases. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2019;2019.
11. Ahmadmehrabi S, Tang WHW. Gut microbiome and its role in cardiovascular diseases. *Curr Opin Cardiol* 2017;32(6):761–6.
12. Lippi G, Danese E, Mattiuzzi C, Favaloro E. The Intriguing Link between the Intestinal Microbiota and Cardiovascular Disease. *Semin Thromb Hemost* 2017;43(06):609–13.
13. Emoto T, Yamashita T, Sasaki N, Hirota Y, Hayashi T, So A, Kasahara K, Yodoi K, Matsumoto T, Mizoguchi T, Ogawa W, Hirata K. Analysis of Gut Microbiota in Coronary Artery Disease Patients: a Possible Link between Gut Microbiota and Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb* 2016;23(8):908–21.
14. Li X, Geng J, Zhao J, Ni Q, Zhao C, Zheng Y, Chen X, Wang L. Trimethylamine N-Oxide Exacerbates Cardiac Fibrosis via Activating the NLRP3 Inflammatory. *Frontiers in Physiology* 2019;10:866.
15. Yang W, Zhang S, Zhu J, Jiang H, Jia D, Ou T, Qi Z, Zou Y, Qian J, Sun A, Ge J. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide accelerates fibroblast-myofibroblast differentiation and induces cardiac fibrosis. *J Mol Cell Cardiol* 2019;134:119–30.
16. Gentile CL, Weir TL. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science* 2018;362(6416):776–80.
17. Janeiro M, Ramírez M, Milagro F, Martínez J, Solas M. Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target. *Nutrients* 2018;10(10):1398.
18. Wilson A, McLean C, Kim RB. Trimethylamine-N-oxide. *Curr Opin Lipidol* 2016;27(2):148–54.
19. Al-Rubaye H, Perfetti G, Kaski J-C. The Role of Microbiota in Cardiovascular Risk: Focus on Trimethylamine Oxide. *Curr Probl Cardiol* 2019;44(6):182–96.
20. Tang WHW, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, Wu Y, Hazen S. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2013;368(17):1575–84.
21. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt E, Fu X, Wu Y, Li L, Smith J, DiDonato J, Chen J, Li H, Wu G, Lewis J, Warrier M, Brown J, Krauss R, Tang W, Bushman F, Lusis A, Hazen S. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013;19(5):576–85.
22. Qi J, You T, Li J, Pan T, Xiang L, Han Y, Zhu L. Circulating trimethylamine N-oxide and the risk of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis of 11 prospective cohort studies. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2018;22(1):185–94.
23. Tang WHW, Wang Z, Fan Y, Levison B, Hazen JE, Donahue LM, Wu Y, Hazen S. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(18):1908–14.
24. Geng J, Yang C, Wang B, Zhang X, Hu T, Gu Y, Li J. Trimethylamine N-oxide promotes atherosclerosis via CD36-dependent MAPK/JNK pathway. *Biomed Pharmacother* 2018;97:941–7.
25. Peng J, Xiao X, Hu M, Zhang X. Interaction between gut microbiome and cardiovascular disease. *Life Sci* 2018;214:153–7.
26. Kanitsoraphan C, Rattanawong P, Charoensri S, Senthong V. Trimethylamine N-Oxide and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality. *Current Nutrition Reports* 2018;7(4):207–13.
27. Wang Z, Zhao Y. Gut microbiota derived metabolites in cardiovascular health and disease. *Protein & Cell* 2018;9(5):416–31.
28. Nowiński A, Ufnal M. Trimethylamine N -oxide: A harmful, protective or diagnostic marker in lifestyle diseases? *Nutrition* 2018;46:7–12.
29. Moludi J, Maleki V, Jafari-Vayghyan H, Vaghef-Mehrabany E, Alizadeh M. Metabolic endotoxemia and cardiovascular disease: A systematic review about potential roles of prebiotics and probiotics. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2020;47(6), 927-939.
30. Tomlinson JAP, Wheeler DC. The role of trimethylamine N-oxide as a mediator of cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2017;92(4):809–15.
31. Li DY, Tang WHW. Gut Microbiota and Atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports* 2017;19(10):39.
32. Chhibber-Goel J, Gaur A, Singhal V, Parakh N, Bhargava B, Sharma A. The complex metabolism of trimethylamine in humans: endogenous and exogenous.

- nous sources. *Expert Reviews in Molecular Medicine* 2016;18.
32. Fennema D, Phillips IR, Shephard EA. Trimethylamine and Trimethylamine N-Oxide, a Flavin-Containing Monooxygenase 3 (FMO3)-Mediated Host-Microbiome Metabolic Axis Implicated in Health and Disease. *Drug Metab Dispos* 2016;44(11):1839–50.
  33. Velasquez MT, Ramezani A, Manal A, Raj DS. Trimethylamine N-Oxide: The Good, the Bad and the Unknown. *Toxins (Basel)* 2016;8(11):326.
  34. Subramaniam S, Fletcher C. Trimethylamine N-oxide: breathe new life. *Br J Pharmacol* 2018;175(8):1344–53.
  35. Canyelles M, Tondo M, Cedó L, Farràs M, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F. Trimethylamine N-Oxide: A Link among Diet, Gut Microbiota, Gene Regulation of Liver and Intestine Cholesterol Homeostasis and HDL Function. *International Journal of Molecular Sciences* 2018;19(10):3228.
  36. Solanki A, Bhatt LK, Johnston TP. Evolving targets for the treatment of atherosclerosis. *Pharmacol Ther* 2018;187:1–12.
  37. Ufnal M, Zadlo A, Ostaszewski R. TMAO: A small molecule of great expectations. *Nutrition* 2015;31(11–12):1317–23.
  38. Zeisel SH, Warriar M. Trimethylamine N -Oxide, the Microbiome, and Heart and Kidney Disease. *Annu Rev Nutr* 2017;37(1):157–81.
  39. Aron-Wisniewsky J, Clément K. The gut microbiome, diet, and links to cardiometabolic and chronic disorders. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(3):169–81.
  40. Mente A, Chalcraft K, Ak H, Davis AD, Lonn E, Miller R, Potter M, Yusuf S, Anand S, McQueen M. The Relationship Between Trimethylamine-N-Oxide and Prevalent Cardiovascular Disease in a Multiethnic Population Living in Canada. *Can J Cardiol* 2015;31(9):1189–94.
  41. Senthong V, Wang Z, Fan Y, Wu Y, Hazen SL, Tang WHW. Trimethylamine N -Oxide and Mortality Risk in Patients With Peripheral Artery Disease. *Journal of the American Heart Association* 2016;5(10).
  42. Heianza Y, Ma W, Manson JE, Rexrode KM, Qi L. Gut Microbiota Metabolites and Risk of Major Adverse Cardiovascular Disease Events and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Journal of the American Heart Association* 2017;6(7).
  43. Meyer K, Shea J. Dietary Choline and Betaine and Risk of CVD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Nutrients* 2017;9(7):711.
  44. Collins HL, Drazul-Schrader D, Sulpizio AC, Koster PD, Williamson Y, Adelman SJ, Owen K, Sanli T, Bellamine A. L-Carnitine intake and high trimethylamine N-oxide plasma levels correlate with low aortic lesions in ApoE<sup>-/-</sup> transgenic mice expressing CETP. *Atherosclerosis* 2016;244:29–37.
  45. Jonsson AL, Caesar R, Akrami R, Reinhardt C, Hållenius FF, Borén J, Bäckhed F. Impact of gut microbiota and diet on the development of atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38(10):2318–2326.
  46. Aldana-Hernández P, Leonard K-A, Zhao Y-Y, Curtis JM, Field CJ, Jacobs RL. Dietary Choline or Trimethylamine N-oxide Supplementation Does Not Influence Atherosclerosis Development in Ldlr<sup>-/-</sup> and ApoE<sup>-/-</sup> Male Mice. *J Nutr* 2019;150(2):249–55.
  47. Randrianarisoa E, Lehn-Stefan A, Wang X, Hoene M, Peter A, Heinzmann SS, Zhao X, Königsrainer I, Königsrainer A, Balletshofer B, Machann J, Schick F, Fritsche A, Häring H, Xu G, Lehmann R, Stefan N. Relationship of Serum Trimethylamine N-Oxide (TMAO) Levels with early Atherosclerosis in Humans. *Scientific Reports* 2016;6:26745.
  48. Miller CA, Corbin KD, da Costa K-A, Zhang S, Zhao X, Galanko JA, Blevins T, Bennett B, O'Connor A, Zeisel S. Effect of egg ingestion on trimethylamine-N-oxide production in humans: a randomized, controlled, dose-response study. *Am J Clin Nutr* 2014;100(3):778–86.
  49. Zhao Y, Yang N, Gao J, Li H, Cai W, Zhang X, Ma Y, Niu X, Yang G, Zhou X, Li Y. The Effect of Different L-Carnitine Administration Routes on the Development of Atherosclerosis in ApoE Knockout Mice. *Molecular Nutrition & Food Research* 2018;62(5).
  50. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, DuGar B, Feldstein A, Britt E, Fu X, Chung Y, Wu Y, Schauer P, Smith J, Allayee H, Tang W, DiDonato J, Lusis A, Hazen S. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011;472(7341):57–63.
  51. Ding L, Chang M, Guo Y, Zhang L, Xue C, Yanagita T, Zhang T, Wang Y. Trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced atherosclerosis is associated with bile acid metabolism. *Lipids in Health and Disease* 2018;17(1).
  52. Chung RWS, Wang Z, Bursill CA, Wu BJ, Barter PJ, Rye K-A. Effect of long-term dietary sphingomyelin supplementation on atherosclerosis in mice. *PLoS One* 2017;12(12):e0189523.
  53. Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, Wang Z, Li L, Fu X, Wu Y, Mehrabian M, Sartor R, McIntyre T, Silverstein R, Tang W, DiDonato J, Brown J, Lusis A, Hazen S. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell* 2016;165(1):111–24.
  54. Cheng X, Qiu X, Liu Y, Yuan C, Yang X. Trimethylamine N-oxide promotes tissue factor expression and activity in vascular endothelial cells: A new link between trimethylamine N-oxide and atherosclerotic thrombosis. *Thromb Res* 2019;177:110–6.
  55. Zhu W, Wang Z, Tang WHW, Hazen SL. Gut Microbe-Generated Trimethylamine N-Oxide From Dietary Choline Is Prothrombotic in Subjects. *Circu*



- lation 2017;135(17):1671–3.
56. Tang WHW, Hazen SL. Microbiome, trimethylamine N-oxide, and cardiometabolic disease. *Translational Research* 2017;179:108–15.
57. Trøseid M, Ueland T, Hov JR, Svardal A, Gregersen I, Dahl CP, Aakhus S, Gude E, Bjørndal B, Halvorsen B, Karlsen TH, Aukrust P, Gullestad L, Berge RK, Yndestad A. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure. *J Intern Med* 2015;277(6):717–26.
58. Zhou X, Jin M, Liu L, Yu Z, Lu X, Zhang H. Trimethylamine N-oxide and cardiovascular outcomes in patients with chronic heart failure after myocardial infarction. *ESC Heart Failure* 2020.
59. Suzuki T, Heaney LM, Bhandari SS, Jones DJL, Ng LL. Trimethylamine N-oxide and prognosis in acute heart failure. *Heart* 2016;102(11):841–8.
60. Lever M, George PM, Slow S, Bellamy D, Young JM, Ho M, McEntyre CJ, Elmslie JL, Atkinson W, Molyneux SL, Troughton RW, Frampton CM, Richards AM, Chambers ST. Betaine and Trimethylamine-N-Oxide as Predictors of Cardiovascular Outcomes Show Different Patterns in Diabetes Mellitus: An Observational Study. *PLoS One* 2014;9(12):e114969.
61. Organ CL, Otsuka H, Bhushan S, Wang Z, Bradley J, Trivedi R, Polhemus D, Tang W, Wu Y, Hazen S, Lefer D. Choline Diet and Its Gut Microbe-Derived Metabolite, Trimethylamine N-Oxide, Exacerbate Pressure Overload-Induced Heart Failure. *Circulation Heart Failure* 2016;9(1):e002314.
62. Chen K, Zheng X, Feng M, Li D, Zhang H. Gut Microbiota-Dependent Metabolite Trimethylamine N-Oxide Contributes to Cardiac Dysfunction in Western Diet-Induced Obese Mice. *Frontiers in Physiology* 2017;8:139.
63. Li Z, Wu Z, Yan J, Liu H, Liu Q, Deng Y, Ou C, Chen M. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces cardiac hypertrophy and fibrosis. *Lab Invest* 2019;99(3):346–57.
64. Senthong V, Wang Z, Li XS, Fan Y, Wu Y, Wilson Tang WH, Hazen S. Intestinal Microbiota-Generated Metabolite Trimethylamine- N- Oxide and 5-Year Mortality Risk in Stable Coronary Artery Disease: The Contributory Role of Intestinal Microbiota in a COURAGE-Like Patient Cohort. *Journal of the American Heart Association* 2016;5(6).
65. Zheng Y, Li Y, Rimm EB, Hu FB, Albert CM, Rexrode KM, Manson J, Qi L. Dietary phosphatidyl choline and risk of all-cause and cardiovascular-specific mortality among US women and men. *Am J Clin Nutr* 2016;104(1):173–80.
66. Zhu Y, Li Q, Jiang H. Gut microbiota in atherosclerosis: focus on trimethylamine N-oxide. *Apmis* 2020; 128(5):353-366.
67. Liu T-X, Niu H-T, Zhang S-Y. Intestinal Microbiota Metabolism and Atherosclerosis. *Chin Med J (Engl)* 2015;128(20):2805–11.
68. Borrel G, McCann A, Deane J, Neto MC, Lynch DB, Brugère JF, O'Toole P. Genomics and metagenomics of trimethylamine-utilizing Archaea in the human gut microbiome. *The ISME Journal* 2017;11(9):2059–74.
69. Gaci N, Borrel G, Tottey W, O'Toole PW, Brugère JF. Archaea and the human gut: New beginning of an old story. *World Journal of Gastroenterology* 2014;20(43):16062–78.
70. Chen M, Yi L, Zhang Y, Zhou X, Ran L, Yang J, Zhu J, Zhang Q, Mi M. Resveratrol Attenuates Trimethylamine-N-Oxide (TMAO)-Induced Atherosclerosis by Regulating TMAO Synthesis and Bile Acid Metabolism via Remodeling of the Gut Microbiota. *MBio* 2016;7(2):e02210-15.
71. Yu D, Shu X, Rivera ES, Zhang X, Cai Q, Calcutt MW, Xiang Y, Li H, Gao Y, Wang T, Zheng W. Urinary Levels of Trimethylamine-N-Oxide and Incident Coronary Heart Disease: A Prospective Investigation Among Urban Chinese Adults. *Journal of the American Heart Association* 2019;8(1):e010606.
72. Krüger R, Merz B, Rist MJ, Ferrario PG, Bub A, Kulling SE, Watzl B. Associations of current diet with plasma and urine TMAO in the KarMeN study: direct and indirect contributions. *Molecular Nutrition & Food Research* 2017;61(11):1700363.
73. Yazdekhasti N, Brandsch C, Schmidt N, Schloesser A, Huebbe P, Rimbach G, Stangl G. Fish protein increases circulating levels of trimethylamine-N-oxide and accelerates aortic lesion formation in apoE null mice. *Molecular Nutrition & Food Research* 2016;60(2):358–68.
74. Li T, Chen Y, Gua C, Li X. Elevated circulating trimethylamine N-oxide levels contribute to endothelial dysfunction in aged rats through vascular inflammation and oxidative stress. *Frontiers in Physiology* 2017;8:350.
75. Tenore GC, Caruso D, Buonomo G, D'Avino M, Ciampaglia R, Maisto M, Schisano C, Bocchino B, Novellino E. Lactofermented Annurca Apple Puree as a Functional Food Indicated for the Control of Plasma Lipid and Oxidative Amine Levels: Results from a Randomised Clinical Trial. *Nutrients* 2019;11(1).
76. Yu H, Yu Z, Huang H, Li P, Tang Q, Wang X, Shen S. Gut microbiota signatures and lipids metabolism profiles by exposure to polyene phosphatidylcholine. *Biofactors* 2019;45(3):439–49.
77. Park JE, Miller M, Rhyne J, Wang Z, Hazen SL. Differential effect of short-term popular diets on TMAO and other cardio-metabolic risk markers. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2019;29(5):513–7.

78. Pignanelli M, Just C, Bogiatzi C, Dinculescu V, Gloor GB, Allen-Vercoe E, Reid G, Urquhart BL, Ruetz KN, Velenosi TJ, Spence JD. Mediterranean Diet Score: Associations with Metabolic Products of the Intestinal Microbiome, Carotid Plaque Burden, and Renal Function. *Nutrients* 2018;10(6).
79. Shi Y, Hu J, Geng J, Hu T, Wang B, Yan W, Jiang Y, Li J, Liu S. Berberine treatment reduces atherosclerosis by mediating gut microbiota in apoE<sup>-/-</sup> mice. *Biomed Pharmacother* 2018;107:1556–63.
80. Fatkhullina AR, Peshkova IO, Dzutsev A, Aghayev T, McCulloch JA, Thovarai V, Badger JH, Vats R, Sundd P, Tang HY, Kossenkov AV, Hazen SL, Trinchieri G, Grivennikov SI, Koltsova EK. An Interleukin-23-Interleukin-22 Axis Regulates Intestinal Microbial Homeostasis to Protect from Diet-Induced Atherosclerosis. *Immunity* 2018;49(5):943–957.e9.
81. Olek RA, Samulak JJ, Sawicka AK, Hartman D, Grinberga S, Pugovics O, Lysiak-Szydłowska W. Increased Trimethylamine N-Oxide Is Not Associated with Oxidative Stress Markers in Healthy Aged Women. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2019;2019.
82. Rohrmann S, Linseisen J, Allenspach M, von Eckardstein A, Müller D. Plasma Concentrations of Trimethylamine-N-oxide Are Directly Associated with Dairy Food Consumption and Low-Grade Inflammation in a German Adult Population. *J Nutr* 2016;146(2):283–9.
83. Mödinger Y, Schön C, Wilhelm M, Hals PA. Plasma Kinetics of Choline and Choline Metabolites After a Single Dose of SuperbaBoost™ Krill Oil or Choline Bitartrate in Healthy Volunteers. *Nutrients* 2019;11(10).
84. Zia Y, Al Rajabi A, Mi S, Ju T, Leonard KA, Nelson R, Thiesen A, Willing BP, Field CJ, Curtis JM, Van Der Veen JN, Jacobs RL. Hepatic Expression of PEMT, but Not Dietary Choline Supplementation, Reverses the Protection against Atherosclerosis in Pemt<sup>-/-</sup>/Ldlr<sup>-/-</sup> Mice. *J Nutr* 2018;148(10):1513–20.
85. Roberts AB, Gu X, Buffa JA, Hurd AG, Wang Z, Zhu W, Gupta N, Skye SM, Cody DB, Levison BS, Barrington WT, Russell MW, Reed JM, Duzan A, Lang JM, Fu X, Li L, Myers AJ, Rachakonda S, DiDonato JA, Brown JM, Gogonea V, Lusis AJ, Garcia-Garcia JC, Hazen SL. Development of a gut microbe-targeted nonlethal therapeutic to inhibit thrombosis potential. *Nat Med* 2018;24(9):1407–17.
86. Gong D, Zhang L, Zhang Y, Wang F, Zhao Z, Zhou X. Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide Is Related to Thrombus Formation in Atrial Fibrillation Patients. *Am J Med Sci* 2019;358(6):422–8.
87. Reiner MF, Müller D, Gobbato S, Stalder O, Limacher A, Bonetti NR, Pasterk L, Méan M, Rodondi N, Aujesky D, Angelillo-Scherrer A, Matter C, Lüscher T, Camici G, von Eckardstein A, Beer J. Gut microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide (TMAO) shows a U-shaped association with mortality but not with recurrent venous thromboembolism. *Thromb Res* 2019;174:40–7.
88. Subramaniam S, Boukhlof S, Fletcher C. A bacterial metabolite, trimethylamine N-oxide, disrupts the hemostasis balance in human primary endothelial cells but no coagulopathy in mice. *Blood Coagulation Fibrinolysis* 2019;30(7):324–30.
89. Hayashi T, Yamashita T, Watanabe H, Kami K, Yoshida N, Tabata T, Emoto T, Sasaki N, Mizoguchi T, Irino Y, Toh R, Shinohara M, Okada Y, Ogawa W, Yamada T, Hirata KI. Gut microbiome and plasma microbiome-related metabolites in patients with decompensated and compensated heart failure. *Circulation Journal* 2019;83(1):182–92.
90. Wang G, Kong B, Shuai W, Fu H, Jiang X, Huang H. 3,3-Dimethyl-1-butanol attenuates cardiac remodeling in pressure-overload-induced heart failure mice. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2020;78:108341.
91. Zhang H, Meng J, Yu H. Trimethylamine N-oxide Supplementation Abolishes the Cardioprotective Effects of Voluntary Exercise in Mice Fed a Western Diet. *Frontiers in Physiology* 2017;8:944.
92. Li XS, Obeid S, Klingenberg R, Gencer B, Mach F, Räber L, Windecker S, Rodondi N, Nanchen D, Müller O, Miranda MX, Matter CX, Wu Y, Li L, Wang Z, Alamri HS, Gogonea V, Chung Y, Tang W, Hazen S, Lüscher TF. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide in acute coronary syndromes: a prognostic marker for incident cardiovascular events beyond traditional risk factors. *Eur Heart J* 2017;38(11):ehw582.
93. Schiattarella GG, Sannino A, Toscano E, Giugliano G, Gargiulo G, Franzone A, Trimarco B, Esposito G, Perrino C. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur Heart J* 2017;38(39):2948–56.

# Mikroglial Toll-benzeri Reseptörlerin Alzheimer ve Parkinson Hastalıklarındaki Rolü

## The Role of Microglial Toll-like Receptors in Alzheimer's and Parkinson's Disease

Dilara NEMUTLU SAMUR<sup>1-2</sup>, Gül ÖZBEY<sup>1</sup>

1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, ANTALYA, Türkiye

2 Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, ANTALYA, Türkiye

Yazışma Adresi  
Correspondence Address

Dilara NEMUTLU SAMUR  
Alanya Alaaddin Keykubat  
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi  
Farmakoloji Anabilim Dalı,  
ANTALYA, Türkiye  
dilaranemutlu@gmail.com

Geliş tarihi / Received : Mar 13, 2020  
Kabul tarihi / Accepted : Tem 26, 2020  
Elektronik yayın tarihi : Eyl 01, 2021  
Online published

Bu makalede yapılacak atf:  
Cite this article as:  
Nemutlu Samur D, Özbeğ G.  
Mikroglial Toll-benzeri  
Reseptörlerin Nörodejeneratif  
Hastalıklardaki Rolü

Akd Tıp D / 2021; 7(3):448-456

Dilara NEMUTLU SAMUR  
ORCID ID: 0000-0003-2630-6182  
Gül ÖZBEY  
ORCID ID: 0000-0002-3616-0052

### ÖZ

Patern tanıma reseptörleri içinde en iyi tanımlanmış olan Toll-benzeri reseptörler, santral sinir sisteminde "makrofaj benzeri" fonksiyona sahip mikroglia hücrelerinde bulunurlar. Amiloid-beta (A $\beta$ ) proteini ve agregre  $\alpha$ -sinüklein gibi hasarla ilişkili moleküler motifleri tanıyan Toll-benzeri reseptörler, mikroglia hücrelerinin proinflamatuvar fenotipe kaymasına neden olarak ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin (IL)-1, IL-6, IL-12 gibi proinflamatuvar mediyatörler aracılığıyla inflamasyonu tetikler. Nörodejeneratif hastalıklarda mikroglial Toll-benzeri reseptör aracılı sinyalizasyonun önemli bir role sahip olduğu gösterildiği için Alzheimer ve Parkinson hastalıklarında (i) aşular, (ii) küçük moleküllü inhibitörler, (iii) var olan ilaçların yeni bir endikasyon için kullanılması ve (iv) doğal bileşikler gibi Toll-benzeri reseptörleri hedef alan yeni tedavi yaklaşımları bulunmaktadır. Preklinik çalışmalarda başarılı sonuçlar göstermiş olan ilaç adaylarının birçoğu klinik fazlarda aynı başarıyı yakalayamamıştır. Buna rağmen, Toll-benzeri reseptörler ve sinyal yolları üzerinde etkili moleküllerle ilgili çalışmaların sayısı artmaya devam etmektedir.

### Anahtar Kelimeler:

Mikroglia, Toll-benzeri reseptörler, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı

### ABSTRACT

Toll-like receptors, the best defined among the different pattern recognition receptors, are found on microglia cells that have a "macrophage-like" function in the central nervous system. Toll-like receptors that recognize damage-related molecular motifs such as amyloid-beta (A $\beta$ ) protein and aggregated  $\alpha$ -synuclein, trigger inflammation via switching the microglial phenotype to proinflammatory side and releasing proinflammatory mediators such as tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL)-1, IL-6, IL-12. Since Toll-like receptor-mediated signaling has been shown to play an important role in neurodegenerative diseases, there are new treatment approaches targeting Toll-like receptors including (i) vaccines, (ii) small molecule inhibitors, (iii) use of existing drugs for a new indication and (iv) use of natural compounds. Although many compounds have shown promising results in preclinical studies, they have not achieved the same success in clinical trials. However, the studies with compounds targeting Toll-like receptors and signaling cascades are continuing to increase.

### Keywords:

Microglia, Toll-like receptors, Alzheimer's disease, Parkinson's disease

DOI: 10.53394/akd.981907

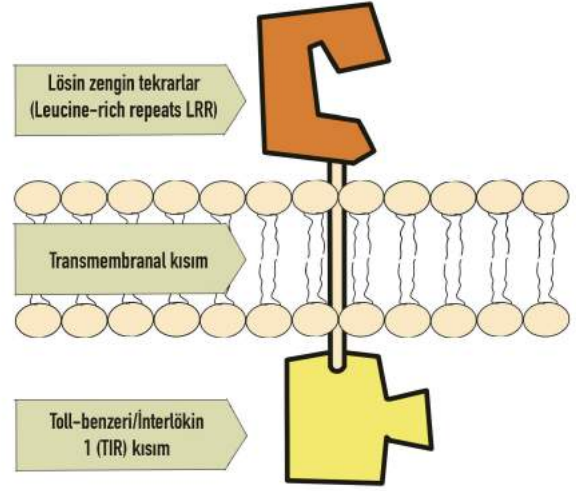
## 1. Santral sinir sisteminde doğal immünite

Mikroglia hücreleri, santral sinir sistemi (SSS)'nde "makrofaj benzeri" fonksiyona sahip özelleşmiş glia hücreleridir. SSS'de mikroçevrenin korunmasından ve hasara karşı lokal immün yanıtta sorumludurlar (1). Fizyolojik koşullar altında istirahat halinde bulunan mikroglia hücreleri, SSS mikroçevresindeki değişikliklerle aktive hale gelir. "Mikrogliaların klasik M1 (proinflamatuvar) fenotipi tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin (IL)-1, IL-6, IL-12 gibi sitokinlerin yanı sıra süperoksit, nitrik oksit ve reaktif oksijen türleri (Reactive oxygen species, ROS)'nin salıverilmesine neden olarak proinflamatuvar yanıtı tetikler (2). Proinflamatuvar moleküllerin salıverilmesi, endotel hücreleri arasındaki sıkı kavşak proteinlerinin internalizasyonu veya degradasyonu sonucu kan-beyin bariyerinde permeabilitede ve anjiyogenezde artışa yol açar (1). KBB'nin bozulması, monositler/makrofajlar, nötrofiller ve T hücreleri dahil olmak üzere diğer immün hücrelerin inflamatuvar bölgeye göçüne neden olur (3). Bu inflamatuvar süreç kontrol edilemez veya baskılanamazsa, SSS'nin yerleşik hücreleri zarar görebilir ve doku hasarı meydana gelebilir (3).

## 2. Toll-benzeri reseptörlerin tanımı ve sinyal yolları

Konak savunması, patojenlerin üzerinde yer alan karakteristik paternlerin tanınması ile başlar. Toll-benzeri reseptör (Toll-like receptors, TLR)'lerin de dahil olduğu patern tanıma reseptörleri (PTR), inflamatuvar koşullardaki konakçı hücreleri tarafından üretilen çeşitli PAMP (pathogen-associated molecular pattern, patojenle ilişkili moleküler motif) ve DAMP (damage-associated molecular pattern, hasarla ilişkili moleküler motif)'ların tanınmasında rol oynar (3). Birçok uyarıcı, mikroglialarda bulunan TLR'lerin aktivitesini modüle ederek mikrogliaların fenotipini değiştirebilir ve nörodejeneratif süreçlerin tetiklenmesine ya da ilerlemesine neden olabilir (4). *Drosophila melanogaster*'de ilk kez tanımlanmasından günümüze kadar TLR'lerin, insanda 10 adet (TLR1 – TLR10), farede ise 13 adet TLR (TLR1 – TLR13) alt tipi belirlenmiştir (5). TLR 1, 2, 4, 5 ve 6 hücre yüzeyinde eksprese edilerek patojenle ilişkili molekülleri algılayarak, TLR 3, 7, 8 ve 9 hücre içinde, esas olarak endozomlarda yerleşmiştir ve RNA/DNA gibi nükleik asitleri tespit etmektedir (3).

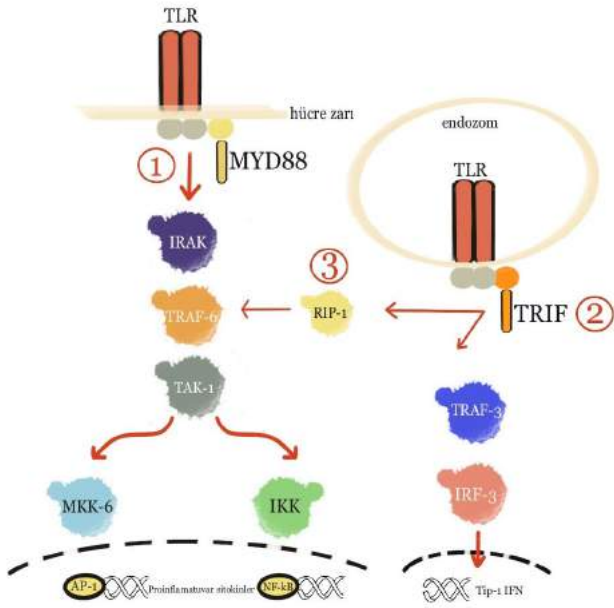
TLR yapısal olarak üç ana bölümden oluşur: Lösin zengin tekrarlar kısmı (leucine-rich repeats, LRR), transmembranal kısım ve sitoplazmik toll-benzeri/interlökin 1 kısmı (TIR) (Şekil 1).



Şekil 1:

Toll-benzeri reseptörün kısımları. Lösin zengin tekrarlar kısmı (leucine-rich repeats, LRR) ligandı tanır, Toll-benzeri/interlökin 1 (TIR) kısmı adaptör proteinlerle etkileşime girerek sinyalizasyonu başlatır.

LRR motifi ligandın tanınmasından sorumluyken, TIR alanı sinyal transdüksiyon adaptörleri ile etkileşime girerek sinyalizasyonu başlatır (6). TLR'ler tarafından başlatılan sinyalizasyon, hücre içinde MyD88 (Myeloid differentiation primary response 88, Miyeloid Farklılaşma Primer Yanıt proteini 88) bağımlı ve MyD88 bağımsız/TRIF (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- $\beta$ , TIR bölgesi içeren interferon- $\beta$  salıverilimini indükleyen adaptör) bağımlı olmak üzere iki farklı yolağı aktive ederek aktivatör protein 1 (AP-1), nükleer faktör kappa-B (NF- $\kappa$ B), ve interferon düzenleyici faktör (Interferon regulatory factor, IRF)'ler gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu sağlar (Şekil 2) (7).



**Şekil 2:**

Toll-benzeri reseptör sinyalizasyon kaskadı. (1) MyD88-bağımlı yolak. TLR'ye ligand bağlandığında TIR bölgesi dimerizasyona uğrayarak MyD88'in bağlanması için gerekli konformasyonel değişiklikler meydana gelir. MyD88'in TIR bölgesi TLR'nin TIR bölgesi ile etkileşerek sinyalizasyon kaskadını tetikler. Bu etkileşim sonucu fosforile olan IRAK, TRAF-6'yı aktive eder. TRAF-6'nın TAK-1'i aktive etmesi ile MKK-6 ve İκK aktive olur ve AP-1 ve NF-κB gibi transkripsiyon faktörlerinin nükleusa translokasyonu gerçekleşir. (2) Endozomlarda yer alan TLR'ler tarafından kullanılan MyD88 bağımsız yolda ise adaptör protein olarak TRIF yer alır ve sırasıyla TRAF-3 ve IRF-3 aktivasyonu gerçekleşir. Bu aktivasyon sonucu nükleusta anti-inflamatuar özellikteki Tip-1 IFN'ların sentezi tetiklenir. (3) Bu yolda ayrıca RIP-1 aktivasyonu aracılığıyla proinflamatuar sitokinlerin sentezi de tetiklenebilir. AP-1: Aktivatör protein 1, İκK: İnhibitör kappa-B kinaz; IRAK: Interleukin-1 receptor-associated kinase 1, İnterlökin-1 reseptörü ile ilişkili kinaz; IRF-3: İnterferon düzenleyici faktör 3; MKK-6: MAP kinaz kinaz 6; MyD88: Myeloid differentiation primary response 88, Miyeloid farklılaşma primer yanıt proteini 88; NF-κB: Nükleer faktör kappa-B; RIP-1: Reseptörle etkileşen protein 1, Reseptörle etkileşen protein 1; TAK-1: Transforming growth factor β-activated kinase 1, Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta ile Aktive Olan Kinaz-1; Tip-1 IFN: Tip-1 İnterferon; TIR: Toll-like/İnterlökin 1 reseptörü, TLR: Toll-like receptor, Toll-benzeri reseptör; TRAF-3: TNF Receptor Associated Factor 3, TNF-reseptör ilişkili faktör 3; TRAF-6: TNF Receptor Associated Factor 6, TNF-reseptör ilişkili faktör 6; TRIF: TIR-domain-containing adapter-inducing interferon-β, TIR bölgesi içeren interferon-β salıverilimini indükleyen adaptör.

TLR'nin ekstraselüler kısmı aktive olduğunda TIR bölgesi dimerizasyona uğrayarak MyD88'in bağlanması için gerekli konformasyonel değişiklikler meydana gelir. MyD88'in TIR alanı TLR'nin TIR alanı ile, amino (N) terminali ise IL-1R-ilşkili kinaz (Interleukin-1 receptor-associated kinase 1, IRAK) proteini ile etkileşir. Bu etkileşim sonucu fosforile olan IRAK, TNF-reseptörü ile ilişkili faktör 6 (TNF Receptor Associated Factor 6, TRAF-6)'yı aktive eder. TRAF-6'nın transforme edici büyüme faktör beta ile aktive olan kinaz-1 (transforming growth factor β-activated kinase 1, TAK-1)'i aktive etmesi ile inhibitör kappa-B kinaz (İκK) ve MAP kinaz 6 (MKK-6) aktive olur (6). TRIF yoluğu olarak da adlandırılan MyD88 bağımsız yolak, TLR ligandları tarafından stimüle edildiğinde, TRIF molekülünü bağlayarak TNF-reseptörü ile ilişkili faktör 3 (TNF Receptor Associated Factor 3, TRAF-3) ve IRF-3'ün aktivasyonuna ve antiinflamatuar nitelikteki tip-1 interferon (IFN)'ların üretimine yol açar (6).

### 3. Alzheimer hastalığı ile ilişkili nöroinflamasyonda Toll-benzeri reseptörler

Alzheimer hastalığı (AH), özellikle serebral korteks ve hipokampustaki piramidal nöronların ölümü nedeniyle gelişen bellek kaybı ve diğer bilişsel bozukluklar ile karakterize, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır (3). Moleküler belirteçleri, amiloid-beta (Aβ) peptid agregatlarından oluşan ekstraselüler Aβ plaklar ve hiperfosforillenmiş tau proteininden zengin intraselüler nörofibriller yumaklardır (3). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda TLR'lerin AH'nin patogenezinde ve ilişkili nöroinflamasyonda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir.

TLR-2, nörodejeneratif hastalıklar açısından en çok çalışılan TLR'lere dendir (4). Rangasamy ve ark., hem AH hastalarının postmortem beyin dokularında hem de transgenik 5xFAD farelerde, hipokampus ve korteks dokularında TLR-2 ve MyD88 ekspresyonlarının arttığını göstermiştir (8). TLR-2 blokajının Aβ ile indüklenen proinflamatuar sitokinlerin salıverilmesi ve nöronal hücre hasarını nötralize ettiği rapor edilmiştir (9). Benzer şekilde, mutant genler eksprese eden APP/PS1 farelerde TLR-2 blokajının glial hücre reaktivitesini ve Aβ agregasyonunu azalttığını ve bilişsel performansta iyileşme sağladığı da gösterilmiştir (10). Ayrıca, TLR2-/- organotipik hipokampus kültürlerinin Aβ ile indüklenen fosforlanmış tau ekspresyonuna direnç gösterdiği gözlenmiş ve TLR-2 blokajının taupatileri hafifletebileceği bildirilmiştir (11). Liu ve ark., TLR-2'yi endojen olarak eksprese etmeyen insan embriyonik böbrek hücrelerinde (HEK293) TLR-2 ekspresyonu indüklendiğinde hücrelerin Aβ-42'ye yanıt verdiğini ve başka bir transgenik AH modeli olan APP23 farelerde, mikroglia hücrelerinde TLR-2 eksikliğinin inflamatuar M1 fenotipini antiinflamatuar M2 fenotipine kaydırıldığını göstermişlerdir (12). Bu çalışmalar, TLR-2 aktivasyonunun SSS'de inflamasyona ve nörodejenerasyona aracılık edebileceğini ve TLR-2 fonksiyonunun inhibe edilmesinin hastalığın ilerlemesini yavaşlatma potansiyeli olabileceğini göstermekle birlikte TLR-2'nin AH'deki rolü tartışmalıdır. Chen ve ark., TLR-2 aktivasyonunun, Aβ-42

peptidinin mikroglialardaki formil peptid reseptör-benzeri 1 gibi kemotaktik peptid reseptörleri tarafından alınmasını arttırdığını göstermiştir (13). Richard ve ark., TLR-2 geni silinmiş APP/PS1 farelerin beyin dokularında Aβ1-42 seviyelerinin arttığını ve uzaysal ve bağlamsal bellek bozukluklarının hızlandığını göstermişlerdir (14). Son olarak Heshmati-Fakhr ve ark., mikroglialının zayıf bir TLR-1/2 agonisti ile stimülasyonunun oligomerik Aβ'ya karşı nöroproteksiyona aracılık edebileceği düşünülen IFN-β ekspresyonunu arttırdığını göstermiştir (15). Bu veriler, TLR-2'nin, toksik Aβ'nın immün hücreler tarafından temizlenmesi için endojen bir reseptör görevi gördüğünü göstermektedir.

AH hastalarının beyin dokularında sağlıklı gönüllülerle kıyaslandığında, TLR-4 mRNA ekspresyonlarında bir artış eğilimi olduğu gözlenmiştir (4). TLR-4 mutant transgenik farelerin beyin dokularında, TNF-α, IL-1β, IL-10 ve IL-17 seviyeleri, TLR-4 yabanıl tip farelere göre daha yüksek bulunmuş ve agregre Aβ'nın neden olduğu mikroglial aktivasyonun azaldığı ve proinflamatuvar sitokin üretiminin anlamlı şekilde düştüğü gösterilmiştir (16). İntraserebroventriküler (i.c.v.) Aβ oligomerleri enjekte edilen C57 farelerde selektif TLR-4 antagonisti uygulamasının bellek fonksiyonlarını iyileştirdiği, TLR-4 geni silinmiş farelerde glial aktivasyonun olmadığı ve bellek fonksiyonlarının bozulmadığı gösterilmiştir (17). TLR-2'ye benzer şekilde, TLR-4'ün de AH patogenezi ve ilerlemesinde iki yönlü etkileri olduğu düşünülmektedir. Düşük doz TLR-2 ve TLR-4 ligandlarının, Aβ toksisitesine maruz kalan sıçanların uzaysal ve çalışan bellek fonksiyonlarındaki bozulmaları iyileştirdiği; hipokampus dokusunda Aβ tarafından bozulan uzun süreli potansiyalizasyonu onardığı; TNF-α seviyelerini ve Aβ agregatlarını azalttığı; antiinflamatuvar sitokinlerin (TGF-1β, IL-10) ve mikroglia belirteci argininaz 1'in seviyelerini arttırdığı ve hipokampal mikrogliaların antiinflamatuvar fenotip (M2) yönünde polarizasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (18). TLR-4 mutant transgenik AH farelerde, 5. ayda serebral Aβ yükünde yabanıl tip farelere göre bir farklılık görülmemiş, 9. ayda mikroglial aktivasyon azalmış, Aβ birikimi artmış ve bilişsel fonksiyonlarda düşüş meydana gelmiştir (19). Hastalığın erken dönemini temsil eden bu sonuçlar, TLR-4'ün Aβ birikiminin başlamasından sorumlu olmadığını ve Aβ birikimleri başladığında TLR-4 sinyalinin Aβ agregatlarını azaltmak ve bilişsel işlevleri Aβ aracılı nörotoksiteden korumak amacıyla mikrogliaları aktif hale getirdiğini göstermektedir (19). Dolayısıyla TLR-4'ün AH'deki rolünün hastalığın evresine bağlı olarak değiştiği düşünülmektedir. AH'nın ilk evrelerinde TLR4'ün aktivasyonu Aβ-klerensini artırırken, ileri evrelerde TLR4 Aβ agregasyonunu hızlandırmaktadır (3).

TLR-2 ve TLR-4'e ek olarak, TLR-9 da hem mikroglialarda hem de nöronlarda eksprese edilmektedir (3). TLR-9 sinyalizasyonunun sarko/endoplazmik retikulum Ca<sup>2+</sup>-ATPaz-2 (SERCA2) inhibisyonu aracılığıyla mitokondride ATP sentezini modüle ederek nöronları streslen koruyabileceği gösterilmiştir (20). Ayrıca, TLR-9 geni silinmiş farelerdeki pre ve postsinaptik defektlerin, nöromusküler kavşakta fonksiyonel ve morfolojik değişikliklere neden olarak son plak potansiyelinin frekansında ve amplitüdünde artışa yol açması,

TLR-9'un sinaptik plastisitede rolü olabileceğini ortaya koymuştur (21). Bunun yanı sıra, TLR-9 agonistleri olarak işlev gören, bakteriyel ve viral DNA'ların ortak yapısal özellikleri olan, ancak omurgalı genomunda nadir görülen sitozin-fosfat-guanin (CpG) motiflerinin hedeflenmesi, AH transgenik fare modelinde hem Aβ hem de tau patolojilerini azaltmış ve bilişsel bozuklukları iyileştirmiştir (22).

Son yıllarda, bazı TLR'lerin mikroglia yüzeyinden ayrıldığına, "tuzak reseptörler" olarak hareket edebilecekleri ve Aβ plaklarının birikmesini azaltabilecekleri öngörülmektedir. Bu bağlamda, Chakrabarty ve ark., yapmış oldukları çalışmada, TLR-5'in hücre dışında kalan kısmını (ectodomain) eksprese eden virüs kaynaklı AH fare modelinde, çözünebilir TLR-5'in, Aβ'ya bağlanarak inflamasyona yol açan hücrel sinyal yollarını başlatmadan Aβ agregasyonunu sınırlayan "tuzak reseptörleri" olarak işlev görebileceğini göstermiştir (23).

#### 4. Alzheimer hastalığında Toll-benzeri reseptör hedefli tedavi yaklaşımları

Son yıllarda yapılan çalışmalar AH'de doğal immüneyi Aβ plaklarının hem temizlenmesinde hem de agregasyonunda yer alan iki ucu keskin bir bıçak olarak nitelendirdiği için en iyi terapötik yaklaşımın, spesifik TLR agonistleri ve antagonistlerinin kombine edilerek mikroglial aktivitenin optimizasyonunu sağlamak olduğunu savunmaktadır (24). AH patogenezinin erken evresinde, glial fagositik ve nöronal otofajik fonksiyonlar arttırılmak istendiğinde, spesifik TLR agonistleri kullanılabilir. Artmış nöroinflamasyon ve fibriler Aβ kümelenmeleri ile ilişkili aşırı aktif mikroglial hücreler ile karakterize geç fazda ise, spesifik proinflamatuvar sitokin üretimini azaltmak için TLR antagonistleri yararlı olabilir (24). Ancak, literatürde mikroglialar üzerindeki TLR'ler tarafından modüle edilen etkiler ve bu etkilere aracılık eden spesifik yollar hakkında halen çok az bilgi mevcuttur ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (4).

AH'nin Aβ plakların ana bileşeni olan ve beyinde biriken agregre Aβ'ya karşı adaptif bir immün yanıt oluşturmak amacıyla aşılarda üretilmeye çalışılmaktadır. Bu aşılardan ACI-24, hastanın immün sistemini, Aβ plak birikimini önlemek ve plak klerensini arttırmak için oligomerik ve fibriler Aβ proteinlerini spesifik olarak hedefleyen antikolarlar üretmesini uyarmak üzere tasarlanmıştır (25). Çift transgenik APP/PS1 farelerinde iki intraperitoneal ACI-24 aşılama sonrası Aβ plaklarda azalma ve bellek restorasyonunda önemli iyileşmeler olduğunu ortaya koyulmuştur (26). Hafif-orta düzeydeki AH hastalarında ACI-24'ün güvenilirlik, tolere edilebilirlik, immünojenisite ve etkililiğinin inceleneceği bir Faz II çalışması 2018 yılında başlamıştır (EudraCT Number: 2018-000445-39). Ocak 2016'da ACI-24, orta yaşta beyinde Aβ birikimi ve demansa yol açan genetik bir durum olan Down sendromunda AH tedavisi için değerlendirilmesi için çalışma planlanan ilk anti-Aβ aşısı olmuştur (Faz I çalışması devam ediyor, NCT02738450). Seçilmiş TLR agonistleri Aβ'ya karşı aşılama adjuvanı olarak kullanılmaktadır (24). Örneğin ACI-24'te adjuvan olarak kullanılan monofosforil lipid A (MPLA) TLR-4'ün TRIF-yanlı agonistidir (27). MPLA

TLR-4'e bağlandığında TRAM/TRIF sinyal yolağını stimüle ederken, MyD88 yolağını bloke eder ve daha az toksisite oluşturur (27). TLR-9 agonisti motifi olan CpG-oligodeoksinükleotidleri (CpG-ODN) de hali hazırda onaylanmış bir aşı adjuvanıdır (28). CpG-ODN motifi taşıyan bir peptid immünogeni içeren UB-311 adlı bir AH aşısı şu anda Faz II denemelerine tabi tutulmaktadır (NCT02551809). First-in-human Faz I çalışmasında UB-311, erken evre AH hastalarının kognitif fonksiyonlarında iyileşme sağlamıştır (29). Güvenlilik ve ilk etkililikte elde edilen pozitif sonuçlardan yola çıkarak, daha uzun vadeli güvenlilik, tolere edilebilirlik, immünojenisite ve etkinliği karakterize etmek için 2015 yılında randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 78 haftalık çok merkezli bir faz IIA çalışması (NCT02551809) başlatılmıştır. Hafif AH'li ve A $\beta$ +45 hastaya 0, 4 ve 12. haftalarda uygulanacak başlangıç dozlarından sonra, 12 haftalık veya 24 haftalık aralıklarla ilave dozların verilmesi ve sonuçların değerlendirilmesi planlanmaktadır (29).

### 5. Parkinson hastalığı ile ilişkili nöroinflamasyonda Toll-benzeri reseptörler

Parkinson Hastalığı (PH), AH'den sonra sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır. Striatal dopamin eksikliğine neden olan substantia nigra (SN)'daki dopaminerjik nöronların kaybı ve  $\alpha$ -sinüklein agregatları içeren inklüzyon cisimleri (Lewy cisimcikleri) karakterizedir (30). Yapılan çalışmalar ve nörogörüntüleme sonuçları, sağlıklı bireylere kıyasla PH hastalarının beyinlerinde yaşla korele olarak mikroglial aktivasyonun arttığını göstermektedir (31).

Lewy cisimciklerinin ana bileşeni olan  $\alpha$ -sinüklein agregasyonunun mikroglial aktivasyonu indüklediği gösterilmiştir (32). Agregate  $\alpha$ -sinükleinin mikrogliaı nasıl aktive ettiği halen araştırılmakla birlikte, bir DAMP olarak çalıştığı ve mikroglia üzerindeki TLR'leri aktive ettiği düşünülmektedir (33). PH patogenezinde TLR'lerin rollerini araştıran çalışmaların çoğu TLR-2 ve 4'e odaklanmıştır, TLR-9 ile yapılan daha az sayıda çalışma bulunmaktadır (33).

PH hastalarının postmortem beyin dokularında TLR-2'nin arttığı ve TLR-2'nin amoeboid mikroglia ile birlikte lokalize olduğunun gösterilmesi, PH beyinlerinde TLR-2'nin aktif mikroglia tarafından artırıldığını düşündürmüştür (34, 35). İn vitro çalışmalar ve deneysel hayvan modellerinde yapılan in vivo çalışmalar da PH'nin patogenezinde ve progresyonunda TLR-2'nin rolü olduğunu göstermektedir. Endojen  $\alpha$ -sinüklein, TLR-2'ye bağlanarak mikroglial aktivasyonu tetiklemektedir (35). Ayrıca, nöronal hücrelerden hücre dışı sıvıya salınan  $\alpha$ -sinükleinin, mikroglialar üzerindeki TLR-2'ye bağlanarak inflamatuvar yanıtları aktive eden endojen bir agonist gibi davrandığı gösterilmiştir (35). C57BL/6N farelerde  $\alpha$ -sinüklein oligomerlerinin i.c.v. uygulamasının glial hücre ve TLR-2 aracılı mekanizmalar aracılığıyla bellek fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir (36). TLR-2 aracılı sinyal yolağının baskılanmasının nöroprotektif olabileceği düşünülmektedir. Örneğin; 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) ile indüklenen PH fare modelinde, dayanıklılık egzersizlerinin TLR-2 ve ilişkili sinyal yolağını baskılayarak nöroprotektif etki sağladığı gösterilmiştir (37).

Anti-TLR-2 uygulamasının,  $\alpha$ -sinüklein transgenik PH/Lewy cisimcikli demans fare modelinde nöronal ve astroglial hücrelerde  $\alpha$ -sinüklein birikimini, nöroinflamasyonu, nörodejenerasyonu ve açık alan testindeki davranış bozukluklarını azalttığı gösterilmiştir (38). Ayrıca, TIR alanı içindeki bir cebi hedefleyen küçük molekül inhibitörleri tarafından TLR-2 sinyalinin inhibisyonunun terapötik olarak anlamlı olabileceği in vitro ve in vivo olarak gösterilmiştir (39). TLR-2, PH'de de iki yönlü etkilere sahiptir: mikroglial aktivasyon ile nörotoksisiteyi indükleyebilir veya  $\alpha$ -sinükleinin temizlenmesi sağlayarak nöroprotektif etkiler gösterebilir (40). Nitekim TLR-2 geninde 22 baz çiftinin delesyona uğradığı -196 -174 del polimorfizminin, TLR-2'nin transkripsiyonel aktivitesinin azalmasına neden olarak PH riskini artırabileceği bildirilmiştir (41).

Çalışmalar, TLR-4'ün de  $\alpha$ -sinükleini bir DAMP olarak tanıdığını ve sonrasında immün yanıtın başlatılmasından sorumlu olduğunu göstermektedir. PH hastalarında, sağlıklı bireylere kıyasla SN, putamen ve dolaşımdaki monositlerde TLR-4 ekspresyonunun artmış olduğu gösterilmiştir (42).  $\alpha$ -sinükleine maruz bırakılan TLR-4/- mikrogliaların, yabani tip mikroglialara (TLR4+/+) kıyasla daha az TNF- $\alpha$  ve ROS sentezlediği gösterilmiştir (43). Yabani tip C3H/OuJ farelerde MPTP uygulamasının TLR-4 ekspresyonunu artırdığı, TLR-4 geni silinen farelerde ise MPTP'nin neden olduğu dopaminerjik hücre ölümünün, mikroglial aktivasyonun ve motor bozuklukların azaldığı gösterilmiştir (44, 45). Campolo ve ark., bu motor bozuklukların, proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olan multimerik protein kompleksleri olan inflamazomların aktivasyonunun inhibisyonu aracılığıyla azaldığını göstermiştir (45). Ancak, AH'de olduğu gibi PH'de de TLR-4'ün hem nöroprotektif hem de nörotoksik özellikleri rapor edilmiştir. Örneğin, Stefonova ve ark., BV2 mikroglialarda TLR-4 ablasyonunun  $\alpha$ -sinükleinin mikroglial fagositozunu bozduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada, TLR-4 eksikliğinin,  $\alpha$ -sinükleini aşırı eksprese eden fare modelinde SN'deki dopaminerjik nöron kaybını ve motor bozuklukları artırdığı bildirilmiştir (46). TLR4/- farelerde bazı beyin bölgelerinde  $\alpha$ -sinüklein mRNA'sının aşırı eksprese edilmesi, TLR-4'ün nöroproteksiyonda rol alabileceğini göstermiştir (47).

Literatürde PH patogenezinde TLR-9'un da rolü olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. TLR-9'un hem PH hastalarının hem de MPTP uygulanmış farelerin striatumlarında arttığı gösterilmiştir (48). MPTP ile oluşturulan PH fare modelinde TLR-9 ablasyonunun SN'de dopaminerjik hücre ölümüne karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (49). Araştırmacılar ayrıca TLR-9 aracılı yanıtta glukokortikoid reseptörleri (GR)'nin düzenleyici bir rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir. TLR-9 agonistinin kontrol ve GR silinmiş farelere uygulanması, GR silinmiş grupta daha belirgin bir dopaminerjik hücre kaybına yol açmıştır (49). GR'nin TLR-9 aracılı nörodejenerasyonda koruyucu bir rol oynayabileceği ileriki çalışmalarla doğrulanırsa, GR'leri PH tedavisinde yeni terapötik hedefler arasında yer alabilir (49).

## 6. Parkinson hastalığında Toll-benzeri reseptör hedefli tedavi yaklaşımları

TLR ligandlarının büyük bir kısmı PH hayvan modellerinde çalışılmış olmakla birlikte, klinik çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir (33). Şimdiye kadar tanımlanan üç ana terapötik yaklaşım, (i) küçük moleküllü inhibitörler, (ii) ruhsatlı ilaçların yeni bir endikasyon için kullanılması (drug repurposing) ve (iii) bitkilerden saflaştırılarak elde edilen kimyasal maddelerin kullanımını kapsamaktadır (33).

Küçük moleküllü inhibitörler, amfiyotik özelliklere sahip, küçük boyutları ile hücre zarını kolayca geçerek TLR sinyal yolağında yer alan spesifik hücre içi adaptör proteinleri hedef alarak TLR sinyalini inhibe etme aktivitesine sahip olan kimyasal maddelerdir (50). Dzakmo ve ark., TLR sinyal iletim yolundaki farklı proteinleri hedefleyen küçük moleküllü inhibitörleri kullanarak SHSY5Y insan nöroblastoma hücrelerinde TLR-2 aktivasyonu ile biriken  $\alpha$ -sinüklein agregatlarını önlemiştir (34). TLR-4'ün TIR kısmına reseptörü antagonize eden bir başka küçük moleküllü inhibitör TAK242 (resatorvid), Amyotrofik Lateral Skleroz ve Travmatik Beyin Hasarı hayvan modellerinde kullanılmış ve nöroinflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (33). Hughes ve ark., nöron kültürlerinde TAK242'nin,  $\alpha$ -sinükleinin oluşturduğu oksidatif stresi ve hücre ölümünü azalttığını göstermiştir (51). TLR-1/2'nin selektif inhibitörü olan CU-CPT22'nin,  $\alpha$ -sinükleine maruz kalan mikroglialarda TNF- $\alpha$  üretiminde ve NF- $\kappa$ B'nin nükleusa translokasyonunda eşzamanlı bir azalmaya yol açtığı gösterilmiş olmakla birlikte (52) elde edilen sonuçlar in vivo çalışmalarla doğrulanmamıştır (33).

Nörodejeneratif hastalıkların tedavisine yönelik stratejiler arasında, diğer endikasyonlar için ruhsatlandırılmış ve tedavide kullanılmakta olan ilaçların, nörodejeneratif hastalıklardaki terapötik potansiyellerinin araştırılması (drug repurposing) da yer almaktadır (33). Örneğin, Dasu ve ark., anjiyotensin II AT1 reseptör blokörü olan kandesartan tedavisinin LPS ile indüklenen TLR-2/4 ekspresyonlarını azalttığını, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salıverilmesini inhibe ettiğini hem insan monositlerinde in vitro olarak hem de C57BLJ/6 farelerde in vivo olarak göstermişlerdir (53). 2018 yılında yapılan çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, vinka alkaloidi vinkaminin yarı sentetik bir türevi olan ve NF- $\kappa$ B inhibisyonu aracılığıyla antiinflamatuvar ve nöroprotektif etkiler gösteren vinposetin; TLR-2, TLR-4, MyD88, NF- $\kappa$ B ve TNF- $\alpha$  ekspresyonlarında azalma, TLR-3 ve antiinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonlarında artış meydana getirerek mini mental durum değerlendirme skorlarında anlamlı bir artış sağladığı gösterilmiştir (54). Hiperlipidemi tedavisinde ve koroner kalp hastalığı ile serebrovasküler hastalıkların profilaksisinde yaygın olarak kullanılan statinlerin, antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerinin de olduğu, PH tedavisinde olumlu etkileri olabileceği ya da PH riskini azaltabileceği bildirilmiştir (55). 6-OHDA ile tedavi edilen mikroglial hücrelerde lovastatinin proinflamatuvar sitokinleri inhibe ederek nöroprotektif etki oluşturduğu gösterilmiştir (56). Klasik bir hidroksimetilglutaril (HMG)-CoA redüktaz inhibitörü olarak bilirse de çalışmalar lovastatinin TLR-4 üzerinde antagonist etkilerinin de

olduğunu göstermektedir (57).

Bitkisel ürünlerden saflaştırılarak elde edilen ve TLR-4 üzerinde antagonist etki gösteren maddeler arasında; Curcuma longa'dan elde edilen kurkumin, turpgiller ailesinde yer alan sebzelerden elde edilen sülforafan ve iberin, şerbetçiotu ve biradan elde edilen ksantohumol'dur (58). Yu ve ark., in vitro MPTP PH modelinde kurkumin ile ön tedavinin, astrosit aktivasyonunu, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini ve TLR-4 sinyal yolağının aktivasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir (59). Ayrıca, Şizandra meyvesinden (Schisandra chinensis) izole edilen şizandrin B, mikroglia-nöron kültürlerinde TLR-4'e bağımlı MyD88/I $\kappa$ K/NF- $\kappa$ B sinyal yolağını inhibe ederek nöroprotektif etkiler göstermiştir (60). Asiatik asit, Juglanin, D vitamini ve Quercetin'in antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğunun gösterildiği çalışmaların çoğunda, TLR ekspresyonlarının azaldığı gösterilmiş ve bu doğal bileşiklerin nöroprotektif etkilerini TLR sinyal yolağının inhibisyonu aracılığıyla oluşturdukları öne sürülmüştür (33).

## 7. Sonuçlar

TLR'ler çok sayıda fizyolojik ve patofizyolojik mekanizmada yer alırlar. Hem endozomal hem de plazma membranındaki reseptörlerinin aktivasyonu, nörodejeneratif süreçlerin gelişiminde oldukça önemli role sahip olan mikroglia hücrelerinin aktivitelerini ve fenotiplerini modüle eder (4). Hem A $\beta$  proteininin hem de agregre  $\alpha$ -sinüklein formlarının tanınmasından sorumlu olan TLR-2 ve TLR-4, AH ve PH'de en çok araştırılan TLR'lerdir (24, 33). Bununla birlikte, mikroglia tarafından modüle edilen yolaklar hakkındaki mevcut bilgi halen kısıtlıdır ve nöroprotektif ilaçların geliştirilmesinde farmakolojik bir hedef potansiyeli taşıyan TLR'lerin, hastalıkların patofizyolojik süreçlerindeki rollerinin aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bağlamda, çeşitli TLR agonist/antagonistleri kullanılarak farklı tipteki TLR'lerin AH ve PH prognozundaki rolü aydınlatılabilir. Nörodejeneratif sürecin ilerleyişine katkıda bulunan TLR'lerin susturulmasına veya düzenleyici mekanizmaları tetikleyen TLR'lerin aktivasyonuna yönelik yapılacak çalışmalar, AH ve PH tedavisine için yeni moleküler hedeflerin araştırılmasında başarı sağlayabilir. Ayrıca, nörodejeneratif süreçte iki yönlü etkileri bulunan reseptör tiplerinin hangi koşullar altında hangi yolağı aktif hale getirdiğine dair elde edilebilecek yeni bulgular, çalışmalarda hastalığın temsil edilen farklı evrelerinden veya uygulanan protokollerden kaynaklı çelişkili sonuçları gidererek araştırmacılara daha güncel ve net bir bakış açısı sunacaktır. TLR-aracılı doğal immünite cevaplarıyla ilişkili erken nörodejeneratif mekanizmaları anlamaya yönelik yapılacak araştırmalar sayesinde, dejenerasyona uğramış nöronların rol aldığı ve hastalığın daha ileri dönemlerinde saptanabilen A $\beta$  ve  $\alpha$ -sinüklein patolojilerine erken dönemde müdahale edilecek stratejilerin geliştirilmesinin önü açılabilir.



## KAYNAKLAR

1. Wesselingh R, Butzkueven H, Buzzard K, Tarlinton D, O'Brien TJ, Monif M. Innate Immunity in the Central Nervous System: A Missing Piece of the Autoimmune Encephalitis Puzzle? *Front Immunol* 2019; 10:2066.
2. Wang WY, Tan MS, Yu JT, Tan L. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease. *Ann Transl Med* 2015; 3(10):136.
3. Kumar V. Toll-like receptors in the pathogenesis of neuroinflammation. *J Neuroimmunol* 2019; s332:16-30.
4. Fiebich BL, Batista CRA, Saliba SW, Yousif NM, de Oliveira ACP. Role of Microglia TLRs in Neurodegeneration. *Front Cell Neurosci* 2018; 12:329.
5. Nie L, Cai SY, Shao JZ, Chen J. Toll-Like Receptors, Associated Biological Roles, and Signaling Networks in Non-Mammals. *Front Immunol* 2018; 9:1523.
6. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2004; 4(7):499-511.
7. Vidya MK, Kumar VG, Sejian V, Bagath M, Krishnan G, Bhatta R. Toll-like receptors: Significance, ligands, signaling pathways, and functions in mammals. *Int Rev Immunol* 2018; 37(1):20-36.
8. Rangasamy SB, Jana M, Roy A, Corbett GT, Kundu M, Chandra S, Mondal S, Dasarathi S, Mufson EJ, Mishra RK, Luan CH, Bennett DA, Pahan K. Selective disruption of TLR2-MyD88 interaction inhibits inflammation and attenuates Alzheimer's pathology. *J Clin Invest* 2018; 128(10):4297-312.
9. Udan ML, Ajit D, Crouse NR, Nichols MR. Toll-like receptors 2 and 4 mediate Aβ(1-42) activation of the innate immune response in a human monocytic cell line. *J Neurochem* 2008; 104(2):524-33.
10. McDonald CL, Hennessy E, Rubio-Araiz A, Keogh B, McCormack W, McGuirk P, Reilly M, Lynch MA. Inhibiting TLR2 activation attenuates amyloid accumulation and glial activation in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun* 2016; 58:191-200.
11. Su F, Bai F, Zhou H, Zhang Z. Reprint of: Microglial toll-like receptors and Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun* 2016; 55:166-78.
12. Liu S, Liu Y, Hao W, Wolf L, Kiliaan AJ, Penke B, Rube CE, Walter J, Heneka MT, Hartmann T, Menger MD, Fassbender K. TLR2 is a primary receptor for Alzheimer's amyloid beta peptide to trigger neuroinflammatory activation. *J Immunol* 2012; 188(3):1098-107.
13. Chen K, Iribarren P, Hu J, Chen J, Gong W, Cho EH, Lockett S, Dunlop NM, Wang JM. Activation of Toll-like receptor 2 on microglia promotes cell uptake of Alzheimer disease-associated amyloid beta peptide. *J Biol Chem* 2006; 281(6):3651-9.
14. Richard KL, Filali M, Prefontaine P, Rivest S. Toll-like receptor 2 acts as a natural innate immune receptor to clear amyloid beta 1-42 and delay the cognitive decline in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2008; 28(22):5784-93.
15. Heshmati-Fakhr N, Sotoodehnejadnematlahi F, Yousefi N, Sayyah M, Hosseini SM, Pourbadie HG. Triggering microglia through toll-like receptor 2 pathway induced interferon beta expression in cell and animal model of Alzheimer's disease. *Neuroreport* 2018; 29(17):1456-62.
16. Jin JJ, Kim HD, Maxwell JA, Li L, Fukuchi K. Toll-like receptor 4-dependent upregulation of cytokines in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2008; 5:23.
17. Balducci C, Frasca A, Zotti M, La Vitola P, Mhillaj E, Grigoli E, Iacobellis M, Grandi F, Messa M, Colombo L, Molteni M, Trabace L, Rossetti C, Salmona M, Forloni G. Toll-like receptor 4-dependent glial cell activation mediates the impairment in memory establishment induced by beta-amyloid oligomers in an acute mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun* 2017; 60:188-97.
18. Pourbadie HG, Sayyah M, Khoshkholgh-Sima B, Choopani S, Nategh M, Motamedi F, Shokrgozar MA. Early minor stimulation of microglial TLR2 and TLR4 receptors attenuates Alzheimer's disease-related cognitive deficit in rats: behavioral, molecular, and electrophysiological evidence. *Neurobiol Aging* 2018; 70:203-16.
19. Song M, Jin J, Lim JE, Kou J, Pattanayak A, Rehman JA, Kim HD, Tahara K, Lalonde R, Fukuchi K. TLR4 mutation reduces microglial activation, increases Aβ deposits and exacerbates cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2011; 8:92.
20. Shintani Y, Drexler HC, Kioka H, Terracciano CM, Copen SR, Imamura H, Akao M, Nakai J, Wheeler AP, Higo S, Nakayama H, Takashima S, Yashiro K, Suzuki K. Toll-like receptor 9 protects non-immune cells from stress by modulating mitochondrial ATP synthesis through the inhibition of SERCA2. *EMBO Rep* 2014; 15(4):438-45.
21. Patel V, Patel AM, McArdle JJ. Synaptic abnormalities of mice lacking toll-like receptor (TLR)-9. *Neuroscience* 2016; 324:1-10.
22. Scholtzova H, Chianchiano P, Pan J, Sun Y, Goni F, Mehta PD, Wisniewski T. Amyloid beta and Tau Alzheimer's disease related pathology is reduced by Toll-like receptor 9 stimulation. *Acta Neuropathol Commun* 2014; 2:101.
23. Chakrabarty P, Li A, Ladd TB, Strickland MR, Koller EJ, Burgess JD, Funk CC, Cruz PE, Allen M, Yaroshenko M, Wang X, Younkin C, Reddy J, Lohrer B, Mehrke L, Moore BD, Liu X, Ceballos-Diaz C, Rosario AM, Medway C, Janus C, Li HD, Dickson DW, Giasson BI, Price ND, Younkin SG, Ertekin-Taner N, Golde TE. TLR5 decoy receptor as a novel

- anti-amyloid therapeutic for Alzheimer's disease. *J Exp Med* 2018; 215(9):2247-64.
24. Gambuzza ME, Sofo V, Salmeri FM, Soraci L, Marino S, Bramanti P. Toll-like receptors in Alzheimer's disease: a therapeutic perspective. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014; 13(9):1542-58.
  25. Grundman M, Kinney GG, Yuen E, Black R. Immunotherapy for Alzheimer's Disease. In: Anil K. Nair, Sabbagh MN, eds. *Geriatric Neurology*. 1st ed. New Delhi, India: John Wiley & Sons, 2014:574-86.
  26. Muhs A, Hickman DT, Pihlgren M, Chuard N, Giriens V, Meerschman C, van der Auwera I, van Leuven F, Sugawara M, Weingertner MC, Bechinger B, Greferath R, Kolonko N, Nagel-Steger L, Riesner D, Brady RO, Pfeifer A, Nicolau C. Liposomal vaccines with conformation-specific amyloid peptide antigens define immune response and efficacy in APP transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(23):9810-5.
  27. Mata-Haro V, Cekic C, Martin M, Chilton PM, Casella CR, Mitchell TC. The vaccine adjuvant monophosphoryl lipid A as a TRIF-biased agonist of TLR4. *Science* 2007; 316(5831):1628-32.
  28. Mirotti L, Alberca Custodio RW, Gomes E, Rammauro F, de Araujo EF, Garcia Calich VL, Russo M. CpG-ODN Shapes Alum Adjuvant Activity Signaling via MyD88 and IL-10. *Front Immunol* 2017; 8:47.
  29. Wang CY, Wang PN, Chiu MJ, Finstad CL, Lin F, Lynn S, Tai YH, De Fang X, Zhao K, Hung CH, Tseng Y, Peng WJ, Wang J, Yu CC, Kuo BS, Frohna PA. UB-311, a novel UBTH((R)) amyloid beta peptide vaccine for mild Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement (N Y)* 2017; 3(2):262-72.
  30. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, Schrag AE, Lang AE. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17013.
  31. Lecours C, Bordeleau M, Cantin L, Parent M, Paolo TD, Tremblay ME. Microglial Implication in Parkinson's Disease: Loss of Beneficial Physiological Roles or Gain of Inflammatory Functions? *Front Cell Neurosci* 2018; 12:282.
  32. Zhang W, Wang T, Pei Z, Miller DS, Wu X, Block ML, Wilson B, Zhang W, Zhou Y, Hong JS, Zhang J. Aggregated alpha-synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease. *FASEB J* 2005; 19(6):533-42.
  33. Kouli A, Horne CB, Williams-Gray CH. Toll-like receptors and their therapeutic potential in Parkinson's disease and alpha-synucleinopathies. *Brain Behav Immun* 2019; 81:41-51.
  34. Dzamko N, Gysbers A, Perera G, Bahar A, Shankar A, Gao J, Fu Y, Halliday GM. Toll-like receptor 2 is increased in neurons in Parkinson's disease brain and may contribute to alpha-synuclein pathology. *Acta Neuropathol* 2017; 133(2):303-19.
  35. Kim C, Ho DH, Suk JE, You S, Michael S, Kang J, Joong Lee S, Masliah E, Hwang D, Lee HJ, Lee SJ. Neuron-released oligomeric alpha-synuclein is an endogenous agonist of TLR2 for paracrine activation of microglia. *Nat Commun* 2013; 4:1562.
  36. La Vitola P, Balducci C, Cerovic M, Santamaria G, Brandi E, Grandi F, Caldinelli L, Colombo L, Morgese MG, Trabace L, Pollegioni L, Albani D, Forloni G. Alpha-synuclein oligomers impair memory through glial cell activation and via Toll-like receptor 2. *Brain Behav Immun* 2018; 69:591-602.
  37. Koo JH, Jang YC, Hwang DJ, Um HS, Lee NH, Jung JH, Cho JY. Treadmill exercise produces neuroprotective effects in a murine model of Parkinson's disease by regulating the TLR2/MyD88/NF-kappaB signaling pathway. *Neuroscience* 2017; 356:102-13.
  38. Kim C, Spencer B, Rockenstein E, Yamakado H, Mante M, Adame A, Fields JA, Masliah D, Iba M, Lee HJ, Rissman RA, Lee SJ, Masliah E. Immunotherapy targeting toll-like receptor 2 alleviates neurodegeneration in models of synucleinopathy by modulating alpha-synuclein transmission and neuroinflammation. *Mol Neurodegener* 2018; 13(1):43.
  39. Mistry P, Laird MH, Schwarz RS, Greene S, Dyson T, Snyder GA, Xiao TS, Chauhan J, Fletcher S, Toshchakov VY, MacKerell AD, Jr., Vogel SN. Inhibition of TLR2 signaling by small molecule inhibitors targeting a pocket within the TLR2 TIR domain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(17):5455-60.
  40. Rietdijk C, van Wezel R, Garssen J, Kraneveld A. Neuronal toll-like receptors and neuro-immunity in parkinson's disease, Alzheimer's disease and stroke. *Neuroimmunology and neuroinflammation* 2016; 3(2):27-37.
  41. Kalinderi K, Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Fidani L. TLR9 -1237 T/C and TLR2 -194 to -174 del polymorphisms and the risk of Parkinson's disease in the Greek population: a pilot study. *Neurol Sci* 2013; 34(5):679-82.
  42. Drouin-Ouellet J, St-Amour I, Saint-Pierre M, Lamontagne-Proulx J, Kriz J, Barker RA, Cicchetti F. Toll-like receptor expression in the blood and brain of patients and a mouse model of Parkinson's disease. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 18(6).
  43. Fellner L, Irschick R, Schanda K, Reindl M, Klimaschewski L, Poewe W, Wenning GK, Stefanova N. Toll-like receptor 4 is required for alpha-synuclein dependent activation of microglia and astroglia. *Glia* 2013; 61(3):349-60.
  44. Noelker C, Morel L, Lescot T, Osterloh A, Alvarez-Fischer D, Breloer M, Henze C, Depboylu C, Skrzydelski D, Michel PP, Dodel RC, Lu L, Hirsch EC, Hunot S, Hartmann A. Toll like receptor 4 mediates cell death in a mouse MPTP model of Parkinson disease. *Sci Rep* 2013; 3:1393.

45. Campolo M, Paterniti I, Siracusa R, Filippone A, Esposito E, Cuzzocrea S. TLR4 absence reduces neuroinflammation and inflammasome activation in Parkinson's diseases in vivo model. *Brain Behav Immun* 2019; 76:236-47.
46. Stefanova N, Fellner L, Reindl M, Masliah E, Poewe W, Wenning GK. Toll-like receptor 4 promotes alpha-synuclein clearance and survival of nigral dopaminergic neurons. *Am J Pathol* 2011; 179(2):954-63.
47. Mariucci G, Pagiotti R, Galli F, Romani L, Conte C. The Potential Role of Toll-Like Receptor 4 in Mediating Dopaminergic Cell Loss and Alpha-Synuclein Expression in the Acute MPTP Mouse Model of Parkinson's Disease. *J Mol Neurosci* 2018; 64(4):611-18.
48. Ros-Bernal F, Hunot S, Herrero MT, Parnadeau S, Corvol JC, Lu L, Alvarez-Fischer D, Carrillo-de Sauvage MA, Saurini F, Coussieu C, Kinugawa K, Prigent A, Hoglinger G, Hamon M, Tronche F, Hirsch EC, Vyas S. Microglial glucocorticoid receptors play a pivotal role in regulating dopaminergic neurodegeneration in parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(16):6632-7.
49. Maatouk L, Compagnion AC, Sauvage MC, Bemelmans AP, Leclere-Turbant S, Cirotteau V, Tohme M, Beke A, Trichet M, Bazin V, Trawick BN, Ransohoff RM, Tronche F, Manoury B, Vyas S. TLR9 activation via microglial glucocorticoid receptors contributes to degeneration of midbrain dopamine neurons. *Nat Commun* 2018; 9(1):2450.
50. Gao W, Xiong Y, Li Q, Yang H. Inhibition of Toll-Like Receptor Signaling as a Promising Therapy for Inflammatory Diseases: A Journey from Molecular to Nano Therapeutics. *Front Physiol* 2017; 8:508.
51. Hughes CD, Choi ML, Ryten M, Hopkins L, Drews A, Botia JA, Iljina M, Rodrigues M, Gagliano SA, Gandhi S, Bryant C, Klenerman D. Picomolar concentrations of oligomeric alpha-synuclein sensitizes TLR4 to play an initiating role in Parkinson's disease pathogenesis. *Acta Neuropathol* 2019; 137(1):103-20.
52. Daniele SG, Beraud D, Davenport C, Cheng K, Yin H, Maguire-Zeiss KA. Activation of MyD88-dependent TLR1/2 signaling by misfolded alpha-synuclein, a protein linked to neurodegenerative disorders. *Sci Signal* 2015; 8(376):ra45.
53. Dasu MR, Riosvelasco AC, Jialal I. Candesartan inhibits Toll-like receptor expression and activity both in vitro and in vivo. *Atherosclerosis* 2009; 202(1):76-83.
54. Ping Z, Xiaomu W, Xufang X, Liang S. Vinpocetine regulates levels of circulating TLRs in Parkinson's disease patients. *Neurol Sci* 2019; 40(1):113-20.
55. Yan J, Qiao L, Tian J, Liu A, Wu J, Huang J, Shen M, Lai X. Effect of statins on Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(12):e14852.
56. Yan JQ, Sun JC, Zhai MM, Cheng LN, Bai XL, Feng CL. Lovastatin induces neuroprotection by inhibiting inflammatory cytokines in 6-hydroxydopamine treated microglia cells. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(6):9030-7.
57. Peng Y, Zhang X, Zhang T, Grace PM, Li H, Wang Y, Li H, Chen H, Watkins LR, Hutchinson MR, Yin H, Wang X. Lovastatin inhibits Toll-like receptor 4 signaling in microglia by targeting its co-receptor myeloid differentiation protein 2 and attenuates neuropathic pain. *Brain Behav Immun* 2019; 82:432-44.
58. Molteni M, Bosi A, Rossetti C. Natural Products with Toll-Like Receptor 4 Antagonist Activity. *Int J Inflam* 2018; 2018:2859135.
59. Yu Z, Wan Y, Liu Y, Yang J, Li L, Zhang W. Curcumin induced apoptosis via PI3K/Akt-signalling pathways in SKOV3 cells. *Pharm Biol* 2016; 54(10):2026-32.
60. Zeng KW, Zhang T, Fu H, Liu GX, Wang XM. Schisandrin B exerts anti-neuroinflammatory activity by inhibiting the Toll-like receptor 4-dependent MyD88/IKK/NF-kappaB signaling pathway in lipopolysaccharide-induced microglia. *Eur J Pharmacol* 2012; 692(1-3):29-37.

# Lazer Taramalı Konfokal Mikroskopun Prensipleri ve Tıpta Kullanım Alanları

## Principles of Laser Scanning Confocal Microscope and Applications in Medicine

Zeynep Betül SARI

Selçuk Üniversitesi, İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi , Konya, Türkiye

Yazışma Adresi  
Correspondence Address

Zeynep Betül SARI  
Selçuk Üniversitesi, İleri Teknoloji  
Araştırma ve Uygulama Merkezi ,  
Konya, Türkiye

zeynep41985@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : Ağu 18, 2020  
Kabul tarihi / Accepted : Kas 30, 2020  
Elektronik yayın tarihi : Eyl 01, 2021  
Online published

Bu makalede yapılacak atf:  
Cite this article as:  
Sarı ZB.

Lazer Taramalı Konfokal  
Mikroskopun Prensipleri ve  
Tıpta Kullanım Alanları

Akd Tıp D / 2021; 7(3):457-462

Zeynep Betül SARI  
ORCID ID: 0000-0003-0378-7673

### ÖZ

Floresan mikroskopunun gelişimi, lazer taramalı konfokal mikroskopunun icadı ile devrim yapmıştır. Üç boyutlu gösterim ve analiz teknikleriyle bu teknoloji özellikle tıp/biyomedikal dünyasına daha gerçek bir bakış sağlamıştır. Konfokal mikroskopu, üç boyutlu yapıya sahip floresan işaretli numunelerin görüntülenmesi için bir ışık mikroskobu tekniğidir. Konfokal mikroskop uygulamaları; fikse edilmiş veya canlı hücrelerde makromoleküllerin uzamsal dağılımının görüntülenmesini, üç boyutlu verilerin toplanmasını, çoklu floresan ile işaretlenmiş örneklerin görüntülenmesini ve canlı hücrelerdeki fizyolojik olayların ölçülmesini içerir. Bu derlemede, lazer taramalı konfokal görüntülemenin prensipleri, tarihçesi, diğer mikroskoplardan ayrılan özellikleri, ayrıca yenilikçi ve önemli yönleri ve tıpta kullanım alanları sunulmaktadır.

### Anahtar Kelimeler:

Lazer taramalı konfokal mikroskop, Floresan mikroskop, Mikroskopi

### ABSTRACT

The development of the fluorescent microscope is revolutionized with the invention of laser scanning confocal microscopy. With its three-dimensional display and analysis techniques, this technology has provided a more real view of the medical / biomedical world. Confocal microscope is based on a light microscopic technique for imaging fluorescently labeled samples with a three-dimensional structure. Confocal microscope applications include imaging the spatial distribution of macromolecules in fixed or live cells, collecting three-dimensional data, displaying multiple fluorescently labeled samples, and measuring physiological events in living cells. In this review; the principles of the laser scanning confocal imaging, history of confocal microscopy, features distinguished from other microscopes, as well as its innovative and important aspects and applications to medicine are presented.

### Key Words:

Laser scanning confocal microscope, Fluorescence microscope, Microscopy

### GİRİŞ

‘Bir resim binlerce kelimeye bedelken bir video milyonlarca kelimeye bedeldir’ ifadesi ile görüntülemenin önemi vurgulanmıştır (1). Tarihte bu görüntüleme girişimlerinin başlangıcı R. Hooke’un çalışmaları olarak kabul edilir. Hooke’un mikroskobu ile bugünkü modern

mikroskopların arasında görüntülemenin temel prensibini oluşturan fizik kanunları aynıdır (2, 3). Aydınlik saha ve karanlık saha mikroskopları, faz-kontrast mikroskobu, nomarski görüntülemesi, ters (inverted) mikroskop, elektron mikroskopları olan transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ve scanning elektron mikroskobu (SEM), floresan ve konfokal mikroskop gibi çok çeşitli mikroskop çeşitleri vardır. Bunların arasından konfokal mikroskop doku ve hücreleri görüntüleme ileri mikroskopi türlerinden birisidir. Lazer taramalı konfokal mikroskobunun (LTKM) icadı floresan mikroskobunun gelişimine bağlıdır. Floresan mikroskobu 1904'te icat edilmiş ve 1941'de, floresan işaretli antikolar kullanılması rağmen (4), cihaz ve reaktifleri 1970'lere kadar gerçekten etkili bir şekilde bir araya gelmedi. Bu belki de antikoların sadece enfeksiyon incelemesi için yararlı olduğuna dair yanlış bir düşünceden kaynaklanıyordu. Aktin ve tübülün gibi normal proteinlere karşı antikoların çoğaltılabilmesi sürpriz bir gelişmeydi (5). Antikolara bağlı floresan boyalar hücrelere uygulandı ve hücre iskeletinin ayrıntılı mimarisini ortaya çıkardı ve 1970'lerin sonları ve 1980'lerin başında bilim camiasında tartışma ve şaşkınlığa neden oldu. Aynı dönemde, kalsiyum iyonu konsantrasyonu gibi önemli hücre içi parametrelere cevap veren floresan boyaları da kullanıma girmiştir (6). Daha sonra, floresan mikroskopları ile, biyokimya ve elektrofizyoloji gibi alanlarda görüntüleme artmaya başladı. O zamanlar hücre biyolojisinde yayımlanan tüm çalışmaların büyük bir kısmı, belki de yarısı, floresan tekniğine dayanıyordu. 1984'e geldiğinde, yöntemin başlıca sınırlaması belirginleşti; kalın bir örneğin odak dışı kısımları, ince yapıların ayırt edilemediği düzgün bir ışıltıya neden oluyordu. Birçok araştırmacı, çalışmalarını ince ve düz hücrelerle sınırlandırarak bu sorunu çözdü. Daha net bir görüş elde etmek amacıyla mikroskobu geliştirmek için bir yol bulunmalıydı (7).

Bu bağlamda mikrosinematografi ve sonra video mikroskopi biyolojik fenomene büyük bir ilerleme getirmiştir. Ancak bu teknolojilerin, görüntüleri üç boyutlu elde edememesinden kaynaklı sınırlayıcı yanı vardır. Pek çok preparat, kültüre edilmiş hücrelerden veya dokulardan hazırlanmaktadır ki bunlar da oldukça kalın kesitlerdir. İlk konfokal mikroskobunun gelişimi canlı organizmaların dokularında gözlem yapmayı hedeflemektedir. Konfokal mikroskobunun optik kesit alabilme özelliği sayesinde kalın örneklerle çalışılabilmektedir. Konfokal mikroskobu non-iyonize ışığı kullandığı için yaygınlaşmakta ve canlı hücreler ve doku preparatlarında kullanımı artmaktadır (8). Bu derlemede lazer taramalı konfokal mikroskop görüntülemenin prensipleri, tarihçesi, diğer mikroskoplardan ayrılan özellikleri, ayrıca yenilikçi ve önemli yönleri ve tıpta kullanım alanları sunulmaktadır.

### Konfokal Mikroskobu Nedir?

Lazer taramalı konfokal mikroskobu, fokal düzlemden (odak düzlem; bir kaynaktan -ısı veya ışık- yayılan ışınların toplandığı düzlem) daha kalın örneklerdeki odak dışı ışığı/parlaklığı elimine etmek için uzaysal filtrelemeyi kullanarak kontrastı artırmak ve üç boyutlu görüntüyü oluşturmak

için kullanılan optik görüntüleme tekniğidir. Lazer ışınlarının ve bilgisayarın birleştirilmesiyle elde edilen görüntünün değerlendirilmesi ve üç boyutlu görüntülerle hücre içi çalışmaları ortaya koyan bir mikroskop türü şeklinde de tanımlanabilir. Ya da kısaca floresan mikroskop prensiplerine benzer çalışan bir mikroskoptur (9).

### Tarihçe

Konfokal mikroskobuna 1955'te Harvard Üniversitesi'nde burslu öğrenci olan Marvin Minsky öncülük etmiştir. Örnekten çıkan ışık, fokal noktadan direkt gelmeyen ışınları geri çevirecek olan ikinci bir delikten geçecektir. Geriye kalan istenen ışık ışınları daha sonra foton çoğaltıcı tüp ile toplanacak ve görüntü tekrar inşa edilecektir. Görüntüyü oluşturmak için Minsky, örneği ışık ışınlarındansa mikroskopta bakılacak nesnenin konulduğu lamı hareket ettirerek taradı. Platformu dikey ve yatay hareket ettirerek her 10 saniyede yaklaşık bir görüntü elde etmeyi planladı (10).

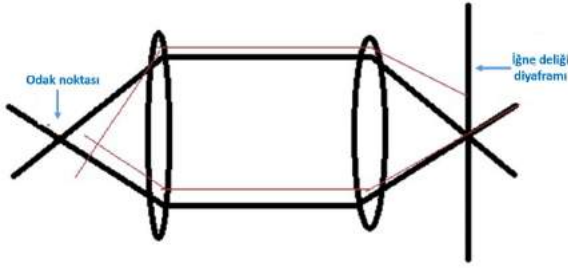
Konfokal yaklaşımının gelişimi, canlı dokularda biyolojik olaylar oluyorken görüntü alma isteğinden büyük ölçüde yön bulmuştur ve Minsky'nin amacı da zaten canlı beyninin boyanmamış preparatlarında nöral ağları görüntülemektir. Minsky tarafından geliştirilen ve 1957'de patentlenen konfokal görüntülemenin prensibi tüm modern konfokal mikroskoplarda uygulanmaktadır. İlk ışın taramalı konfokal mikroskobu canlı organizmaların dokularında gözlem yapmak için kullanılmıştır (11). Canlı hücrelerin konfokal mikroskobu zor olmasına rağmen kullanımı 23 yıl önce iki öncü çalışmayla gösterilmiştir. Cornel-Bell ve arkadaşları, büyük bir keşif yapmak için astroglialarda glutamat stimüle transcellular Ca<sup>2+</sup> değişimini gözlemek için konfokal mikroskobunu kullanmıştır. Aynı yıl konfokal mikroskobu, nöronal aksonlar ve kurbağa yavrusunun beyin gelişimindeki büyüme konilerini görüntüleyerek gelişimsel değişiklikler karakterize edilmiştir (12). Bu iki öncül çalışmadan itibaren konfokal mikroskobunun farklı biyolojik preparatlarda dinamik süreçleri çalışmak için kullanımını artmıştır.

Pek çok teknolojik ilerleme, Minsky'nin konfokal prensibine katkı sağlamıştır. Gelişmiş nokta ışık kaynağı için çok dalgalı lazerler, gelişmiş iki yönlü kromatik aynalar, duyarlı düşük gürültülü fotodedektörler, görüntü alımında hızlı mikrobilgisayarlar, görüntü analiz yazılım programları ve yüksek çözünürlüklü video gösterisi ve dijital görüntü yazıcıları bu gelişmeler olarak sayılabilir. Bu teknolojiler birbirinden bağımsız olarak gelişmektedir ve konfokal görüntüleme sistemlerine 1955'ten beri eklenmektedir. Bir örnek olarak dijital görüntüleme prosesleri ilk defa 1980'lerin başında Woods Hole Oceanografik Enstitüsü'nde etkili bir şekilde uygulanmıştır. Video geliştirilmiş mikroskoplar (video-enhanced microscopes) olarak adlandırdıkları mikroskopları kullanarak mikrotübül gibi hücresel yapıları görüntüleyebilmektedir (8).

### Neden Konfokal Mikroskobu Tercih Edilir?

Konfokal Mikroskobu, odak dışındaki ışığı elimine ederek hücre ve dokuların yüksek çözünürlüklü floresan görüntülerini alır. Böylece arka plandan gelen net olmayan floresan

görüntüyü ortadan kaldırır (Şekil 1).



**Şekil 1.** Odak düzlemden gelmeyen ışığın geri çevrilişi/yadsıması.

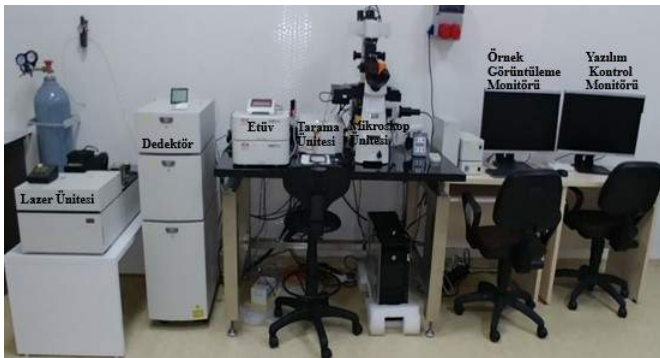
Odak düzlemden gelip ekrana ulaşan tüm ışık (koyu mavi ışık) bu yolu izlemektedir. Odak düzlemden gelmeyen ışık (açık mavi) ise yadsımlanmaktadır. Bir görüntünün oluşması için noktaların odakta olması gerekmez. Konfokal mikroskobunda amaç yalnızca koyu mavinin görüntüsünü iğne deliği diyaframı sayesinde göstermektir. Net olmayan sinyallerin kaldırılması ile kontrast ve çözünürlük artar. Görüntüde daha az belirsizlik/bulanıklık ve daha iyi kontrast vardır. Konfokal mikroskobunun kullanımında klasik optik mikroskoplara kıyasla yüksek kalitede görüntü eldesi ve pek çok araştırma alanında kullanılıyor olmasından dolayı son yıllarda müthiş bir patlama olmuştur (10).

### Neden Konfokal Olarak Adlandırılmıştır?

Klasik floresan mikroskobunda tüm örnek, ışık kaynağından gelen ışıkla tamamen dolar. Bu nedenle optik yolak vasıtasıyla örneğin tüm kısımları uyarılacaktır. Konfokal mikroskobu ise fokal düzlemin haricindeki bilgiyi elimine etmek için optik olarak konjuge düzlemdaki dedektörün önüne optik olarak nokta aydınlatma ve iğne deliği diyaframı kullanır (10).

### Modern Konfokal Mikroskobu

Modern konfokal mikroskobu, Minsky'nin dizayn ettiği anahtar elementleri kapsamaktadır (Şekil 2);

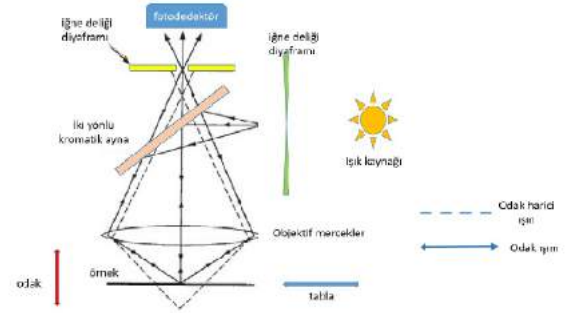


**Şekil 2.** Modern Konfokal Mikroskop (Selçuk Üniversitesi İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezindeki Lazer Taramalı Konfokal Mikroskop).

iğne deliği diyaframı ve örneğin noktası noktasına çekimi, optik ve elektronikteki gelişmeler son dizaynlarla birleşmiştir ve oluşturulan görüntülerin hızı, kalitesi ve depolanmasıyla ilgili gelişmeler sağlamıştır (9).

### Konfokal Mikroskop Çalışma Prensipleri

Konfokal mikroskoplardan çoğu görüntüyü ya örnekten ışığı yansıtarak ya da örneğe uygulanan boyalardaki (florofor) floresanları uyarak oluşturmaktadır. Biyolojik uygulamalarda en fazla kullanılan konfokal mikroskobuna yoğunlaşılacaktır. Konfokal mikroskobunun anlamının yolu floresan mikroskobunun anlamından geçmektedir. Konfokal mikroskop, numunenin noktası noktasına aydınlatılması ve odak dışı ışığın reddini sağlar (Şekil 3).



**Şekil 3.** Konfokal mikroskopta izlenen ışık yolu.

Numune üzerinde bir nokta görüntülemenin bir dezavantajı, herhangi bir anda toplanacak daha az yayılan fotonun mevcut olmasıdır. Bu nedenle, gürültülü bir görüntü oluşturmaktan kaçınmak için her nokta, doğru bir ölçüm yapmak için yeterli ışık toplamak üzere uzun süre aydınlatılmalıdır (13). Bu sorunu, Minsky zirkonyum ark lambası ile yaptığı çok yüksek yoğunluklu bir ışık kaynağı kullanarak çözmektedir. Modern çözüm ise çok çeşitli dalga boylarına sahip bir lazer ışık kaynağıdır. Lazer yoğun uyarma ışığı sağlar. Işık, dikey ve yatay tarama aynalarına yönlendiren bir dikroik aynaya yansıtılır. Bu motorlu aynalar lazeri örnek boyunca tarar. Minsky'nin buluşu, optikleri sabit tutuyor ve bunun yerine tablayı dikey ve yatay yönde ileri geri hareket ettirerek örneği tarıyordu. Numune, tarama aynası konfigürasyonunda olduğu gibi farklı açılardan ziyade eksen doğrultusunda aydınlatılır ve böylece optik sapmalardan kaçınır. Böylece, tüm görüş alanı aynı şekilde aydınlatılır. Numunedeki boya lazer ışığı ve floresanlarla uyarılmaktadır. Floresan ışık, lazerden uyarma ışığını taramak için kullanılan aynanın aynası ile çözülür ve daha sonra dikroik aynadan geçer. Daha sonra iğne deliği diyaframı odaklanır. İğne deliği diyaframından geçen ışık, foton çoklayıcı tüp gibi bir dedektör tarafından ölçülür. Konfokal mikroskopta, numunenin hiçbir zaman tam bir görüntüsü yoktur, çünkü herhangi bir anda sadece bir nokta gözlenir. Böylece, görselleştirme için dedektör, görüntüyü bir seferde bir piksel oluşturan bir bilgisayara bağlanır. 512x512 piksel görüntü için bu genellikle 0,1-30 Hz kare hızında yapılır. Mikroskop tarafından oluşturulan görüntü, örneğin kesitin optik kesit olarak adlandırılan ince bir düzlemsel bölgesidir. Düzlem dışı odaklanmamış ışık reddedilerek, böylece daha keskin ve daha iyi çözölmüş bir görüntü elde edilir (10).

## Konfokal Mikroskopunun Tıpta Kullanım Alanları

Konfokal mikroskopunun geniş uygulamaları nöroanatomi ve nörofizyoloji çalışmaları, hücre ve dokunun morfolojik çalışmaları ve tıpta tanı ve tedavide kullanımı gibi çok çeşitli çalışmaları kapsamaktadır. Konfokal mikroskopunun yaygın kullanımı olarak canlı hücre görüntüleme, Yeşil Floresan Protein kullanarak hücre ve doku içi protein trafiğini görüntüleme, işaretlenebilen protein, gen gibi yapıları ve onların hareket ve pozisyonlarını görüntüleme, hibridizasyon ve floresan Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)'nin de kullanıldığı kromozom üzerindeki gen lokalizasyonlarını saptamada; subsellüler fonksiyonu analiz etmede, hücre içi iyon konsantrasyonunun değişimlerini ölçme sayılabilir. Diğer uygulama alanları ise rezonans enerji tansferi, kök hücre araştırması, foton ile soldurma çalışmaları, aralıklı görüntüleme, multifoton mikroskopisi, total internal refleksiyon, membran ve iyon problemleri, bioluminesan proteinleri ve epitop etiketleme çalışmalarıdır (14, 15).

Konfokal mikroskopunun tıpta özellikle tanı ve tedavi amaçlı yeni kullanım alanları da şunlardır; tıpta kullanılan monoklonal antikolar dünyasında, yapılar arasındaki mesafelerin daha niceliksel analizine ve çeşitli hücresel bölümlerde bunların tespit edilmesi gibi çalışmalarda kullanılmaktadır. Örneğin biyolojik olarak bozunabilir mikroküreler içindeki insan immünooglobulin G (IgG) homojen ilaç dağılımını ortaya çıkarmak için LTKM kullanılmıştır ve salım profilleri karakterize edilmiştir. LTKM ayrıca mikropartiküller ve jellerdeki makromoleküllerin difüzyon katsayılarını ölçmek için de kullanılmıştır (16). İnsan IgG, yabancı hücrelere ve ajanlara karşı hazır bir savunma sağlar; konjenital veya edinilmiş hipogama-globulinemili hastalar için replasman tedavisinde ve kanser, nefropati ve gastrointestinal hastalarının sekonder IgG eksikliklerinin tedavisinde kullanılır. Kontrollü iletim sistemleri, intravenöz ve intramüsküler uygulamanın klasik yöntemlerinin yerini almaktadır. Bu tür sistemler lokalize ilaç iletimi, tedavi sıklığındaki azalma, azaltılmış maliyetler, hasta uyumundaki iyileşme ve azalan yan etkiler nedeniyle caziptir (17). Bu amaçla biyolojik olarak bozunabilir polimer mikroküreleri, insan klinik kullanımı için onaylanmıştır. Mikropartikülat antijen verme sistemleri, kararlı taşıyıcılar ve aşılarda etkili adjuvanlar olarak özel öneme sahiptir (18). Dolayısıyla bu teknolojiye gelişmeler insan sağlığını, tedavi şekillerini ve sonuçlarını doğrudan etkileyecektir. LTKM, ayrıca bir başka çalışmada L929 fibroblastlarında titanyum birikimini göstermiştir (19). Bu LTKM uygulamaları, görüntüleme sistemlerine ihtiyaç olduğunu göstermekte ve yüksek kaliteli görüntüleme verilerine olan talep artmaktadır. Konfokal mikroskopu, hücreler ve zarlardaki floresan molekül topluluklarını incelemek için yaygın olarak kullanılmaktadır (1).

Endometriyal hücrelerin mezotelyuma yapışmasını ve invazyon sürecini gösteren ilk zaman aşamalı çalışmanın, üç boyutlu LTKM kullanılarak yapıldığı bildirilmiştir (20). Günümüzde görüntüleme teknolojileri prosedürleri, kompleks numunelerde ekspres edilmiş genlerin ve proteinlerin kantitatif ve tekrarlanabilir analiz taleplerini karşılamaktadır.

LTKM veri toplama, yüksek uzaysal ve zamansal çözünürlüğe sahip canlı deniz kestanesi embriolarında gen ekspresyon düzeylerinin saptanması için kullanılmıştır (21).

Son zamanlarda, LTKM çok bileşenli supramoleküler hidrojel sistemlerinin yapısal analizi için de güçlü bir araç olarak ortaya çıkmıştır (22). Çünkü bu çok bileşenli supramoleküler hidrojellerin yapımını sağlamak için, bunların derinlemesine karakterizasyonu çok önemlidir (23). Rejeneratif tıp ve kontrollü ilaç salımı ve dağıtım sistemlerinde uygulamalara olanak tanıyan çok çeşitli fonksiyonel moleküller (proteinler, katalizörler ve nanomalzemeler), işlev kaybı olmaksızın hidrojelere (çok bileşenli hidrojel sistemleri olarak adlandırılır) dahil edilebilir (24). LTKM, numuneleri supramoleküler nanofiberlerin ve hidrojellerin gözlemlenmesine izin vermekle kalmaz, aynı zamanda uygun şekilde tasarlanmış floresan problemlerin kullanılmasıyla kimyasal türleri ayırt edebilir (25). Konfokal floresan görüntüleme ve ilgili mikroskopik teknikler; supramoleküler kimya, sistem kimyası ve denge dışı kimya kombinasyonu ile gerçekleştirilen karmaşık, yaşamdan ilham alan kimyasal sistemlerin araştırılması için fırsatlar sağlamaktadır (26).

Konfokal mikroskopu ile ayrıca; cilt biyopsisi ve fiziksel kesitsiz subsellüler, yüksek çözünürlüklü görüntüler üreterek hızlı, yatak başı patolojik analizler yapılmaktadır (27, 28). Bu görüntüleme reflektans (yansıma) konfokal mikroskopuyla sağlanmaktadır. Reflektans konfokal mikroskopik görüntüleme, girişimsel olmayan bir şekilde insan cildinde (in vivo) hücresel düzeyde morfolojiyi gösterir. Epiderminin ve alttaki papiller derminin, tipik olarak  $0,5 \times 0,5 \text{ mm}^2$ 'lik ve  $100\text{--}200 \mu\text{m}$ 'lik derinliklere kadar  $2\text{--}5 \mu\text{m}$ 'lik optik kesit ve  $0,5\text{--}1,0 \mu\text{m}$ 'lik çözünürlükle, küçük görüş alanlarında görüntülenmesi rutin olarak gerçekleştirilir (29). Reflektans konfokal mikroskop görüntülemenin başarısı, gelişmekte olan diğer tüm girişimsel olmayan optik teknolojilerin yolunu açmaktadır (30).

Lazer teknolojisindeki son gelişmeler, hücresel düzeyde in vivo görüntüleme sağlamak için konfokal floresan mikroskopu prensibini kullanan mikroendoskopik cihazların geliştirilmesini kolaylaştırmıştır (31). Konfokal lazer endomikroskopu; konfokal mikroskopunun,  $1000\times$  büyütme ile mikron düzeyinde uzamsal çözünürlük sağlayan düşük güçlü bir lazerle doku aydınlatmasına dayanan bir çeşidir. Kolorektal kanser ve premalin lezyonların hızlı bir şekilde saptanmasında kullanılır (32). Dokunun histopatolojisini yüksek duyarlılık ve doğrulukla tahmin ederken; neoplazmların non-neoplazmalardan, gelişmiş adenomların gelişmiş olmayan adenomlardan ve adenomatöz poliplerin adenomatöz olmayan poliplerden ayrılmasında kullanılır (33). Hem üst hem de alt mide bağırsak yolunda çok sayıda hastalıkta ve son zamanlarda safra kanalı, pankreas ve karaciğerin görüntülenmesinde çalışılmıştır. Patofizyoloji ve moleküler in vivo görüntülemeyi mümkün kılar, böylece temel ve klinik bilim anlayışımızı genişletir (34). Prob tabanlı konfokal lazer endomikroskopu da, geleneksel in situ hücresel karakterizasyona önemli bir alternatif olarak kısa sürede yükselmektedir (31). Son yıllarda LTKM, farklı derinliklerde oküler yüzey dokularının in vivo biyopsisine ve hücresel ve hücre altı düzeyde

doku analizine de imkân vermiştir. Yakın zamana kadar, oküler yüzey yapılarının mikroanatomi değerlendirilmesi, yüzeysel epitel katmanlarının örneklenmesine dayanan impresyon sitolojisiyle sınırlıydı. Örneğin meibomius bezi, konfokal değerlendirmeden en çok yararlanılan oküler yüzey yapılarından biridir, çünkü standart meibografi sadece tüm bezin makroskopik bir analizini verebilir. Konfokal mikroskopu ile ise, potansiyel olarak bezlerde sorun oluşmadan önce teşhisine izin verebilir. Ayrıca, konfokal mikroskopu girişimsel olmayan bir yöntem olduğu için hastalara rahatsızlık vermediğinden, bu teknik hastalığı zaman içinde sıkı bir şekilde izleme, gerektiğinde tedaviyi tahmin etme, tedaviye yanıtı izleme ve buna göre tedavi rejimini değiştirme avantajı sunar. Oküler yüzey hastalıkları insidansının son yıllarda katlanarak arttığı düşünüldüğünde konfokal mikroskopunun önemi daha iyi anlaşılacaktır (35).

## SONUÇ

Lazer taramalı konfokal mikroskopu, başta tıp olmak üzere biyolojik, biyomedikal, gıda gibi bilim alanlarındaki araştırmalarda değerli bir alet olmaya başlamış ve kullanımı hızla yaygınlaşmaktadır. Tıp dünyasında da tanı ve tedavi için kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Kanserli dokuların erken teşhisinden, tanıda kesinliği sağlamasına kadar yeni katkıları vardır. Geleneksel mikroskoplara göre daha keskin, daha ayrıntılı iki boyutlu görüntüler oluşturur ve üç boyutlu veri toplanmasına izin verir. Ancak bazı eksiklikleri için konfokal mikroskopuna daha ileri özellikler kazandırılmaya çalışılmaktadır. Bu bağlamda teknoloji, canlı örneklerle daha derin penetrasyon imkânı veren konfokal mikroskoba kombine çoklu foton görüntülemenin getirilmesiyle hızlı bir şekilde gelişmeye devam etmektedir. Bu özellik, gelişmiş problemlerle birleştiğinde konfokal mikroskopun, hücrelerdeki makromoleküllerin uzamsal dağılımını ve davranışını görüntülemeye yönelik güçlü bir araç olmasını sağlamaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Pawley J (ed): Handbook of biological confocal microscopy. Springer Science & Business Media, 2006.
2. Paddock SW (ed): Confocal microscopy methods and protocols. Humana Press, 1998.
3. Murphy DB (ed): Fundamentals of light microscopy and electronic imaging. New York, John Wiley & Sons, 2002.
4. Kasten FH, The origins of modern fluorescence microscopy and fluorescent probes, in Cell structure and function by microspectrofluorometry. Elsevier 1989; 3-50.
5. Lazarides E, Weber K. Actin antibody: the specific visualization of actin filaments in non-muscle cells. Proceedings of the National Academy of Sciences 1974; 71(6): 2268-72.
6. Tsien R, Rink T, Poenie M. Measurement of cytosolic free Ca<sup>2+</sup> in individual small cells using fluorescence microscopy with dual excitation wavelengths. Cell calcium 1985; 6(1-2): 145-57.
7. Amos WB, White JG. How the confocal laser scanning microscope entered biological research. Biology of the Cell 2003; 95(6): 335-42.
8. Dailey ME, Manders E, Soll DR, Terasaki M. Confocal microscopy of living cells. In: Pawley JB, ed. Handbook Of Biological Confocal Microscopy Confocal Microscopy of Living Cells. 3th ed. Springer, 2006: 381-403.
9. Paddock SW, Principles and practices of laser scanning confocal microscopy. Molecular Biotechnology 2000; 16(2): 127-49.
10. Semwogerere D, Weeks ER. Confocal microscopy. In: Gary E. Wnek, Gary L. Bowlin, eds. Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering. 5th ed. W. Freeman, C.N. York, 2005: 23: 1-10.
11. Petran M, Hadravsky M, Benes J, Boyde A. In Vivo Microscopy Using the Tandem Scanning Microscope a. Annals of the New York Academy of Sciences 1986; 483(1): 440-7.
12. O'Rourke NA, Fraser SE. Dynamic changes in optic fiber terminal arbors lead to retinotopic map formation: an in vivo confocal microscopic study. Neuron 1990; 5(2): 159-71.
13. Minsky M, Memoir on inventing the confocal scanning microscope. Scanning 1988; 10(4): 128-38.
14. Jonkman J, Brown CM, Wright GD, Anderson KI, North AJ. Tutorial: guidance for quantitative confocal microscopy. Nature protocols 2020: 1-27.
15. Földes-Papp Z, Demel U, Tilz GP. Laser scanning confocal fluorescence microscopy: an overview. International immunopharmacology 2003; 3(13-14): 1715-29.
16. Kang J, Schwendeman SP. Determination of diffusion coefficient of a small hydrophobic probe in poly(lactide-co-glycolide) microparticles by laser scanning confocal microscopy. Macromolecules 2003; 36(4):1324-30.
17. Berg A, Olthuis W, Bergveld P (eds): Micro total



- analysis systems 2000. Springer Science & Business Media, 2000.
18. Thiele L, Rothen-Rutishauser B, Jilek S, H. Wunderli-Allenspach, H.P. Merkle, and E.J.J.o.C.R. Walter, Evaluation of particle uptake in human blood monocyte-derived cells in vitro. Does phagocytosis activity of dendritic cells measure up with macrophages? *Journal of Controlled Release* 2001; 76(1-2): 59-71.
  19. Osano E, Kishi J, Takahashi Y. Phagocytosis of titanium particles and necrosis in TNF- $\alpha$ -resistant mouse sarcoma L929 cells. *Toxicology in vitro* 2003; 17(1): 41-7.
  20. Witz CA, Cho S, Centonze VE, Montoya-Rodriguez IA, Schenken RS. Time series analysis of transmesothelial invasion by endometrial stromal and epithelial cells using three-dimensional confocal microscopy. *Fertility and sterility* 2003; 79: 770-8.
  21. Dmochowski IJ, Dmochowski JE, Oliveri P, Davidson EH, Fraser SE. Quantitative imaging of cis-regulatory reporters in living embryos. *PNAS* 2002; 99(20):12895-900.
  22. Panja S, Adams DJ. Gel to gel transitions by dynamic self-assembly. *Chemical Communications* 2019; 55(68): 10154-57.
  23. Draper ER, Adams DJ. How should multicomponent supramolecular gels be characterised? *Chemical Society Reviews* 2018; 47(10): 3395-405.
  24. Shigemitsu H, Hamachi I. Design strategies of stimuli-responsive supramolecular hydrogels relying on structural analyses and cell-mimicking approaches. *Accounts of Chemical Research* 2017; 50(4): 740-50.
  25. Pujals S, Feiner N, Delcanale P, Voets I, Albertazzi L. Super-resolution microscopy as a powerful tool to study complex synthetic materials. *Nature Reviews* 2019; 3(2): 68-84.
  26. Kubota R, Nakamura K, Torigoe S, Hamachi I. The Power of Confocal Laser Scanning Microscopy in Supramolecular Chemistry: In situ Real-time Imaging of Stimuli-Responsive Multicomponent Supramolecular Hydrogels. *Chemistry Open* 2020; 9(1): 67-79.
  27. Hibler BP, Connolly KL, Cordova M, Nehal KS, Rossi AM, Barker CA, Radiation therapy for synchronous basal cell carcinoma and lentigo maligna of the nose: response assessment by clinical examination and reflectance confocal microscopy. *Practical radiation oncology* 2015; 5(5): e543-e7.
  28. Ulrich, M. and S.J.J.o.b.o. Lange-Asschenfeldt, In vivo confocal microscopy in dermatology: from research to clinical application. *Journal of biomedical optics* 2013; 18(6): 061212.
  29. Rajadhyaksha M, González S, Zavislan JM, Anderson RR, Webb RH. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin II: advances in instrumentation and comparison with histology. *Journal of Investigative Dermatology* 1999; 113(3): 293-303.
  30. Rajadhyaksha M, Marghoob A, Rossi A, Halpern AC, Nehal KS. Reflectance confocal microscopy of skin in vivo: From bench to bedside. *Lasers in Surgery and Medicine* 2017; 49(1): 7-19.
  31. Streba CT, Giltan AM, Gheonea IA, Demetrian A., Șoimu A-V, Săftoiu A, Gruionu G., Gruionu LG. Utility of confocal laser endomicroscopy in pulmonary and lung cancer. *Rom J Morphol Embryol* 2016; 57(4): 1221-7.
  32. Pamudurthy V, Lodhia N, Konda VJ. Advances in endoscopy for colorectal polyp detection and classification. *Baylor University Medical Center Proceedings* 2020. 33(1): 28-35.
  33. Shahid MW, Buchner AM., Heckman MG, Krishna M, Raimondo M, Woodward T, and Wallace MB. Diagnostic accuracy of probe-based confocal laser endomicroscopy and narrow band imaging for small colorectal polyps: a feasibility study. *American Journal of Gastroenterology* 2012; 107(2): 231-9.
  34. Goetz MJE. Confocal laser endomicroscopy: Current indications and future perspectives in gastrointestinal diseases. *Endoscopy* 2012; 24: 67-74.
  35. Fasanella V, Agnifili L, Mastropasqua R, Brescia L, Staso FD, Ciancaglini M, Mastropasqua L. In vivo laser scanning confocal microscopy of human meibomian glands in aging and ocular surface diseases. *BioMed research International* 2016; 2016.

# Çocukluk Çağı Hipertansiyonuna Güncel Bir Bakış

## A Current View of Childhood Hypertension

Selma FIRAT

Kırklareli Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik, Kırklareli, Türkiye

Yazışma Adresi  
Correspondence Address

Selma FIRAT  
Kırklareli Üniversitesi, Sağlık  
Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve  
Diyetetik, Kırklareli, Türkiye

agslmfirat@gmail.com

Geliş tarihi / Received : Oca 09, 2020  
Kabul tarihi / Accepted : May 13, 2020  
Elektronik yayın tarihi : Eyl 01, 2021  
Online published

Bu makalede yapılacak atf:  
Cite this article as:  
Firat S.  
Çocukluk Çağı  
Hipertansiyonuna Güncel Bir  
Bakış

Akd Tıp D / 2021; 7(3):463-473

Selma FIRAT  
ORCID ID: 0000-0003-1477-2194

### ÖZ

Erişkin çağda hipertansiyon, genel populasyonun büyük bir kısmını etkileyen bir sağlık sorunudur. Çocukluk çağında daha nadir olduğu bilinmekle beraber pediatrik hipertansiyon özellikle son yıllarda giderek önem kazanmış ve ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Çocuk ve ergenlerde artan obezite salgını ile beraber hipertansiyon prevalansında artış meydana gelmektedir. Hipertansiyon, vücuttaki birçok metabolik bozukluğa ve erişkin çağ hipertansiyonuna yol açabileceğinden önlenme ve tedavisi çok önemlidir. Çocuklarda normal kan basıncı değerleri yaşa, cinsiyet ve boya göre değişir; bu nedenle, çocuklarda hipertansiyonun nasıl teşhis edilip tedavi edileceğine dair artan farkındalık, giderek artan bu yaygın durumla mücadele etmek için gereklidir. Hipertansiyon tedavisi için farmakolojik yöntemler ve yaşam tarzı değişikliklerini içeren nonfarmakolojik tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Beslenme yönetimi, fiziksel aktivite, obezlerde ağırlık kaybı gibi yaşam tarzı değişiklikleri hem farmakolojik hem de nonfarmakolojik tedavi sırasında hipertansiyonun kontrol alınmasına yardımcı olur. Obez hipertansiyonlu çocuklarda fiziksel aktivitenin de artırılması yoluyla ağırlık kaybının kan basıncı değerlerinde düşüşler sağlayacağı belirtilmektedir. Çocuk ve ergenlerde tuz tüketimi sınırlandırılmalıdır. Akdeniz tipi diyet ve DASH(Dietary Approach to Stop Hypertension) diyeti uygulanarak çocuk ve adölesanların yeterli mineral ve vitaminleri almaları ve yağ tüketiminin azaltılmasıyla sağlıklı beslenmeleri sağlanarak hipertansiyon kontrol altına alınabilir.

### Anahtar kelimeler:

Kan Basıncı, Hipertansiyon, Pediatrik HT, Adölesan, Beslenme

### ABSTRACT

Hypertension in adulthood is a health problem affecting a large part of the general population. Although it is known to be rare in childhood, pediatric hypertension has become increasingly important especially in recent years and has become a serious health problem. The prevalence of hypertension increases with increasing obesity epidemic in children and adolescents. Because hypertension can cause many metabolic disorders in the body and adult hypertension, prevention and treatment is very important. Normal blood pressure values in children vary according to age, sex and height; therefore, increased awareness of how to diagnose and treat hypertension in children is necessary to tackle this increasingly common condition. For the treatment of hypertension nonpharmacological methods including pharmacological methods and lifestyle changes are applied. Lifestyle changes such as nutritional management, physical activity, weight loss in obese help control hypertension during both pharmacological and nonpharmacological treatment. It is stated that weight loss will decrease blood pressure values

DOI: 10.53394/akd.981919

by increasing physical activity in children with obese hypertension. Salt consumption in children and adolescents should be limited. Hypertension can be brought under control by following the Mediterranean diet and DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) diet, ensuring that children and adolescents receive healthy minerals by getting enough minerals and vitamins and reducing their fat consumption.

### Key words:

Blood Pressure, Hypertension, Pediatric HT, Adolescent, Nutrition

## GİRİŞ

Yüksek kan basıncı (KB) olarak bilinen hipertansiyon (HT), küresel bir halk sağlığı sorunudur. Erişkin hastalığı olarak kabul edilen hipertansiyonun, çocukluk ve ergenlik dönemindeki prevalansı da artmaktadır (1). Bu artış, kısmen çocuklarda ve ergenlerde obezite prevalansının artması, bununla birlikte hipertansiyon ile ilgili artan farkındalıktan kaynaklanmaktadır (2). Normal kilolu çocuklar ve ergenler ile karşılaştırıldığında, şiddetli obeziteye sahip kişilerde (beden kütle indeksi (BKİ)>99. persentil) HT'de dört kat, obezlerde ise (BKİ 95-98. persentil) iki kat artış vardır. Bebeklik dönemindeki artmış BKİ değerleri de gelecekte HT gelişme riski ile ilişkili bulunmuştur (3). Bunların yanında çevresel değişim, sedanter yaşam tarzı, stres ve enerji alımında artış, yağ, tuz ve alkol tüketimine yönelik değişmiş yaşam tarzı da hipertansiyon prevalansını etkilemektedir (4, 5).

Çocukluk ve ergenlikte sistemik HT varlığı, yetişkinlikte HT ve kardiyovasküler hastalık (KVH) için öngörülen risk faktörlerinden biridir. Çocukluk çağındaki HT'nin yetişkinlikteki HT'nin morbidite ve mortalitesinin önde gelen bir nedeni olduğu gösterilmiştir (3). Bir çalışmada 2204 çocuk 27 yıl boyunca izlenmiş; çocukluk çağı lipit seviyesi, kan basıncı ve BKİ'nin yetişkin dönemdeki risk profili ile güçlü bir bağlantısı olduğu saptanmıştır (6). Yine 2015 yılında çocukluk döneminde yükselmiş kan basıncının yetişkinlikteki kan basıncına etkisi olabilecek değiştirilebilir risk faktörlerini araştırmak amacıyla 798 katılımcının 9, 12, 15 yaşlarında ve 20 yıl sonraki ölçümleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada çocukluk çağında yüksek kan basıncına sahip olanların normal kan basıncına sahip olanlarla karşılaştırıldığında yetişkin dönemde yükselmiş kan basıncı riski %35 daha yüksek bulunmuştur. Çalışmada ayrıca yaşam tarzı değişiklikleri ile yüksek kan basıncının çocuklukta yetişkinliğe kısmen de olsa önlenilebileceğinin vurgusu yapılmıştır (7).

Bireyin hemen hemen tüm sistemlerini etkileyen, geri dönüşmez izler bırakan, giderek yaşamını tehdit eden, uzun süreli tedavi gerektiren ve tedavi maliyeti yüksek olan HT'nin çocuklarda ve ergenlerde erken evrede tanı konularak alınacak önlemler ile erişkinlikte HT ile ilişkili hastalık risklerini azaltmak için atılabilecek önemli bir adımdır (8).

Bu derlemede, çocuk ve adölesanlarda HT ile ilgili literatürün taranarak yaşam tarzı faktörleri ve beslenmenin etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## HİPERTANSİYON TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

Kan basıncı; kanın damar duvarına uyguladığı basınç olarak tanımlanmaktadır. Arteriyel damar sistemi içinde kalp siklusunun sistol döneminde en yüksek basınç, sistolik kan basıncı (SKB); diyastol döneminde ise en düşük basınç, diyastolik kan basıncı (DKB) olarak tanımlanmaktadır (9).

Her bir bireydeki kan basıncı sürekli değişkenlik göstermektedir. Kan basıncı çocukluk dönemi boyunca arttığı için çocuklardaki hipertansiyon erişkinlerdeki gibi spesifik kan basıncına göre sınıflandırılmaz (10). Çocuklardaki normal KB değerleri cinsiyet, yaş ve boya göre değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2004 yılında Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı(NHBPEP) Çalışma Grubu tarafından çocuklar ve adölesanlardaki yüksek kan basıncına ilişkin yayınlanan dördüncü raporda, 1-17 yaş arasındaki kız ve erkek çocuklar için kullanılacak iki ayrı ölçek sunulmuş; bu ölçeklerde, her yaş için boy persentillerine göre SKB ve DKB persentil aralıkları belirlenmiştir. Kan basıncı persentilleri 50, 90, 95 ve 99'uncu persentil olarak tanımlanmıştır (11). Çocuk ve ergenlerde hipertansiyon; uygun yöntem kullanarak yapılan üç ayrı ölçümde kan basıncının cinsiyet, yaş ve boya göre SKB ve DKB değerlerinin 90. persentil ve altında olması 'normal KB' olarak tanımlanırken 95. persentil ve üzerinde olması 'HT' olarak tanımlanmaktadır (11-13). Çocuk ve ergenlerde HT tanısı koyabilmek için kan basıncı ölçümünün en az üç farklı zamanda tekrarlanması önerilmektedir. Ortalama SKB ya da DKB değerleri 90. ve 95. persentil arasında ise 'prehipertansiyon' olarak kabul edilir (11, 14). Fakat bu tanım yeni bir rehberde 'yüksek normal' olarak önerilmektedir. Aynı rehberde 16 yaş ve üstü adölesanların KB değerlendirilmesi erişkinlerdeki gibi yapılarak <130/85 mmHg 'normatansif', 130-139/85-90 mmHg 'yüksek normal' ve ≥140/90 mmHg 'hipertansiyon' olarak sınıflandırılmıştır (Tablo I) (13).

**Tablo I.** Çocuk ve ergenlerde HT sınıflaması

Kategori	0-15 yaş SKB ve/ veya DKB persentil(p)	16 yaş ve üzeri SKB ve/ veya DKB değeri(mmHg)
Normal	<90 p	<130/85
Yüksek normal	90-95.p	130-139/85-89
Hipertansiyon	≥ 95. p	≥140/90
Evre 1 hipertansiyon	95-99. p+5 mmHg	140-159/90-99
Evre 2 hipertansiyon	>99. p+5 mmHg	160-179/100-109
İzole edilmiş sistolik HT	SKB≥95. p ve DKB<90. p	≥140/<90

Amerikan Pediatri Akademisi (APA) tarafından hazırlanan rehberde ise 1-13 yaş arası KB değerlendirilmesi persentil tablolarına göre yapılırken ≥13 yaş ise yetişkinlerdeki gibi 2017 Amerikan Kalp Birliği (AHA) ve Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) kılavuzlarıyla uyumlu olarak değerlendirilmektedir. Tablo II'de APA'nın kan basıncı sınıflaması yer almaktadır. 'Prehipertansiyon' terimi yerine 'yükselmiş kan basıncı' teriminin kullanılması önerilmiştir. Ayrıca diğer rehberlerin aksine APA'nın hazırladığı kan basıncı persentil tablolarının

sadece normal ağırlıktaki çocuklar için geçerli olduğu şişman veya obez çocuklar için kullanılmayacağı vurgulanmıştır (3).

**Tablo II.** Güncellenmiş HT kategori ve evrelerinin tanımlaması

KB Sınıflaması	Normal KB	Yükselmiş KB	Evre 1 hipertansiyon	Evre 2 hipertansiyon
Yaş Grubu				
1-13 yaş çocuklar için	<90. p	90-95. p veya 120/80 mmHg'dan <95. p kadar (hangisi daha düşüğe)	≥95. p'den <95. p +12mmHg veya 130/80'den 139/89 mmHg'a kadar (hangisi daha düşüğe)	≥95. p +12mmHg veya ≥140/90 (hangisi daha düşüğe)
≥13 yaş ve üzeri çocuklar için	<120/80mmHg	120/80'dan 129/80 mmHg'a kadar	130/80-139/89mmHg	≥140/90 mmHg

### Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü

Ayaktan kan basıncı izlemi hastanın, genellikle basıncı olmayan kolunda takılı taşınabilir bir alet ile belli bir süre genellikle 24 saat kan basıncının ölçülerek kaydedilmesi esasına dayanmaktadır. Operatörün yaptığı KB ölçümü ile taşınabilir cihaz takılırken alınan ilk değer ile arasındaki fark en fazla beş mmHg olması gerekir. Aksi takdirde manşon çıkarılarak tekrar takılmalıdır. Bu yöntemle bireyin normal günlük aktivitelerini yerine getirebileceği fakat ağır egzersizden kaçınması, manşon şişirilirken hareket etmemesi, konuşmaması ve kolunu hareketsiz olarak manşonu kalp seviyesinde tutması gerektiği aynı zamanda ilacını aldığı saat, öğünlerin saati, yatış ve uyanış saatlerine ek olarak KB'yi etkileyebilecek belirtiler ve olaylar konusunda günlük tutması gerektiği söylenerek bilgi elde edilir. KB ölçümlerinin klinik uygulamada sıklıkla gündüzleri 15 dakika, geceleri ise 30 dakika aralıklarla yapılması önerilir; çünkü KB ölçümleri arasında çok uzun aralıklar 24 saatlik KB hesaplamalarının doğruluğunu azaltabilir (15). Yapılan sık ölçümlerle gün içindeki kan basıncı değişikliklerini izlemeyi sağlamanın yanında özellikle beyaz-gömlek hipertansiyonunun ayırt edilmesinde, hipertansif organ hasarı riskinin, ilaç direncinin ve antihipertansif ilaç kullanımında ortaya çıkan hipotansif atakların değerlendirilmesinde son derece yararlı bir yöntemdir (16). Fakat bu yöntem için spesifik cihazlar ve eğitimli personel gerektiğinden çocuk hipertansiyonu konusunda uzmanlaşmış kliniklerde uygulanmalı ve değerlendirilmelidir (17).

### Esansiyel (Primer) Hipertansiyon

Hipertansiyon olgularının %90-95'inde yüksek kan basıncı sebebinin açıklayabilecek bir nedenin net olarak ortaya konmadığı durumlar 'esansiyel HT' olarak tanımlanır. Esansiyel HT sadece erişkin çağı hastalığı olarak bilinirken çocuklarda yapılan kan basıncı ölçümleri sonucunda çocuklarda da esansiyel HT olabileceği sonucuna varılmıştır (18). Ergenler ve genç erişkinlerde kan basıncı yüksekliğinin en sık nedeni olan esansiyel HT, genellikle ailede hipertansiyon hikayesi ile ilişkilidir (19). Esansiyel HT nedeninin multifaktöriyel olduğu düşünülmekte genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimleri sonucu geliştiği belirtilmektedir (18).

### Sekonder Hipertansiyon

Altta yatan başka bir hastalığa bağlı olarak sekonder HT geliştiği için bir çocukta HT tespit edilmiş ise aksi ispat edilene kadar sekonder HT olarak kabul edilip araştırılmalıdır (20). Sekonder HT etiolojisinde rol alan hastalıklar hastanın yaşına göre değişirken (11); çocuklarda altta yatan renal ya da endokrin bir hastalığa bağlı gelişen sekonder HT'nin, erişkinlere göre daha sık görüldüğü ortaya konmuştur (5). Daha önceki yıllarda sekonder ve ciddi hipertansif çocukların tedavisine odaklanılırken, günümüzde ölçüm tekniklerinin gelişmesine paralel olarak hafif veya bulgusuz olguların erken tanısına ve hastalığın önlenmesine ağırlık verilerek olası risk faktörlerinin önüne geçilmeye çalışılmaktadır (21). Tablo III'te çocuklarda sekonder hipertansiyonun nedenleri gösterilmiştir (11).

**Tablo III.** Çocuklarda sekonder hipertansiyonun nedenleri

Renal	A k u t HT	Postenfeksiyöz glomerulonefrit, Henoch Schönlein vaskülit, Hemolitik üremik sendrom, Akut tubuler nekroz
	Kronik HT	Kronik glomerulonefrit, İnterstisyel nefrit, Kollagen vasküler hastalıklar, Reflü nefropati, Polikistik böbrek hastalığı, Medülleristik hastalık, Hidronefroz, Hipoplastik/displastik böbrek
İlaçlar	A k u t HT	Kokain, Fensiklidin, Amfetamin
	Kronik HT	Kortikosteroidler, Alkol, İştah kesiciler, Anabolik steroidler, Oral kontraseptifler, Nikotin
Kalp Damar	Kronik HT	Aort koarktasyonu, Renal arter stenozu, Takayasu arteriti
	A k u t HT	Renal/renovasküler travma
Sendromlar	Kronik HT	Alport sendromu, Williams sendromu, Turner's sendromu, nörofibromatozis, Adrenogenital sendrom, Little sendromu
Nörojenik	A k u t HT	İntrakranial basınç artışı, Guillain Barré sendromu
Diğer	A k u t HT	Yanık, Ortopedik cerrahi, Ürolojik cerrahi

Üç yaşından büyük her çocuğun, herhangi bir nedenle yapılan tıbbi muayenesi sırasında ya da rutin sağlık kontrollerinin her birinde en az bir kez KB ölçümünün yapılması gerektiği; üç yaşın altındaki çocuklarda ise, tablo IV'te verilen bazı tıbbi durumlar söz konusu olduğunda rutin KB ölçümü yapılması gerektiği NHBPEP tarafından yapılan önerilerde bildirilmektedir (11, 14). Mevcut kılavuzların fikir birliği, KB'nin üç yaşından itibaren çocuklarda ölçülmesi gerektiği yönündedir. KB ölçüldükten sonra normotansif çocukların her iki yılda bir yeniden değerlendirilmeleri gerektiği düşünülürken, yüksek normal KB olan ve hiçbir organ hasarı olmayanlar bir yıl sonra tekrar değerlendirilmelidir (13).

**Tablo IV.** NHBPEP'e göre 3 yaş altı çocuklarda KB ölçümü önerilen durumlar

➤ Erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve doğum komplikasyonları nedeniyle yoğun bakımda izlenme öyküsü
➤ Kronik idrar yolu enfeksiyonu, Konjenital kalp hastalığı, Hematüri, Proteinüri
➤ Tanısı kesinleşmiş böbrek hastalıkları veya üriner sistem anomalileri
➤ Organ Nakilleri
➤ Malignansi veya kemik iliği nakilleri
➤ Kan basıncı artışına neden olan ilaçlarla tedavi
➤ Hipertansiyon ile seyreden nörofibromatozis, tuberoskleroz gibi sistemik hastalıklar
➤ Kafa içi basıncı artırıcı nedenler

## EPİDEMİYOLOJİSİ

Çocuklarda HT tanımı normal sağlıklı bireylerde 95. persentilden daha yüksek KB değerlerine göre yapıldığından, HT prevalansı %5 civarında olabilir. Bununla birlikte, bu nadiren gerçekleşir, çünkü kullanılan normatif değerler ABD ile sınırlıdır ve dünyanın diğer bölgelerine tam olarak uygulanamayabilir veya normatif veriler 20 yıldan daha eski olmasının yanı sıra aşırı kilo ve obezitenin şu andaki salgınları prevalans-ta değişikliğe neden olabilir. Ayrıca, yapılan çalışma sayısına rağmen, dünya çapındaki pediatrik HT prevalansının, tanımdaki bölgesel farklılıklar, referans KB verilerinin dağılımı ve KB ölçüm yöntemleri nedeniyle belirlenmesi zordur. Orta-Avrupa çalışmaları, ergenlerde HT prevalansının İsviçre'de %2,2, Macaristan'da %2,5 ve Polonya'da %4,9 olduğunu göstermiştir. Güney Avrupa'dan gelen veriler, prevalansın daha yüksek olduğunu, adolesan HT'nin Yunanistan'da %12 ve Portekiz'de %13 olarak tahmin edildiğini göstermiştir (13).

2002'de yapılan bir çalışmada 10–19 yaş aralığındaki 5102 öğrenci çalışmaya dahil edilmiş ve üç farklı zamanda yapılan KB ölçümü ile hipertansiyon sıklığı üçüncü kontrol sonunda %4,5 olarak bulunmuştur (22). 2003–2005 yılları arasında kesitsel olarak yapılan ve 6790 adolesanın KB'nın ölçüldüğü başka bir çalışmada bu oran %3,2 düzeyinde belirlenmiştir (23). 2006 yılında, Bursa ilinde, 12–14 yaş aralığındaki 2478 öğrencinin tarandığı bir çalışmada ise hipertansiyon sıklığı %6 olarak saptanmıştır (24).

2007 yılında Kayseri'de 6-18 yaş grubunda yapılan DAMTCA II çalışmasında HT prevalansı; sistolik %2,4, diastolik %2,5 ve sistolodiastolik %1,6 ve normotansif %93,7 oranında saptanmıştır (25). Yine 2007'de 7-17 yaş arası okul çocuklarında yapılan çalışmada; sistolik %4,4, diastolik %0,5 ve sistolodiastolik hipertansiyon %0,5 olarak bulunmuştur (26). Manisa'da, 15-18 yaş arasındaki 11,551 öğrencinin dahil edildiği çalışmada hipertansiyon sıklığı %3,5, prehipertansiyon sıklığı ise %14 olarak belirlenmiştir (27). 2010 yılında yapılan bir çalışmada ise adolesanların %11,2'si prehipertansif, %2,6'sı hipertansif olarak saptanmıştır. 2011 yılında yapılan bir araştırmada öğrencilerin %12,2'sinde hipertansiyon, %21,9'unda prehipertansiyon olduğu belirlenmiştir (28). 2015 yılında yapılan bir araştırmada ise katılımcıların %2,3 hipertansif ve %2,0 prehipertansif olarak bulunmuştur. Aynı yılda yapılan başka bir çalışmada ergenlerin %4,4'ünün sistolik hipertansiyon, %3'ünün diastolik hipertansiyon, %1,6'sının sistolodiastolik hipertansiyon olduğu saptanmıştır. Yapılan başka bir çalışmada adolesanların %1,3 hipertansif, %1,6 prehipertansif ve %0,2'sinin sistolodiastolik hipertansif olduğu bulunmuştur (29). Aydın'da yapılan bir araştırmada hipertansiyon sıklığı % 17.8 olarak bulunmuştur (30).

Hipertansiyon prevalansı, fazla kilolu ve obez olan gençlerde % 3.8 ila % 24.8 arasında değişmektedir. Hipertansiyon oranları dereceli olarak artmış adipozite ve artmış bel çevresi ile artar (3).

## ETİYOLOJİSİ

Hipertansiyonun nedenleri yaş gruplarına göre farklılık göstermektedir. Süt çocukları ve küçük çocuklarda HT doğuştan böbrek hastalıkları veya kalp damar sistemi ile ilgili çeşitli klinik durumlara bağlı olarak sekonder olarak gelişmekte iken, daha büyük çocuklarda ise reflü nefropatisi ve kronik glomerülofritler gibi böbrek parankim hastalıkları ön plandadır. Tablo V'te yaşlara göre en sık rastlanan HT nedenleri sıralanmıştır (31).

**Tablo V.** Çocuklarda yaş gruplarına göre en sık rastlanan HT nedenleri

Yaş	Hipertansiyonun Nedenleri
Yenidoğan	Renal arter trombozu, Renal arter stenozu, Renalventrombozu, Doğumsal renalanomali, Aort koarktasyonu, Bronkopulmonerdisplazi, Patent duktusarteriyozus, Kafa içine kanama
1-12 Ay	Aort koarktasyonu, Renovasküler hastalık, Renalparankimal hastalık
1-6 Yaş	Renalparankimal hastalık, Renovasküler hastalık, Aort koarktasyonu, Endokrin nedenler, Birincil hipertansiyon
6-12 Yaş	Renalparankimal hastalık, Renovasküler hastalık, Birincil hipertansiyon, Aort koarktasyonu, Endokrin nedenler, İatrojenik
12-18 Yaş	Esansiyel hipertansiyon, iyoatrojenik nedenler, renalparankimal hastalıklar, renovasküler hastalık, endokrin nedenler, aort koarktasyonu

Not: Nedenler görülme sıklığına göre düzenlenmiştir.

## HİPERTANSİYON İLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ

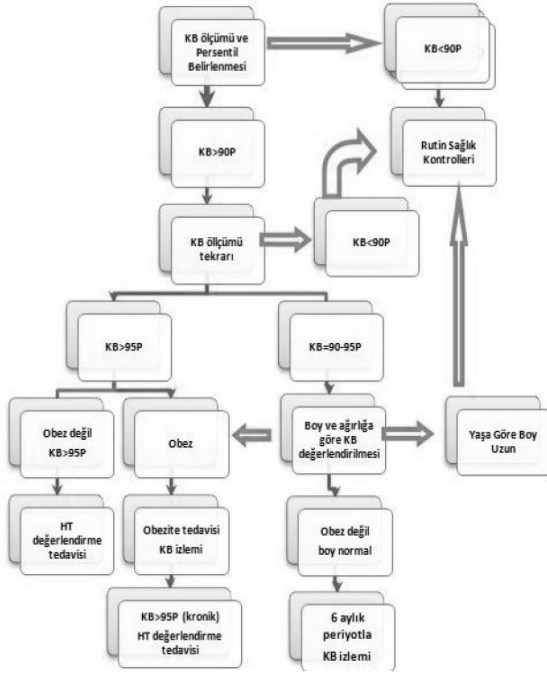
Çocuklarda hipertansiyonun en sık nedenlerinin yaş grubuna göre değiştiği bilinmektedir (11). Fakat çocuklarda kan basıncı yüksekliğini değerlendirme ve tedavi etme, kan basıncı yüksekliğinin çocukluk çağındaki risk faktörlerini belirlemeye bağlıdır (20). Kan basıncı yüksekliğinin risk faktörleri değiştirilemeyen, değiştirilebilen ve diğer risk faktörleri olarak üçe ayrılabilir (32).

Değiştirilemeyen risk faktörleri arasında yaş, genetik faktörler, aile öyküsü, etnik köken, koyu cilt rengi ve düşük doğum ağırlığı sayılabilirken; değiştirilebilen (çevresel ve yaşam tarzı) risk faktörleri arasında şişmanlık, aşırı tuz tüketimi, düşük potasyum (K) tüketimi, fazla enerji, yağ ve fruktoz alımı, aşırı alkol tüketimi, sedanter hayat, psikolojik stres, kentte yaşamak, sigara, düşük folik asit alımı ve vitamin D eksikliği sıralanabilir. Diğer risk faktörleri arasında dislipidemi, hiperürisemi, gelir seviyesinin yüksekliği, artmış arteriyel sertlik, proinflamasyon, çocuklukta yetersiz beslenme, ilaçlar ve güdültüye maruz kalma yer almaktadır (32).

Çocuk ve ergenlerde; kalp yetmezliği, inme, miyokard enfarktüsü ve böbrek hastalığı gibi hipertansiyonun uzun dönem komplikasyonları nadir olmakla birlikte, çocukluk çağı obezitesiyle ilişkili hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, diyabet ve inme mortalite riskinde artışa sebep olmaktadır. Bu nedenle erken ölüm riskini azaltmak amacıyla fazla kilolu veya obez bireyin yaşam ve beslenme tarzının iyileştirilmesi önem kazanmaktadır (4, 33).

## HİPERTANSİYONLU ÇOCUĞUN BELİRLENMESİ

Kan basıncında sadece hafif yükselmeler olduğu belirlenen çocuk ve ergenlerde ek incelemeler yapılmadan önce hipertansiyonun olup olmadığı değerlendirilmelidir. Çocuğun yaşı, hipertansiyonun ciddiyeti, hedef organ hasarının boyutu ve uzun dönem risk etmenlerinin varlığı değerlendirmeye dahil edilmelidir (19). Bu değerlendirmeler kan basıncının ölçülmesini, aile öyküsünü içeren tıbbi öyküyü, fiziksel muayeneyi, laboratuvar incelemelerini ve daha ileri tanısal testleri içerir (34). 90. persentilin altındaki KB değerleri normotansif olarak tanımlanırken; 90. persentil veya üstünde KB'nin saptanması durumunda doğruluğunun kanıtlanması için KB ölçümünün tekrarlanması gerekmektedir. 90-95. persentil arasındaki KB ölçümleri ise prehipertansiyon olarak tanımlanır ve risk faktörlerinin belirlenmesi önem taşımaktadır (Şekil 1). Aynı zamanda KB 120/80 mmHg olan adölesanların, KB 90.persentilin altında bile olsa prehipertansif olarak değerlendirilmeleri gerektiği bildirilmektedir (11).



**Şekil 1.** Çocuklarda HT tanı ve tedavisini değerlendirme algoritması (11)

Çocuklarda hipertansiyon genellikle bir yakınma ya da bulguya neden olmaz. Hipertansiyon rutin muayenede, rastlantı sonucu saptanabilir. Bu nedenle üç yaşından büyük çocuklarda, her fizik muayenede KB ölçümünün yapılması gereklidir. Özellikle ileri derecede KB yüksekliği olan hastalar baş ağrısı, görme bulanıklığı, bulantı, burun kanaması gibi şikayetlerle hastaneye başvurabilirler (35).

## HİPERTANSİYONUN TEDAVİSİ

Çocukluk HT'sinin yönetimi, yüksek kan basıncının nedenine ve bazı semptomların azaltılmasına yöneliktir (5). Tedavi planlaması yapılırken, öncelikle esansiyel ve sekonder hipertansiyon ayrımının yapılması önemlidir. Sekonder hipertansiyonlu olgularda, altta yatan hastalık tedavi edilerek KB'de düzelme sağlanabilir. Hedef organ hasarı, komorbid durumlar, ilişkili risk faktörleri de tedavi planlamasındaki diğer önemli risk faktörleridir. Bunların yanında çocuğun yaşına, HT'nin derecesine, tedavinin cevabına göre farmakolojik ve non-farmakolojik tedavilerin planlanması önerilmektedir (5, 36).

### Farmakolojik tedavi

Farmakolojik tedavinin amacı hastanın kan basıncını 95. persentil değerlerinin altına düşürmek olup NHBPEP çalışma grubunun 2004 yılındaki bildirisinde çocuklarda antihipertansif ilaç kullanılacak endikasyonlar şu şekilde sıralanmıştır (11); semptomatik hipertansiyon, hedef organ hasarının olması, sekonder hipertansiyon, evre 2 hipertansiyon, nonfarmakolojik tedaviye yanıtız evre 1 hipertansiyon, hipertansiyon ile birlikte diabetes mellitusun bulunması.

Fakat kronik böbrek hastalığı, diyabet ve hipertansif hedef organ hasarının olduğu durumlarda 90. persentilin altı hedef alınarak tedavi yapılır. Farmakolojik tedavi basamak basamak ilerleyecek şekilde tek ilaçla ve en az dozdan başlanmalı, etkisi görülene kadar ilaç maksimum doza kadar artırılmalı; yeterli etki sağlanamadığı veya ilacın yan etkileri görüldüğü durumda başka sınıftan ikinci bir ilaç tedaviye dahil edilmelidir (5, 11, 37). Çocuklarda antihipertansif tedavi için kabul gören ilaçlar arasında anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ), anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB), kalsiyum kanal blokerleri (KKB), beta-blokörler ve diüretikleri yer almaktadır (38). İlaç seçimi genellikle doktorun kendi tercihi ve deneyimine bırakılmıştır; fakat altta yatan ya da eşlik eden hastalıklara göre de bazı ilaçlar öncelikler arasında olabilir. Örneğin; diyabet ya da proteinüri varlığında ACE inhibitörleri ya da anjiyotensin reseptör blokörleri öncelikle tercih edilirken, migreni bulunan bir çocukta beta blokörler ya da kalsiyum kanal blokörleri tedavide yer alabilir (5). Mikroalbuminüri ve proteinüri böbrek hastalıklarının varlığında ADEİ ve ARB'ler tercih edilmektedir. Tablo VI'da 1-17 yaş arasında antihipertansif tedavi dozları gösterilmiştir (11). Listelenen ilaçlar dışında başka ilaçlar da mevcuttur. Fakat bunların çocuklarda kullanımı ile ilgili bilgi olmadığı ya da yetersiz olduğu için tabloya eklenmemiştir (39).

Hipertansiyon için farmakolojik tedavi, hem kan basıncını hem de kardiyovasküler ve böbrek hastalıklarından kaynaklanan morbidite ve mortaliteyi azaltmada etkilidir. Bununla birlikte, uzun süreli farmakolojik tedavinin yan etkileri olabilir ve sürekli tıbbi gözetim gerektirir (40).

Tablo VI. 1-17 Yaş Hipertansiyonlu Çocuklarda Kullanılan Antihipertansif İlaçlar

İlacın Sınıfı	İlaç Adı	Doz		Uyarılar
		Başlangıç	Maximum	
ACE inhibitörleri	Benazepril	0.2 mg/kg/gün-10mg/gün	0.6 mg/kg/gün-40 mg/gün	1. Tüm ACE inhibitörleri hamilelikte kontrendikedir - doğurganlık çağındaki kadınlar güvenilir kontrasepsiyon kullanmalıdır. 2. Hiperkalemi ve azotemi olup olmadığını izlemek için serum potasyum ve kreatinin periyodik olarak kontrol edin. 3. Öksürük ve anjiyödem, bu sınıfın yeni üyeleri ile kaptoprilden daha az yaygın olduğu bildirilmektedir. 4. Benazepril, enalapril ve lisinopril etiketleri bir süspansiyonun hazırlanması hakkında bilgi içerir; kaptopril ayrıca bir süspansiyon halinde de birleştirilebilir. 5. Pediyatrik etiketli ACE inhibitörleri için FDA onayı, ≥6 yaş arası çocuklar ve kreatinin klerensi ≥30 ml / dak / 1.73m2 olan çocuklarla sınırlıdır.
	Kaptopril	0.3-0.5 mg/kg/gün	6 mg/kg/gün	
	Enalapril	0.08 mg/kg/gün-5mg/gün	0.6 mg/kg/gün-40 mg/gün	
	Fosinopril	>50kg çocuklarda 5-10 mg/gün	>50kg çocuklarda 40 mg/gün	
	Lisinopril	0.07 mg/kg/gün-5mg/gün	0.6 mg/kg/gün-40 mg/gün	
	Kinapril	5-10mg/gün	80 mg/gün	
Anjiyotensin reseptör blokerleri	İrbesartan	6-12 yaş: 75-150 mg/gün ≥13 yaş: 150-300 mg/gün		1. Tüm ARB'ler gebelikte kontrendikedir - doğurganlık çağındaki kadınlar güvenilir kontrasepsiyon kullanmalıdır. 2. Hiperkalemi ve azotemiyi izlemek için serum potasyum, kreatinin miktarını periyodik olarak kontrol edin. 3. Losartan etiketi bir süspansiyonun hazırlanması hakkında bilgi içerir. 4. ARB'ler için FDA onayı ≥6 yaş arası çocuklar ve kreatinin klerensi ≥30 ml / dak / 1.73m2 olan çocuklarla sınırlıdır.
	Losartan	0.7 mg/kg/gün-50mg/gün	1.4 mg/kg/gün-100 mg/gün	
İlacın Sınıfı	İlaç Adı	Doz		Uyarılar
		Başlangıç	Maximum	
α ve β blokerler	Labetalol	1-3 mg/kg/gün	10-12 mg/kg/gün-1200 mg/gün	1. Astım ve açık kalp yetmezliği kontrendikasyonlardır. 2. Kalp atış hızı doz sınırlayıcıdır. 3. Atletik performansı olumsuz etkileyebilir. 4. İnsüline bağımlı diyabetiklerde kullanılmamalıdır.
	Atenolol	0.5-1 mg/kg/gün	2 mg/kg/gün-100 mg/gün	
β blokerler	Bisoprolol/HCTZ	2.5/6.25 mg/gün	10/6.25 mg/gün	1. Kardiyoselektif olmayan ajanlar (propranolol) astım ve kalp yetmezliğinde kontrendikedir. 2. Kalp atış hızı doz sınırlayıcıdır. 3. Atletik performansı olumsuz etkileyebilir. 4. İnsüline bağımlı diyabetiklerde kullanılmamalıdır. 5. Günde bir kez dozlanan sürekli salımlı bir propranolol formülasyonu mevcuttur.
	Metoprolol	1-2 mg/kg/gün	6 mg/kg/gün-200 mg/gün	
	Propranolol	1-2 mg/kg/gün	4 mg/kg/gün-640 mg/gün	
Kalsiyum kanal blokerleri	Amlodipin	6-17 yaş: 2.5-5 mg günde 1 kez		1. Amlodipin ve isradipin, kararlı harici süspansiyonlar halinde birleştirilebilir. 2. Felodipin ve uzun süreli salınan nifedipin tabletleri tamamen yutulmalıdır. 3. Isradipin hem hızlı salımlı hem de sürekli salımlı formülasyonlarda mevcuttur. 4. Taşikardiye neden olabilir.
	Felodipin	2.5 mg/gün	10 mg/gün	
	İsradipin	0.15-0.2 mg/kg/gün	0.8 mg/kg/gün-20 mg/gün	
	Nifedipin	0.25-0.5 mg/kg/gün	3 mg/kg/gün-120 mg/gün	
Santral α agonistler	Klonidin	≥ 12 yaş çocuklarda 0.2 mg/gün	≥ 12 yaş çocuklarda 2.4mg/gün	1. Ağız kuruluğuna ve / veya sedasyona neden olabilir. 2. Transdermal preparasyon da mevcuttur. 3. Tedavinin aniden kesilmesi şiddetli sekme hipertansiyonuna yol açabilir.
İlacın Sınıfı	İlaç Adı	Doz		Uyarılar
		Başlangıç	Maximum	
Diüretikler	HCTZ	1mg/kg/gün	3mg/kg/gün -50mg/gün	1. Diüretiklerle tedavi edilen tüm hastalarda, tedaviye başladıktan kısa bir süre sonra ve sonrasında periyodik olarak elektrolitler izlenmelidir. 2. Diğer ilaç sınıflarından ilaçlarla tedavi edilen hastalarda ek tedavi olarak kullanışlıdır. 3. Potasyum tutucu diüretikler (spironolakton, triamteren, amilorid), özellikle ACE inhibitörü veya ARB ile birlikte verildiğinde ciddi hiperkalemiye neden olabilir. 4. Furosemid sadece ödem tedavisi için etiketlenmiştir, ancak dirençli hipertansiyonu olan çocuklarda, özellikle böbrek hastalığı olan çocuklarda ek tedavi olarak yararlı olabilir. 5. Klortalidon, böbrek hastalığı olan hastalarda azotemiyi hızlandırabilir ve ciddi böbrek yetmezliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.
	Klortalidon	0.3mg/kg/gün	2mg/kg/gün -50mg/gün	
	Furosemid	0.5-2.0 mg/kg	6mg/kg/gün	
	Spironolakton	1 mg/kg/gün	3.3mg/kg/gün- 100mg/gün	
	Triamteren	1-2 mg/kg/gün	3-4mg/kg/gün-300mg/gün	
	Amilorid	0.4-0.625 mg/kg/gün	20mg/gün	
Periferel α-antagonistler	Doksazosin	1 mg/gün	4mg/gün	1. Özellikle ilk dozdan sonra hipotansiyon ve senkop yapabilir.
	Prazosin	0.05-0.1 mg/kg/gün	0.5mg/kg/gün	
	Terazosin	1 mg/gün	20mg/gün	
Vazodilatörler	Hidralazin	0.75 mg/kg/gün	7.5mg/kg/gün-200mg/gün	1. Taşikardi ve sıvı retansiyonu yaygın yan etkilerdir. 2. Hidralazin, yavaş asetatölerde lupus benzeri bir sendroma neden olabilir. 3. Minoksidilin uzun süreli kullanımı hipertrikoza neden olabilir. 4. Minoksidil genellikle çoklu ilaçlara dirençli hipertansiyonu olan hastalar için ayrılmıştır.
	Minoksidil	<12 yaş çocuklar 0.2 mg/kg/gün ≥12 yaş çocuklar 5 mg /gün	<12 yaş çocuklar 50mg/kg/gün ≥12 yaş çocuklar 100mg/gün	

ACE: anjiyotensin dönüştürücü enzim  
 ARB: anjiyotensin-reseptör bloker  
 HCTZ: hidroklortiyazid

### Non-Farmakolojik Tedavi

Yüksek tansiyonun önlenmesi, çocukluk çağından başlayarak doğru yaşam tarzına ve beslenmeye dayanmaktadır. Çocuklarda esansiyel hipertansiyonun tedavisi neredeyse sadece diyet-sel / davranışsaldır ve şunları içermektedir; mevcut olduğunda fazla kilonun azaltılması, diyet sodyum alımının azaltılması ve fiziksel aktivitede artış (37). Nonfarmakolojik tedavi hem hipertansif çocukların hem de prehipertansif olan çocukların tedavisinde yer almaktadır (37, 41).

Nonfarmakolojik tedavide yer alan yaşam tarzı değişiklikleri (beslenme müdahalesi, fiziksel aktivite vb.) hem hipertansif çocukların hem de prehipertansif olan çocukların tedavisinde yer almaktadır (41).

Yaşam tarzı değişiklikleri hipertansiyonun önlenmesi ve tedavisi açısından önemlidirler. Çünkü hipertansif olmayan bireylerde hipertansiyonu, birinci derece hipertansif hastalarda da medikal tedaviyi güvenilir ve etkin bir şekilde geciktirebilir veya önleyebilir, medikal tedavi görmekte olan hipertansif kişilerde KB'nin düşmesini sağlayarak antihipertansif ajanların sayısının ve dozunun azaltılmasına katkıda bulunur (40); fakat yüksek riskli hastalarda ilaç tedavisine başlanmasının önüne geçilmemelidir. KB'yi düşürücü etkisi gösterilmiş olan yaşam tarzı değişiklikleri önerileri arasında tuz kısıtlaması, alkolün ölçülü tüketimi, sebze ve meyve tüketiminin artırılması, az yağlı ve diğer diyet türleri, ağırlık kaybı ve vücut ağırlığı koruma ve düzenli egzersiz yapma sayılabilir (42).

Çocuklarda vücut boyutları KB'nin temel belirleyicisi olduğundan obezite ve HT arasında sıkı bir ilişki mevcuttur. Obezite; insülin direncinin gelişimini, hiperlipidemi gelişimini ve tuz duyarlılığı gelişimini kolaylaştırarak HT oluşumunu üç kat artırır (43). Obez çocuklarda yapılan kontrollü çalışmalarla, ağırlık kaybı ile sistolik ve diyastolik KB'de anlamlı düşüş olduğu saptanmıştır. Vücut ağırlığında ortalama beş kg kaybın, SKB'de 4.4 mmHg ve DKB'de 3.6 mmHg azalma sağlayacağı, aynı zamanda antihipertansif tedavinin etkinliğini geliştirdiği bildirilmektedir (44). Obez çocuklarda ağırlık kaybının bir diğer yararı, diyetteki sodyumun KB üzerine etkisini azaltmasıdır. Hipertansiyonlu bireylerde, obezitenin kardiyovasküler fonksiyon üzerindeki negatif etkisi artar ve vücut ağırlığı fazla olan adölesanlar, erişkin dönemde daha fazla kardiyovasküler risk altında olurlar (41).

Beden kütle indeksi ile ilgili öneriler aşağıdaki gibidir (13):

-BKİ <85. persentil: Ağırlık artışı önlemek için BKİ korunmalı,

-BKİ 85-95 persentil: BKİ'yi <85'inci persentile indirmek için vücut ağırlığı koruma programı (daha küçük çocuklar) veya ergenlerde kademeli olarak ağırlık kaybı.

-BKİ >95. persentil: Kademeli ağırlık kaybı (1-2 kg/ay <85. persentil değer elde etmek için).

Kan basıncı değerleri fiziksel aktivite derecesine bağlı olarak da değişir. Günümüzde çocuklar ve ergenlerde sedanter yaşam şekli, daha ön planda olduğundan hipertansif çocuğun hayat tarzının değiştirilmesi ve fiziksel aktivitenin artırılması hem kan basıncı hem de sağlığı üzerine yararlı etkiler gösterecek-

tir. Bilgisayar, video oyunları gibi sedanter oyun şekilleri ile harcanan süre günde iki saatten fazla olmamalıdır (11). Hipertansiyonlu çocuklar ve gençler, hipertansif hedef organ hasarı ve riski değerlendirildikten sonra yarışmalı sporlara katılabilir. Evre iki HT'li çocuklar ve ergenlerde ise, KB değerleri eşik değerlerin altına tedavi ile çekildikten sonra yarışmalı sporlara katılabilir (3). Fiziksel aktivitenin artırılmasıyla ağırlık kaybı birleştiğinde KB'de elde edilen düşüşün tek başına ağırlık kaybıyla elde edilen düşüşten daha fazla olduğu bildirilmektedir (41).

Tuz tüketimi ile KB arasında nedensellik ilişkisi olduğuna dair kanıtlar vardır; fazla sodyum alımı su tutulmasına neden olarak kardiyak debiyi artırma yoluyla hipertansiyona sebep olur. Sodyumun kan basıncını yükseltmede vasküler reaktiviteyi ve renal fonksiyonları etkileme gibi başka rolleri de mevcuttur (45). Sodyum alımı yaşla ve kan basıncının başlangıç değeriyle yakından ilişki göstermektedir. Bunun için çocukluk çağından itibaren oluşturulacak düşük sodyumlu diyetlerin, ileri yaşlardaki esansiyel hipertansiyon vakalarını engelleyebileceği düşünülmektedir (46). Yapılan bir sistematik derleme ve metaanalizde, yüksek sodyum alımının erişkinlerde artmış kan basıncının nedeni olduğunu göstermektedir (47); fakat çocuklar ve adölesanlar için çok daha az kanıt mevcuttur ve sonuçlar belirsizdir. Bazı gözlemsel çalışmalar, çocuklarda yüksek sodyum alımı ile yüksek KB arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösterirken (48, 49); başka bir çalışmada ilişki bulunamamıştır (45). Çocuk ve ergenlerde sodyum alımı ile kan basıncı arasındaki ilişki hakkındaki deneysel ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen verilerin sistematik olarak derlendiği bir çalışmada sodyum alımının, çocuklar ve ergenlerdeki kan basıncı ile pozitif olarak ilişkili olduğu saptanmıştır (50). Dünya Sağlık Örgütü tarafından kardiyovasküler hastalıklar, inme ve hipertansiyon riskini azaltmak için yetişkinlere günde beş g'dan az tuz önerirken bu miktar çocuklar için günlük enerji ihtiyacı göz önünde bulundurularak günde iki g'dan az olması gerektiği bildirilmektedir (51). Kişisel düzeyde etkili tuz kısıtlamasının başarılması kolay olmayıp öneriler arasında taze meyvelerin tüketiminin artırılması, yemeklere tuz ilavesinden ve yüksek oranda tuz içeren besinlerin tüketilmesinden kaçınılması gerektiği yer almaktadır (52).

Yüksek potasyum alımının, düşük KB ile ilişkili olduğu hayvan çalışmaları, gözlemsel epidemiyolojik çalışmalar, klinik çalışmalar ve bu çalışmaların meta analizleri ile kanıtlanmıştır. On yıl boyunca katılımcıların takip edildiği bir çalışmada potasyumun sistolik ve diyastolik kan basıncı ile ters ilişkili olduğu bulunmuş ve potasyumdan zengin beslenmenin adölesan çağıdaki hipertansiyonu engelleyebileceği vurgulanmıştır (53).

Potasyumun KB üzerindeki etkileri, sodyumun eşzamanlı olarak alınmasına ve bunun tersine bağlıdır. Yani potasyum alımı düşük veya yüksek olduğunda eş zamanlı olarak sodyum da azaltılırsa daha yüksek KB düşürücü etkiye sahip olur (54).

Kalsiyum (Ca) infüzyonu yapılan hastalarda kan basıncının arttığı belirtilmiş ve bu durum artmış vasküler dirence bağlanmıştır. Akut hiperkalsemi durumunda görülen hipertansiy-



onun kalsiyumun direkt düz kas üzerine etkisine ve hiperkalseminin tetiklediği katekolamin fazlalığına bağlı olduğu düşünülmektedir. Hiperkalseminin direnç üzerine uyarıcı etkisi, renal vaskülerde periferik vasküle göre daha fazladır (55). Süt proteinlerinden, özellikle fermente süt ürünlerinden elde edilen peptitlerin, anjiyotensin dönüştürücü enzim olarak işlev gördüğü ve dolayısıyla kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir (56). Çocuklarda kalsiyum ve kan basıncı ilişkisini gösteren çalışma sayısı çok azdır. Adölesanlarda günlük besin tüketimi ve kalsiyum alımının kardiovasküler hastalıklar üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada beş yıl ara ile yapılan ölçümlerle kalsiyumun özellikle kan basıncı üzerine yararlı etkisi olduğu bulunmuştur (57).

Magnezyum, damarların kontrüksiyon ve dilatasyonunu kontrol eden biyokimyasal reaksiyonlar üzerinde etki göstererek kan basıncını regüle eder. Yaş grubu 6-15 olan çocuklarda yapılan bir çalışmada 1.8 mg/dl altındaki magnezyum seviyesinin preHT ve HT ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (58).

25 hidroksivitamin D (25 (OH) D), çok çeşitli klinik durumlarla ilişkilidir. NHANES II'deki en düşük 25 (OH) D değerine sahip olan ergenler, yüksek olan ergenlere kıyasla iki kat daha fazla yükselmiş KB riski taşıdığı bulunmuştur. Plazma 25 (OH) D seviyeleri, HT gelişme riski ile ters ve bağımsız bir şekilde ilişkilidir. Bununla birlikte, D vitamini ve HT (ya da diğer kardiyometabolik hastalık durumlarının birçoğu) arasında nedensel bir ilişki kurulmamıştır ve HT'nin birincil önlenmesi veya tedavisi için vitamin D düzeylerinin (takviye ya da güneş ışığına maruz kalma yoluyla) artmasının etkili olabileceğine dair ikna edici bir veri bulunmamaktadır (40).

Çalışmalar, yüksek dozda balık yağı takviyesinin (ortalama 3.7 g/gün), özellikle yaşlı hipertansif bireylerde SKB ve DKB'de ortalama bir azalma sağlayabileceğini göstermiştir (59). Balık yağı supplementlerinin yan etkileri sıkça görüldüğünden ve yüksek doz gereksinimi nedeniyle balık yağları kan basıncını düşürmek için rutin olarak önerilmemektedir (60). Fakat 2013 yılında yayınlanan bir çalışmada düşük doğum ağırlığı ile doğan bebeklerin 8-15 yaş aralığında besin tüketimi alınarak yapılan değerlendirmesinde EPA ve DHA tüketimi ile sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında ters ilişki bulunmuştur (61).

Doymuş yağın erişkinlerde KB'ye olan etkisi, çeşitli gözlem çalışmalarında ve birkaç klinik çalışmada belirlenmiştir (62). Büyük bir randomize kontrollü çalışmada, düşük doymuş yağlı diyet müdahalesi alan sağlıklı bebeklerin yedinci aydan 15 yaşına kadar, SKB ve DKB'nın her biri bir önceki kontrolden bir mmHg daha düşük bulunmuştur. Azaltılmış doymuş yağ alımının erken etkilerine ilişkin bu bulgular, diyetle doymuş yağ alımının, hipertansiyonun önlenmesinde yararlı olabileceğini düşündürmektedir (63).

Son yıllarda özellikle Akdeniz tipi diyet üzerine yapılan çalışmalar bu diyet tipinin KVH üzerinde koruyucu etkisinin olduğunu göstermektedir. Akdeniz diyeti içeriğinin sebze, taze meyve, tahıl yönünden zengin olması ve zeytinyağı kullanımı, pek çok vitamin ve mineralin yeterli alınmasını ve aynı zamanda et ve doymuş yağın daha az tüketilmesini sağlar. Hipertansiyonun tedavisi ve önlenmesinde Akdeniz diyetinin doymuş yağ içeriğinin düşük olması, sebze ve

meyve yönünden zengin olması, posa içeriğinin yüksek olması, yeterli mineral içermesi (potasyum, kalsiyum ve magnezyum) nedeniyle yararlıdır (64).

Akdeniz diyetine benzer bir diyet olan DASH(Dietary Approach to Stop Hypertension) diyeti; zengin sebze ile meyve, tam tahıllı besinler, balık, fındık, az miktarda kırmızı et, düşük şeker ve düşük yağlı günlük süt ve süt ürünleri içermektedir. Bu diyetle birlikte sodyumun kısıtlanması hipertansiyonlu ve hipertansiyonu olmayan kişilerde sistolik kan basıncını daha fazla azaltmaktadır (65). Akdeniz diyetine benzer olarak DASH diyeti de doymuş yağ ve kolesterol alımını sınırlayarak; kan basıncını azaltacak temel mineraller (potasyum, kalsiyum ve magnezyum), protein ve posalı besinlerin tüketilmesini sağlamaktadır. Bu diyet ilkeleri ile birlikte ağırlık kontrolü, fiziksel aktivite, alkolün tüketilmemesi gibi diğer yaşam değişikliklerinin kan basıncının kontrolü ve önlenmesinde yarar sağladığı, hatta kan basıncının çok yüksek olmadığı durumlarda kan basıncının tamamen kontrol edilmesini mümkün kılabilir (54).

Alınan karbonhidrat miktarı ve türü KB'yi etkileyebilir, ancak mevcut kanıtlar yetersizdir. Küresel olarak, karbonhidrattan zengin ve düşük yağlı diyetler tüketen birçok popülasyon, batı ülkelerinden daha düşük KB değerlerine sahiptir (54). Belirsiz olmasına rağmen, daha yakın zamandaki veriler, artan eklenmiş şeker alımları ve yüksek KB arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Kesitsel bir çalışmada, ergenlerde şekerle tatlandırılmış içecek miktarının fazla tüketimi ile yüksek KB arasında ilişki olduğunu saptanmıştır (66). Genel olarak, KB'nin azaltılmasını sağlamak için karbonhidrat alım miktarını ve türünü değiştirme konusunda önerilerde bulunulmadan önce daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (54).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Hipertansiyonlu çocuklardaki diyet değişikliği hakkındaki bilgiler kısıtlıdır. Fakat günlük tuz kısıtlaması önerilmektedir. Akdeniz tipi diyet tarzı ve DASH'ın önerileri arasında yer alan tuzsuz diyet, meyve ve sebze tüketiminin artırılması, düşük yağlı ve yüksek proteinli süt ürünleriyle birleşmiş diyetler çocuklarda kan basıncını azaltmaya yardımcı olabilir. Kan basıncını düşürmek için K ve Ca alımının diyetle artırılması önerilmektedir. Yaşam tarzı değişikliklerinin hepsi etkilidir ancak, aile merkezli yaklaşımın, hasta merkezli yaklaşımdan genellikle daha etkili olduğu belirtilmektedir.

**KAYNAKLAR**

1. Muntner P, He J, Cutler J, Wildman R, Whelton P. Trends in blood pressure among children and adolescents. *JAMA* 2004; 291: 2107-13.
2. Kiessling SG, McClanahan KK, Omar HA. Obesity, hypertension, and mental health evaluation in adolescents: a comprehensive approach. *Int J Adolesc Med Health* 2008; 20(1): 5-15.
3. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, Ferranti SD, Dionne JM, Falkner B, Flinn SK, Gidding SS, Goodwin C, Leu MG, Powers ME, Rea C, Samuels J, Simasek M, Thaker VV, Urbina EM and Subcommittee On Screening And Management Of High Blood Pressure In Children. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2017;140(3):e20171904.
4. Falkner B. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(7): 1219-24.
5. Luma GB, Spiotta RT. Hypertension in children and adolescents. *Am Fam Physician* 2006; 73(9): 1558-68.
6. Juhola J, Magnussen CG, Viikari JS, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, Jula A, Lehtimäki T, Åkerblom HK, Pietikäinen M, Laitinen T, Jokinen E, Taittonen L, Raitakari OT, Juonala M. Tracking of serum lipid levels, blood pressure, and body mass index from childhood to adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Pediatr* 2011; 159(4): 584-90.
7. Kelly RK, Thomson R, Smith KJ, Dwyer T, Venn A, Magnussen CG. Factors affecting tracking of blood pressure from childhood to adulthood: the Childhood Determinants of Adult Health Study. *J Pediatr* 2015; 167(6): 1422-28.
8. Roulet C, Bovet P, Brauchli T, Simeoni U, Xi B, Santschi V, Paradis G, Chiolerio A. Secular trends in blood pressure in children: a systematic review. *J Clin Hypertens* 2017; 19: 488-97.
9. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Josep Redon, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, Backer GD, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. "Arteriyel Hipertansiyon Kılavuzu" , ESH/ESC , Avrupa, 2013: 72.
10. Stephens SE, Dillon MJ. The investigation and management of hypertension. *Current Paediatrics* 2002; 12(7): 561-68.
11. Falkner B, Daniels SR, Flynn JT, Gidding S, Green LA, Ingelfinger JR, Lauer RM, Morgenstern BZ, Portman RJ, Prineas RJ, Rocchini AP, Rosner B, Sinaiko AR, Stettler N, Urbina E. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114(2): 555-76.
12. Brooker J. Hypertension in a Child. *Journal of Pediatric Health Care* 2010; 24(4): 275-9.
13. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancia G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wühl E, Zanchetti A. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016;34(10):1887-920.
14. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *Jama* 2003; 289(19): 2560-71.
15. Sorof JM, Portman RJ. White coat hypertension in children with elevated casual blood pressure. *J Pediatr* 2000; 137: 493-7.
16. Sorof JM, Cardwell G, Franco K, Portman RJ. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass index in hypertensive children. *Hypertension* 2002; 39(4): 903-8.
17. Akan H. Çocuk ve ergenlerde 4. rapora dayalı kan basıncı ölçümü ve değerlendirmesi. *Türk Aile Hek Derg* 2010; 14(4): 173-9.
18. Kozan Ö (Edt): Hipertansiyon Temelleri ve Uygulama, 1. Baskı, İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd Şti, 2009.
19. Çivilibal M. Çocuklarda Hipertansiyona Yaklaşım. *Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tıp Bulteni* 2013; 51(2): 31-5.
20. Samuels J, Bell C, Samuel J, Swinford R. Management of Hypertension in Children and Adolescents. *Curr Cardiol Rep* 2015; 17(12): 107.
21. Vogt BA. Hypertension in children and adolescents: definition, pathophysiology, risk factors, and long-term sequelae. *Current therapeutic research* 2001; 62(4): 283-97.
22. Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics* 2004; 113(3): 475-82.
23. McNiece KL, Poffenbarger TS, Turner JL, Franco KD, Sorof JM, Portman RJ. Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents. *J Pediatr* 2007; 150: 640-4.
24. Akis N, Pala K, Irgil E, Utku AM, Bingol S. Prevalence and risk factors of hypertension among school children aged 12-14 years in Bursa, Turkey. *Saudi Med J* 2007; 28(8): 1263-8.
25. Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Ozturk A, Hatipoglu N, Cicek B, Ustunbas HB. Percentiles and mean values for neck circumference in Turkish children aged 6-18 years. *Acta Paediatr* 2010; 99(12): 1847-53.

26. Sarıkan İ. Isparta İli 7-17 Yaş Arası Okul Çocuklarında Hipertansiyon Prevalansı Ve Risk Faktörlerinin Araştırılması, Tıpta Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Isparta, 2007.
27. Dinç G, Saatli G, Baydur H, Özcan C. Hypertension and overweight among Turkish adolescents in a city in Aegean region of Turkey: a strong relationship in a population with a relatively low prevalence of overweight. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009; 9: 450-6.
28. Önsüz FM, Demir F. Prevalence of hypertension and its association with obesity among schoolchildren aged 6-15 living in Sakarya Province in Turkey. *Turk J Med Sci* 2015; 45(4): 907-12.
29. Doğrusoy Y. Edirne il merkezindeki 6-17 yaş arası çocuklarda hipertansiyon prevalansının araştırılması ve hipertansiyon saptanan hastaların yaşam içi kan basıncı izlemi ile doğrulanması, Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, 2008.
30. Gemalmaz A, Aydoğdu A, Gürel FS, Dişçigil G, Başak O. Aydın ilindeki ilkököl çocuklarında hipertansiyon prevalansı ve ilişkili faktörler. *Türk Aile Hek Derg* 2008;12(2): 70-4.
31. Varda NM, Gregorič A. A diagnostic approach for the child with hypertension. *Pediatr Nephrol* 2005; 20(4): 499-506.
32. Ibrahim MM, Damasceno A. Hypertension in developing countries. *The Lancet* 2012; 380(9841): 611-9.
33. Anyaegbu EI, Dharnidharka VR. Hypertension in the teenager. *Pediatr Clin North Am* 2014 ; 61(1): 131-51.
34. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Josep Redon, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, Backer GD, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. "Arteriyel Hipertansiyon Kılavuzu", ESH/ESC, Avrupa, 2013: 72.
35. Candan C, Çalışkan S. Çocukluk çağında hipertansiyona yaklaşım. *Türk Pediatri Arşivi* 2005; 40: 15- 22.
36. Riley M, Bluhm B. High blood pressure in children and adolescents. *Am Fam Physician* 2012; 85(7): 693-700.
37. Spagnolo A, Giussani M, Ambruzzi AM, Bianchetti M, Maringhini S, Matteucci MC, et al. Focus on prevention, diagnosis and treatment of hypertension in children and adolescents. *Italian journal of pediatrics* 2013; 39(1): 20.
38. Lurbe E, Alvarez J, Redon J. Diagnosis and treatment of hypertension in children. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12(6): 480-6.
39. Yoldemir B, Yoldemir ŞA. Adolesan kan basıncı yüksekliğine yaklaşım. *The Journal of Turkish Family Physician* 2015;6(3):96-108.
40. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH. Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. *Eur Heart J* 2011; 32(24): 3081-7.
41. National Heart, Lung, Blood Institute, Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: A Work Group Report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1996; 98: 649-57.
42. Dickinson BD, Havas S. Reducing the population burden of cardiovascular disease by reducing sodium intake: a report of the Council on Science and Public Health. *Arch Intern Med* 2007; 167(14): 1460-8.
43. Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr* 2004;145(4): 445-51.
44. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; 42(5): 878-84.
45. Ounaissa K, Ksira I, Romdhane MB, Boumeftah S, Sfar H, Griira W, Ben Brahim A, Abid A, Jamoussi H. Relationship between blood pressure profile, and anthropometric and nutritional profiles of a population of obese children and adolescents. *Ann Cardiol Angeiol* 2015; 64: 37-98.
46. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation* 2008; 117(25): 3171-80.
47. He FJ, Li J, MacGregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013; 346: 2-15.
48. Shi L, Krupp D, Remer T. Salt, fruit and vegetable consumption and blood pressure development: a longitudinal investigation in healthy children. *Br J Nutr* 2014; 111(4): 662-71.
49. Yang Q, Zhang Z, Kuklina EV, Fang J, Ayala C, Hong Y, Loustalot F, Dai S, Gunn JP, Tian N, Cogswell ME, Merritt R. Sodium intake and blood pressure among US children and adolescents. *Pediatrics* 2012; 130(4): 611-9.
50. Leyvraz M, Chatelan A, da Costa BR, Taffé P, Paradis G, Bovet P, Bochud M, Chioloro A. Sodium intake and blood pressure in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of experimental and observational studies. *Int J Epidemiol* 2018;47(6):1796-810.
51. World Health Organization, "Creating an enabling environment for population-based salt reduction strategies: report of a joint technical meeting held by WHO and the Food Standards Agency", WHO, United Kingdom, 2010: 44.
52. Brown IJ, Stamler J, Van Horn L, Robertson

- CE, Chana Q, Dyerb AR, Huang CC, Rodriguez BL, Zhao L, Daviglius ML, Ueshima H, Elliott P. Sugar-Sweetened Beverage, Sugar Intake Of Individuals And Their Blood Pressure: Intermap Study. *Hypertension* 2012; 57(4): 695-701.
53. Buendia JR, Bradlee ML, Daniels SR, Singer MR, Moore LL. Longitudinal effects of dietary sodium and potassium on blood pressure in adolescent girls. *JAMA Pediatr* 2015;169(6):560-8.
54. Appel LJ. Diet and Blood Pressure. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11nd edition. China: Lippincot Williams And Wilkins, Wolters Kluwer; 2014:875-86.
55. Eiam-Ong S, Eiam-Ong S, Punsin P, Sitprija V, Chaiyabutr N. Acute hypercalcemia-induced hypertension: the roles of calcium channel and alpha-1 adrenergic receptor. *J Med Assoc Thai* 2004; 87(4): 410-8.
56. Seppo L, Jauhiainen T, Poussa T, Korpela R. A fermented milk high in bioactive peptides has a blood pressure-lowering effect in hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(2): 326-30.
57. Gopinath B, Flood VM, Burlutsky G, Louie JC, Baur LA, Mitchell P. Dairy food consumption, blood pressure and retinal microcirculation in adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24(11): 1221-7.
58. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M, Hernandez-Ronquillo G, Gomez-Diaz R, Pizano-Zarate ML, Wachter NH, Mondragón-González R, Simental-Mendia LE. Low Serum Magnesium Levels and Its Association with High Blood Pressure in Children. *J Pediatr* 2016; 168: 93-8.
59. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hum Hypertens* 2003;17: 471-80.
60. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006; 47(2): 296-308.
61. Skilton MR, Raitakari OT, Celermajer DS. High intake of dietary long-chain omega-3 fatty acids is associated with lower blood pressure in children born with low birth weight: NHANES 2003-2008. *Hypertension* 2013; 61(5): 972-6.
62. Kokkinos P, Panagiotakos DB, Polychronopoulos E. Dietary influences on blood pressure: the effect of the Mediterranean diet on the prevalence of hypertension. *J Clin Hypertens* 2005; 7(3): 165-72.
63. Niinikoski H, Jula A, Viikari J, Rönnemaa T, Heino P, Lagström H, Jokinen E, Simell O. Blood pressure is lower in children and adolescents with a low-saturated-fat diet since infancy: the special turku coronary risk factor intervention project. *Hypertension* 2009;53(6):918-24.
64. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas M-I, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368(14): 1279-90.
65. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja zN, Lin PH. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; 344: 3-10.
66. Bremer AA, Auinger P, Byrd RS. Sugar-Sweetened Beverage Intake Trends in US Adolescents and Their Association with Insulin Resistance-Related Parameters. *J Nutr Metab* 2010;1-9.

# Nadir Bir Olgu; Akut Retansiyona Bağlı Spontan Mesane Perforasyonu

## A Rare Case; Spontaneous Bladder Rupture due to Acute Retention

Alkım Tolga VAROL, Orkun BATMAZ, Ahmet Ender CAYLAN, Murat UÇAR, Ahmet DANIŞMAN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi  
Correspondence Address

Alkım Tolga VAROL  
Akdeniz Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı,  
Antalya, Türkiye

atolgavarol@gmail.com

Geliş tarihi / Received : Haz 01, 2020  
Kabul tarihi / Accepted : Haz 22, 2020  
Elektronik yayın tarihi : Eyl 01, 2021  
Online published

Bu makalede yapılacak atf:  
Cite this article as:  
Varol A.T, Batmaz O, Caylan A.E,  
Uçar M, Danişman A.

Nadir Bir Olgu; Akut Retansiyona  
Bağlı Spontan  
Mesane Perforasyonu

Akd Tıp D / 2021; 7(3):474-478

Alkım Tolga VAROL  
ORCID ID: 0000-0002-4378-1666  
Orkun BATMAZ  
ORCID ID: 0000-0003-3924-2325  
Ahmet Ender CAYLAN  
ORCID ID: 0000-0003-1053-915X  
Murat UÇAR  
ORCID ID: 0000-0001-6977-7430  
Ahmet DANIŞMAN  
ORCID ID: 0000-0002-6367-9853

### ÖZ

Mesane perforasyonları, nadir görülen ve intraperitoneal olduğu takdirde, hayatı tehdit edici boyuta ulaşabilen ürolojik acil cerrahi gerektiren durumlardan biridir. Nonspesifik semptomatolojisi ve nadir görülmesi nedeniyle tanıyı doğru koymak ve tedavisini planlamak zaman alabilmektedir. Burada bir olgu üzerinden intraperitoneal mesane perforasyonunun tanı, tedavi ve takip süreçlerinin hatırlanması amaçlanmıştır.

### Anahtar sözcükler

Mesane perforasyonu, Mesane rüptürü, Üriner sistem hastalıkları, Ürolojik cerrahi

### ABSTRACT

Spontaneous bladder perforation is a rare life threatening condition requires urgent surgery in which case it is intraperitoneal. Due to its nonspecific symptomatology and it's rarity, establishing the true diagnosis and planning it's treatment might take time. In this paper, based on a case, it is aimed to recapture the diagnosis, treatment and follow-up processes of intraperitoneal bladder perforations.

### Key words

Bladder perforation, Bladder rupture, Urinary tract disorders, Urological surgery

### GİRİŞ

Rutin üroloji pratiğinde sık karşılaşılmayan bir ürolojik acil olan spontan mesane perforasyonunun insidansı 126.000'de 1 olup mortalitesi %47'ye kadar ulaşabilmektedir (1). Mesane perforasyonu çoğunlukla (%82) araç içi trafik kazası, yüksekten düşme gibi yüksek enerjili künt kemik pelvis travmasına bağlı oluşmaktadır (2). Eksternal travmalar dışında mesane perforasyonu kronik sistit, mesane karsinomu, tüberküloz, kronik mesane kateterizasyonu, akut üriner retansiyon, dev mesane taşı gibi patolojilere bağlı olarak da görülebilmektedir (2-5). Spontan mesane perforasyonu tüm perforasyonların %1'ini oluşturmaktadır (1). Tüm mesane perforasyonlarının 2/3'ü ekstraperitoneal iken, sadece 1/3'ü intraperitoneal olarak görülmektedir (3). Bu olgu sunumu ile spontan intraperitoneal mesane perforasyonu tanılı bir erkek hasta da tanı ve tedavi süreçlerini sunmayı planladık.

## OLGU SUNUMU

54 yaşında erkek hasta son 6-7 saattir idrar yapamama ve sonrasında ani başlayan şiddetli karın ağrısı nedeniyle ikinci basamak sağlık kuruluşu acil servisine başvurmuş. Hastanın yaklaşık üç yıldır hafif-orta derecede obstrüktif alt üriner sistem şikayetleri varmış; bu nedenle alfuzosin tedavisi almış ancak son altı aydır tedaviye devam etmemiş. Hastanın yakın zamanda geçirilmiş travma öyküsü yokmuş. Hasta non invaziv yüksek dereceli ürotelyal mesane karsinomu tanısı ile son iki yıldır semptomsuz ve nüksüz bir halde takip edilmekteymiş. Hastaya ilk başvurduğu sağlık kuruluşunun acil servisinde üretral foley sonda takılmış, idrar çıkışı gözlenmiş ve üroloji hekimiyile konsülte edilmeden taburcu edilmiş. Ancak karın ağrısı geçmeyen hasta tekrar aynı kurumun acil servisine başvurmuş ve orada yapılan opaklı abdominal tomografide üretral sonda balonunun mesane dışında olduğu ve mesane dışına opak ekstrevasyonu varlığı fark edilerek mesane perforasyonu ön tanısıyla üçüncü basamak sağlık kuruluşu olan hastanemiz acil servisine yönlendirilmiş.

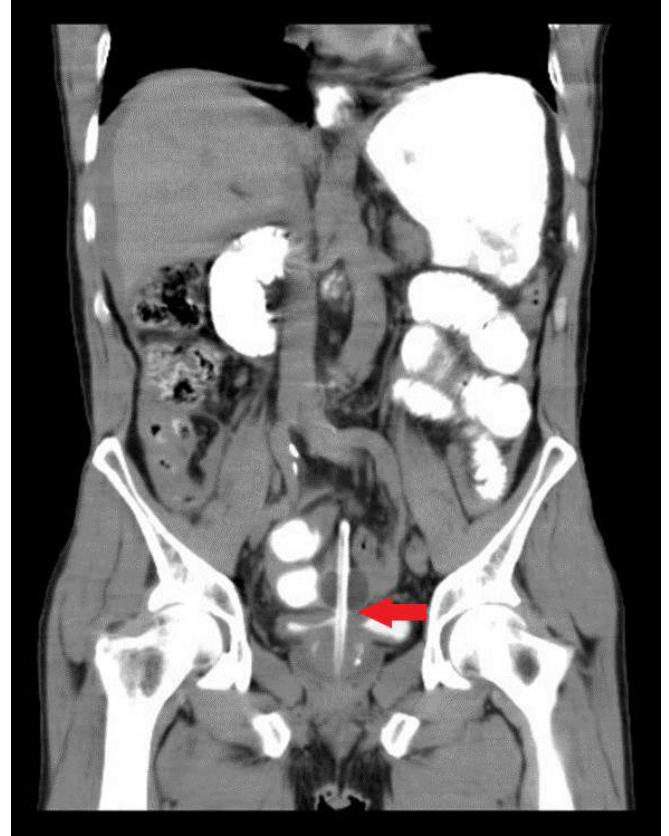
Acil serviste tarafımızca alınan anamnez ve yapılan muayenesinden; hastanın karın ağrısının devam ettiği, üç gündür gaz ve gayta çıkışı olmadığı, foley sonda ile kateterize olduğu ve idrar torbasında bir miktar açık renkli idrar olduğu tespit edildi. Ayrıca fizik muayenesinde batında yaygın hassasiyet, defans, rebound ve distansiyon da mevcuttu.

Hastanın biyokimyasal değerlendirilmesinde, bazal serum kreatinin değerlerinin normal sınırlarda olduğu öğrenilen hastanın acil servisteki serum kreatinin değeri 2,25 mg/dl (Normal değer aralığı: 0,7- 1,3 mg/dl), hemoglobin değeri 12 mg/dl (Normal değer aralığı: 12-16 mg/dl) ölçüldü. Acil serviste ölçülen vücut ısısı 37°C, kan beyaz küre sayısı 19780/dl (Normal değer aralığı: 3910-8770/dl) ve C- reaktif protein 0,78 mg/dl (Normal değer aralığı: 0-0,5 mg/dl) olarak saptandı.

İkinci basamak sağlık kuruluşunda yapılan oral opaklı tomografi tarafımızca tekrar değerlendirildi. Mesane lümeni ve bağırsak ansları arasında kontrast madde görüldü ve foley sonda sakroiliak eklem seviyesine kadar peritoneal kavite içinde izlendi (Şekil 1, 2).

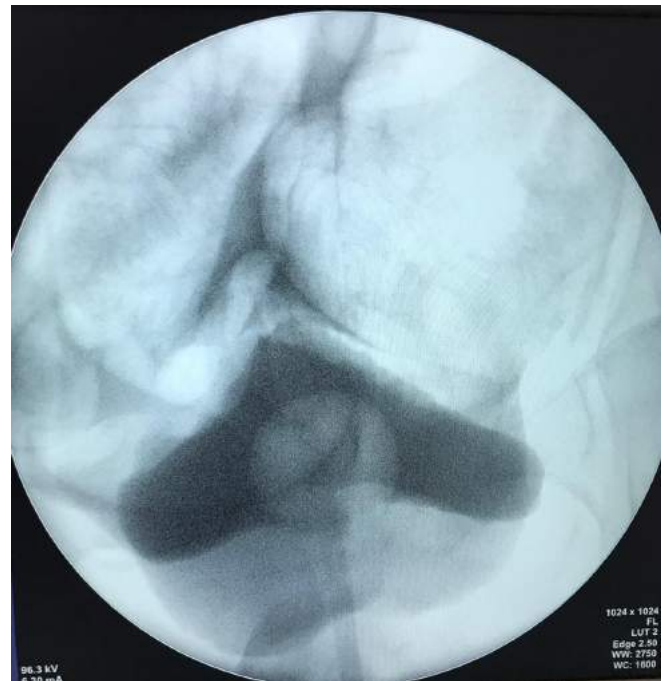


**Şekil 1:** Oral opaklı bilgisayarlı tomografide transvers kesitte sonda balonu ve intraperitoneal alana opak ekstrevasyonu (ok)



**Şekil 2:** Abdominal tomografide koronal kesitte sonda balonu mesane dışında, iliak çapraz seviyesinde görülüyor (ok)

Hastaya tarafımızca uygulanan retrograd sistografide mesanenin kubbesinden intraperitoneal alana opak ekstrevasyonu izlendi (Şekil 3).



**Şekil 3:** Sistografide opak ekstrevasyonu gözleniyor

Olgunun özgeçmişinde mesane tümörü öyküsü olduğu için ilk olarak fleksibl sistoskopi yapıldı. Mesane içerisinde tümör odağı izlenmedi ve mesane kubbesinde 2-2,5 cm çapında perforasyon alanı görüldü (Şekil 4).



**Şekil 4:** Mesane kubbesinde yaklaşık 2 cm'lik perforasyon alanı (perioperatif görüntü)

İntraperitoneal mesane perforasyonu tanısı düşünülerek hastaya laparotomi yapılması kararı alındı. Açık onarım amaçlı göbek altı 10 cm'lik insizyon yapıldı, barsak ansları arasındaki bol miktarda sıvı aspire edildi. İntraoperatif bakıda mesane kubbe yerleşimli perforasyon alanı görüldü. Yara kenarları belirlendikten ve sağlıklı doku ortaya çıkarıldıktan sonra mesane iki kat su sızdırmaz olacak şekilde 2-0 poliglaktin sutur ile repare edildi. Bakıda intraperitoneal alanda başka patoloji saptanmadı. Batın içi distile su ile yıkandı, kanama kontrolü sonrası loja bir adet kauçuk dren, üretral 20 French foley sonda konarak operasyon sonlandırıldı.

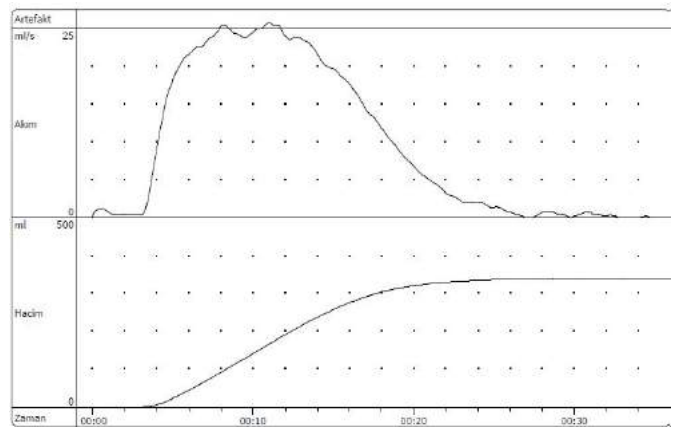
Hastanın servis takibinde idrar çıkışı günlük yaklaşık 2000 cc idi ve aldığı sıvı ile uyumlu idi. 38°C'yi geçen ateşi olması üzerine idrar, kan ve balgam kültürü alındı ve enfeksiyon hastalıkları ile konsülte edilerek peritonit/ ürosepsis öntanısıyla intravenöz meropenem tedavisi başlandı. Postoperatif 1. günde rektal gaz çıkışı oldu. Serum kreatinin değeri postoperatif birinci günde 1,28 mg/dl, postoperatif ikinci günde 0,69 mg/dl'e geriledi. Alınan tüm kültürler steril olarak sonuçlandı. Postoperatif 7. günde yapılan retrograd

sistografide mesane konturları düzenliydi, sağ böbreğe grade 4 reflü olduğu görüldü ve opak ekstretravazasyonu izlenmediği için hastanın sondası çekildi (Şekil 5).



**Şekil 5:** Postoperatif 7. günde yapılan sistografide mesanede ekstretravazasyon yok ancak sağ veziköüretal reflü görülüyor

Hastaya sonda çekildikten sonra yapılan üroflowmetride işeme eğrisinin çan eğrisi şeklinde olduğu ve mesanede rezidüel idrar kalmadığı görüldü (Şekil 6).



**Şekil 6:** Hastanın sondası çekildikten sonra yapılan üroflowmetri

Hastanın uluslararası prostat semptom skorunun (IPSS) 19 olması üzerine alfuzosin tedavisine tekrar başlandı. Hastanın üretral sondası çekildikten sonraki 7. günde yapılan kontrol tüm batın ultrasonografisinde batın içinde serbest sıvı saptanmadı, üst üriner sistem normaldi, prostat yaşı ile uyumlu büyüklükte ve mesanesi trabeküle olarak raporlandı. Hastadan bu olgu sunumu için bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

## TARTIŞMA

Literatüre bakıldığında nadir görülen bir klinik tablo olan mesane perforasyonu en sık travmaya bağlı gelişmektedir (6). Künt abdominal travmaların yaklaşık %1,6'sında mesane yaralanması görülür (7). Mesane perforasyonu travma dışında ise mesane tümörlerinin veya mesane taşlarının endoskopik tedavisi, jinekolojik müdahaleler ve genel cerrahi müdahaleleri esnasında mesane duvarının hasar görmesi ile meydana gelmektedir. Daha az sıklıkta ise mesane malignitesi, mesane divertikülü, sistit, pelvik radyoterapi, diabetes mellitus, nöropatik mesane gibi nedenler sorumlu tutulmaktadır (8, 9). Altta yatan künt veya penetran bir travma olmadığında tanımlanan spontan mesane rüptürü oldukça nadir görülen bir ürolojik acil durumdur.

Mesane perforasyonlarının çoğunun anatomik lokalizasyonu mesane kubbesinden olmaktadır (6). Bu vakada var olan tedaviye dirençli ateş, batında yaygın hassasiyet, defans gibi bulgular şimik veya bakteriyel peritonitin bir sonucu olarak değerlendirilebilir. Mesane perforasyonu erken safhada bulgu vermeyebilir. En sık görülen bulgular olarak karında distansiyon, epigastriumda ağrı ve ateş sayılabilmektedir (9). Hastaların bir kısmı makroskopik hematüri ile de prezente olmaktadır ancak hastaların %1 kadarında sadece mikroskopik hematüri görülebilmektedir (3). İntraperitoneal rüptürlerde peritondan idrar absorpsiyonu olması ile ilerleyen dönemde BUN (kan üre nitrojeni) ve serum kreatinin değerlerinde artış görülebilmektedir (6, 12). Bu hastayı acil servise getiren nedenin idrar yapamama ve yaygın karın ağrısı olduğu görülmektedir. Perforasyonun ilk aşamasında, rüptürün klinik belirtileri minimal ve non-spesifik olabilir. Böyle bir prezentasyon tanıda gecikmeye neden olabilir ve diğer abdominal patolojilerle karıştırılabilir (13). Bu nedenle spontan mesane perforasyonunda şüphe klinik tanı için elzemdir. Mesane rüptüründen şüphelenildiği takdirde BT sistografi veya pelvik travma öyküsü olmayan stabil hastada retrograd sistografi tanı için en iyi yol göstericidir (8). Nadir bir durum olan bu patoloji eğer tedavisiz kalırsa mortalite %34'lere çıkabilmektedir (14).

Literatürde sadece üretral kateterizasyon sonrası mesane rüptürü bildiren olguların yanı sıra mesane taşına sekonder mesane perforasyonu bildiren olgu sunumları da mevcuttur (5, 10). Bu hastada her ne kadar alt üriner sistem obstrüksiyonu hikayesi olsa da yakın zamanda medikal tedaviye ihtiyaç duymaması yanında cerrahi tedavi sonrası üretral sonda çekildikten sonra yapılan üroflowmetride işeme eğrisinde obstrüksiyon görülmemesi ve mesanede rezidüel idrar kalmaması kronik üriner retansiyona bağlı perforasyon ihtimalinden bizi uzaklaştırmıştır.

Her ne kadar literatürde mesane karsinomunun rüptüre predispozan faktör olduğu vaka sunumlarıyla gösterilmiş olsa da (11) sunulan hastanın son iki yıldır tümör nüksü olmaması, sistoskopisinde mesane tümörü görülmemesi ve mesane karsinomu nedeni aktif tedavi görmemesi bu olasılığı azaltmaktadır. Sunulan hastada da perforasyonun en sık

sebebi olan travma öyküsünün olmaması ve tüm bu olasılıklar değerlendirildiğinde mesane rüptürüne tek başına nadiren yol açabilecek birkaç farklı durum burada eş zamanlı birlikte bulunarak mesane perforasyonuna sebep olduğu yorumunu yapmanın yanlış olmayacağını düşünüyoruz.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzuna göre çoğu ekstraperitoneal rüptürlerde konservatif yaklaşım, intraperitoneal rüptürde ise idrar ekstravazasyonunun yol açtığı peritonit ve olası sepsis riski nedeniyle cerrahi tedavi önerilmektedir (15). Bu vakada tomografide intraperitoneal mesane rüptüründen şüphelenmemize rağmen cerrahi gereksizdir konservatif yaklaşımla sürecin yönetilebilirliğini anlayabilmek için sistografi yapıldı. Sistografide de geniş perforasyon ve belirgin ekstravazasyon saptanması nedeniyle hastaya zaman kaybetmeden cerrahi tedavi planlandı ve uygulandı.

## SONUÇ

Spontan mesane perforasyonu nadir görülen, değerlendirilmesi zor ve tanıda yaşanan gecikmelerin sonuçları itibarıyla hayatı tehdit edebilecek boyuta ulaşabilen ürolojik bir acildir. Spesifik tanı metodu olmamakla birlikte şüphe halinde BT sistografi veya retrograd sistografi tekniği seçilmeli ve intraperitoneal mesane rüptüründe cerrahi tedavi ön planda değerlendirilmelidir.

## Çıkar Çatışması ve Finansal Destek Bildirimi:

Yazarlar bu olgu sunumu ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir. Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

**Hasta onamı:** Hastadan bu olgu sunumu için bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

**Yazar Katkıları:** Çalışmanın konsepti ve dizaynı: OB, AEC, MU; verilerin toplanması, yorumlanması: ATV, OB; literatür araştırması: ATV, OB, AEC; Makalenin yazımı: ATV, OB, AEC; Kritik gözden geçirme: AEC, MU, AD



**KAYNAKLAR**

1. Hansen HJ, Eldrup J. Spontaneous rupture of the urinary bladder--a late complication toradiotherapy. Case report. *Scand J Urol Nephrol* 1989; 23(4): 309-310.
2. Morey AF. Iatrogenic bladder perforations: longterm followup of 65 patients. *J Urol* 2005; 174(4):1299.
3. Phillips B, Holzmer S, Turco L, Mirzaie M, Mause E, Mause A, Person A, Leslie SW, Cornell DL, Wagner M, Bertellotti R, Asensio JA. Trauma to the bladder and ureter: a review of diagnosis, management, and prognosis. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2017; 43(6):763-773.
4. Murata R, Kamiizumi Y, Tani Y, Ishizuka C, Kashiwakura S, Tsuji T, Kasai H, Haneda T, Yoshida T, Katano H, Ito K. Spontaneous rupture of the urinary bladder due to bacterial cystitis. *J Surg Case Rep* 2018; 2018(9):rjy253.
5. Salar R, Özbay E, Karlıdağ İ, Durmuş E, Öncel HF, Özyuvalı E, Yenigürbüz S, Yalçın M. Dev Mesane Taşına Bağlı Spontan Mesane Perforasyonu: Olgu Sunumu. *Van Tıp Derg* 2017; 24(3): 188-190
6. Simon LV, Sajjad H, Lopez RA, Burns B. Bladder Rupture. In *StatPearls Treasure Island (FL)*; 2020
7. Morey AF, Brandes S, Dugi DD 3rd, Armstrong JH, Breyer BN, Broghammer JA, Erickson BA, Holzbeierlein J, Hudak SJ, Pruitt JH, Reston JT, Santucci RA, Smith TG 3rd, Wessells H; American Urological Association. Urotrauma: AUA guideline. *J Urol* 2014; 192(2):327- 335.
8. Crawford R, Oliver TRW, Abboudi H, Shah S. Spontaneous rupture of the bladder during vomiting. *BMJ Case Rep* 2017; bcr2016217914.
9. Peters PC. Intraoperative rupture of the bladder. *Urol Clin North Am* 1989; 16(2):279- 282.
10. Poola S, Mohan A. A Foley Fallacy: A Case of Bladder Rupture after "Routine" Foley Catheter Placement. *Case Rep Urol* 2018; 2018:7978126.
11. Lee JH, You HW, Lee CH. Spontaneous Intraoperative Bladder Perforation Associated with Urothelial Carcinoma with Divergent Histologic Differentiation, Diagnosed by CT Cystography. *Korean J Urol* 2010; 51(4):287-290.
12. Mahat Y, Leong JY, Chung PH. A contemporary review of adult bladder trauma. *J Inj Violence Res* 2019; 11(2):101-106.
13. Muneer M, Abdelrahman H, El-Menyar A, Zarour A, Awad A, Al-Thani H. Spontaneous Atraumatic Urinary Bladder Rupture Secondary to Alcohol Intoxication: A Case Report and Review of Literature. *Am J Case Rep* 2015; 16:778- 781.
14. Kong JP, Bultitude MF, Royce P, Gruen RL, Cato A, Corcoran NM. Lower urinary tract injuries following blunt trauma: a review of contemporary management. *Rev Urol* 2011; 13(3):119-130.
15. Kitrey N D, Djakovic N, Hallscheidt P, Kuehhas F E, Lumen N, Serafetinidis E, Sharma D M, Abu-Ghanem Y, Sujenthiran A, Waterloos M. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Amsterdam, the Netherlands, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.

# Guillain Barré Syndrome in a Multiple Myeloma Patient After the Autologous Transplantation: A Case Report

## Otolog Transplantasyon Sonrası Multipl Miyelom Hastasında Guillain Barré Sendromu: Olgu Sunumu

Ahmet SEYHANLI<sup>1</sup>, İsmail SELIMOĞLU<sup>2</sup>, İnci ALACACIOĞLU<sup>2</sup>, Fatih DEMIRKAN<sup>3</sup>, Güner Hayri OZSAN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sivas Numune Hospital Hematology, SIVAS, Turkey

<sup>2</sup> Dokuz Eylül University Internal Medicine, İZMİR, Turkey

<sup>3</sup> Dokuz Eylül University Hematology, İZMİR, Turkey

### Yazışma Adresi

Correspondence Address

Ahmet SEYHANLI

Sivas Numune Hospital  
Hematology, SIVAS, Turkey

ahmet8563@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : Tem 18, 2020

Kabul tarihi / Accepted : Ağu 21, 2020

Elektronik yayın tarihi : Eyl 01, 2021

Online published

Bu makalede yapılacak atf:

Cite this article as:

Seyhanli A, Selimoğlu I,  
Alacacioglu I, Demirkan F, Ozsan G.H.

Guillain Barré Syndrome in a Multiple  
Myeloma Patient After the Autologous  
Transplantation: A Case Report

Akd Med J / 2021; 7(3):479-482

Ahmet SEYHANLI

ORCID ID: 0000-0001-6082-2995

İsmail SELIMOĞLU

ORCID ID: 0000-0003-2803-3456

İnci ALACACIOĞLU

ORCID ID: 0000-0002-8187-7159

Fatih DEMIRKAN

ORCID ID: 0000-0002-1172-8668

Güner Hayri OZSAN

ORCID ID: 0000-0002-0930-6300

### ABSTRACT

Guillain-Barre syndrome (GBS) is an immune-mediated peripheral neuropathy involving multiple nerve roots and peripheral nerves. The pathogenesis remains incompletely understood, and etiology is unclear. Infections, malignancies, vaccination, and bone marrow transplantation have been accused. Plasmapheresis and intravenous immunoglobulin can be used for treatment. Multiple myeloma is a malignant disease characterized by an abnormal proliferation of clonal plasma cells. Chemotherapy and autologous transplantation are major therapies for multiple myeloma. Herein a case of multiple myeloma developing Guillain-Barre syndrome after autologous transplantation improved by plasmapheresis is presented.

### Key Words:

Guillain Barre syndrome, Multiple myeloma, Peripheral autologous stem cell transplant

### ÖZ

Guillain-Barre sendromu (GBS), çoklu sinir köklerini ve periferik sinirleri içeren bağışıklık aracılı bir periferik nöropatidir. Patogenez tam olarak anlaşılamamıştır ve etiyolojisi belirsizdir. Enfeksiyonlar, maligniteler, aşılama ve kemik iliği nakli suçlanmıştır. Plazmaferez ve intravenöz immünoglobulin tedavi için kullanılabilir. Multipl miyelom, klonal plazma hücrelerinin anormal proliferasyonu ile karakterize malign bir hastalıktır. Kemoterapi ve otolog transplantasyon, multipl miyelom için birincil tedavilerdir. Burada plazmaferez ile düzelen otolog transplantasyon sonrası Guillain-Barre sendromu gelişen multipl miyelom olgusu sunulmuştur.

### Anahtar Sözcükler:

Guillan Barre sendromu, Multiple myeloma, Periferik otolog kök hücre nakli

### INTRODUCTION

Multiple myeloma (MM) is a hematological malignant disease characterized by an abnormal proliferation of clonal plasma cells. The most common symptoms are bone pain, anemia, hypercalcemia, and renal failure (1,2). The mean life expectancy of myeloma is 3-5 years. But this period may be prolonged by autologous stem cell transplantation (ASCT) and novel agents. ASCT remains the standard of care for newly diagnosed multiple myeloma in young and selected fit elderly patients (3). There are variable complications described after ASCT, such as infections, mucositis, cytopenias, etc. (4). Neurological problems and infections are often an important cause of morbidity and mortality (5). Guillain-Barre syndrome (GBS) is the most common

DOI: 10.53394/akd.981986

cause of acute generalized paralysis (6). It is a demyelinating polyradiculopathy characterized by albuminocytological dissociation in CSF fluid, usually presenting with acute onset of areflexia and muscle weakness rising from the lower extremities to upwards but, the pathogenesis remains incompletely understood and its etiology is unclear (7,8). Infections, malignancies, vaccination, and bone marrow transplantation have been accused of the etiology (6,9,10). The incidence of Guillain-Barré syndrome is thought to be 0.25 to 0.65 per 1000 and 0.6 to 2.2 per 1000 C jejuni infection and primary cytomegalovirus infection, respectively (11). Other infective agents with a strong association of GBS are Epstein-Barr virus, varicella-zoster virus, and Mycoplasma pneumonia (12-14). Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy or plasmapheresis is effective for the treatment. Herein, we report a case of GBS associated with ASCT.

## CASE REPORT

A 62-year-old woman was diagnosed with IgG kappa, International Staging System Stage I Multiple myeloma. She was initially treated with four cycles of Bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone. Ten months after the diagnosis, she received ASCT following high dose melphalan 200 mg/m<sup>2</sup>. She was discharged at +23th day of transplantation with well being. At +36th

days of ASCT, she complains about waist and back pain that persisted day and night, not decreased with movement, not responded to paracetamol, but partially relieved with codeine. In one week of described these symptoms, the pain severity increased and has stopped responding to codeine. She developed gradual onset of ascending weakness and numbness starting from his feet and progressed to the thigh and upper limbs over a week. Also, hoarseness was added 5 days before hospitalization. However, before these complaints, there was no complaint of upper respiratory tract infection findings, cough, sputum, fever, and diarrhea. At the time of transferring to our department, she could not stand and was having trouble wearing her clothes. Physical examination revealed decreased sensation to a light touch on extremities (especially lower extremities) and decreased muscle strength as grade 1/5, 3/5, and 4/5 of distal and proximal muscles of lower extremities and both proximal and distal muscles of upper extremities, respectively. The ankle jerk reflexes and knee jerk reflexes have disappeared bilaterally with no Babinski sign. Cranial nerve examination revealed left facial paralysis with no additional pathological findings. No bulbar symptoms, fasciculations, cramps, autonomic symptoms, muscle atrophy or respiratory problems were noted, and no headaches or preceding history of infection or illness were present. The patient's vital signs were stable. Although new symptoms were present, it was notable that the patient experienced a partial remission, with a decrease in the serum M protein, K/L ratio was 2.0 (before the ASCT ratio was 2.7). The sedimentation rate was unremarkable. Routine blood examinations like coagulation tests, hepatic tests, ionogramme, TSH were also unremarkable except anemia (10.8 g/dl). No signs of the inflammatory process were detected. Serum folate, vitamin B12, and

calcium levels were within normal limits. HbA1C was 4.9, and there were not any signs of diabetes mellitus. Blood and urine culture were negative. Microbiological and viral investigations were of no use, only demonstrating former contacts with cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, rubella virus, and toxoplasma. Other viruses and bacterial serologic tests were negative (Herpes virus type I and II, varicella, HIV, hepatitis (A, B, C) virus, syphilis).

Multiple PCR tests were performed for respiratory viruses (influenza, parainfluenza, RSV, metapneumovirus, coronavirus, rhino/enterovirus, adenovirus, bocavirus, M.pneumoniae) and were negative. Also, there were not any growth in stool culture. Brain scans using computed tomography and gadolinium-assisted magnetic resonance imaging showed chronic ischemic and atrophic changes in the left frontal lobe and lacunar infarction area, but this was insufficient to explain the patient's symptoms. Vertebral MRI revealed discal pathologies in the cervical and lumbar region that did not cause neural compression. In the thorax and abdomen CT, there was only a cyst in the liver. Cerebrospinal fluid (CSF) showed albumino-cytologic dissociation, with increased protein level (298mg/dl n:15-40mg/dl), low glucose (55mg/dl) and low cellularity. Cytopathology was normal (especially no lymphoma cells), as well as bacterial cultures. ARB was negative for M.tuberculosis. The patient's EMG result was found to be compatible with demyelinating polyneuropathy in which the sural nerve was preserved. GBS was diagnosed, and then plasma exchange was performed immediately.

After a total of 8 sessions of plasma exchange, the patient became able to ambulate on her own. Neither respiratory nor neurological complications developed during the following period.

## DISCUSSION

Some neurological complications can develop after bone marrow and other organ transplantation. In the literature, these neurological complications were reported in the 50%-70% of patients mostly including the central nervous system and less frequently the peripheral nervous system (15-17). GBS, that one of these complications, is a complex autoimmune disease with many unanswered questions at both the clinical and laboratory levels. The pathogenesis of GBS may be explained by an abnormal immune response to an antecedent event, most commonly an infection. While approximately two-thirds of patients report a respiratory or gastrointestinal infection in the weeks before the onset of symptoms (18). in the present patient, no clinical symptoms or signs were present to suggest an antecedent infection, and the laboratory tests, including a full blood count, serologies, urinalysis, and cultures, were normal. Furthermore, several other common causes for autonomic neuropathy, in particular metabolic (diabetes and hypovitaminosis), inflammatory (autoantibodies) or toxic (alcohol), were ruled out by investigation. In the literature, multiple myeloma patient developing GBS after the first dosage of bortezomib therapy was reported. Authors thought bortezomib in the etiology after exclud-

ing all possible causes. This was a diagnosis of exclusion (9). In our patient, there was also bortezomib usage but it was 4 months since the last dose. She had a history of 7 days oseltamivir use only 10 days before BMT otherwise she did not have any complaints at all, except for a nonspecific symptom such as fatigue. Treatment was given prophylactically because it was a period after PBSCT.

Besides, recurrence of polyneuropathy may occur, in patients undergoing PBSCT for multiple myeloma, due to the infiltration of nerves by plasma cells (19). Direct plasma cell infiltration of the nerves was unlikely in the present patient, as there were no signs or symptoms of nerve infiltration and active disease. The patient's response to PBSCT was determined as a partial response by immunofixation electrophoresis. Excluding the other causes of GBS, the patient was diagnosed with GBS secondary to PBSCT. Using neurophysiologic testing Openshaw et al. reported 10 cases (0.7%) of demyelinating polyneuropathy among 1370 transplants performed from 2/83 to 3/93, but GBS is rarely associated with BMT (20). Among 793 allogeneic and 650 autologous BMT performed from 1/1982 to 4/1996, Wen et al. reported that only 4 patients (0.3%) developed GBS after allogeneic transplants and none after autologous transplants (21). It has been also speculated that high dose chemotherapy in PBSCT may directly induce neural sheath damage-causing exposure of the neural antigens to immune reactive cells activated by antecedent infection (15). In our case, we report GBS detected after autologous BMT in a patient with multiple myeloma excluding all any

other probable causes of GBS and as we know the previous series there was no case reported before. In the literature, there are a reported total of 11 patients who developed GBS after autologous BMT. Those cases associated with BMT tended to be younger with the median age of 36 ( range 7–62) and the median onset time of all cases is 18 weeks (range 2 days–3 years). They were transplanted due to acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma, chronic myeloid leukemia, breast cancer, and multiple myeloma (1 patient). As far as we know, our case was the second to develop GBS among patients undergoing autologous bone marrow transplantation due to multiple myeloma, and no other agent in etiology was detected. She also improved with plasmapheresis therapy.

### CONCLUSION

GBS is an infrequent complication associated with transplantation. It is a heterogeneous condition mediated by various pathogenetic mechanisms. Regardless of the mechanism, plasmapheresis and IVIg are the primary therapy for GBS and therapy should begin immediately.

Finansman ve Mali destek: Yoktur  
Çıkar Çatışması : Yoktur

## REFERENCE

1. Kyle R, Rajkumar SV: Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23(1):3-9.
2. Morgan G, Davies F: Evolving treatment strategies for myeloma. *British journal of cancer* 2005; 92(2):217-221.
3. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Malard F, Harousseau J-L, Mohty M: Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood cancer journal* 2019; 9(4):1-10.
4. Graff TM, Singavi AK, Schmidt W, Eastwood D, Drobyski WR, Horowitz M, Palmer J, Pasquini M, Rizzo DJ, Saber W: Safety of outpatient autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma and lymphoma. *Bone marrow transplantation* 2015; 50(7):947-953.
5. Ruzhansky KM, Brannagan III TH: Neuromuscular complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Muscle & nerve* 2015; 52(4):480-487.
6. Castro LH, Ropper AH: Human immune globulin infusion in Guillain-Barré syndrome: Worsening during and after treatment. *Neurology* 1993; 43(5):1034.
7. Durrheim DN: Guillain-Barré Syndrome. *Hospital (Burkina Faso)* 2004; 160:559-562.
8. Fujisaki G, Kami M, Murashige N, Kishi Y, Hori A, Chizuka A, Ugawa Y, Kobayashi K, Tanosaki R: Guillain-Barré syndrome associated with rapid immune reconstitution following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation* 2006; 37(6):617-619.
9. Khouri J, Majhail NS: Advances in delivery of ambulatory autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Current opinion in supportive and palliative care* 2017; 11(4):361-365.
10. Xu Y-L, Zhao W-H, Tang Z-Y, Li Z-Q, Long Y, Cheng P, Luo J: Guillain-Barre syndrome in a patient with multiple myeloma after bortezomib therapy: A case report. *World Journal of Clinical Cases* 2019; 7(18):2905.
11. Hadden R, Karch H, Hartung H-P, Zielasek J, Weisbrich B, Schubert J, Weishaupt A, Cornblath D, Swan A, Hughes R: Preceding infections, immune actors, and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2001; 56(6):758-765.
12. Jacobs B, Rothbarth P, Van der Meché F, Herbrink P, Schmitz P, De Klerk M, Van Doorn P: The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neurology* 1998; 51(4):1110-1115.
13. Orlikowski D, Porcher R, Sivadon-Tardy V, Quinampoix J-C, Raphaël J-C, Durand M-C, Sharshar T, Roussi J, Caudie C, Annane D: Guillain-Barré syndrome following primary cytomegalovirus infection: a prospective cohort study. *Clinical infectious diseases* 2011; 52(7):837-844.
14. Kang J-H, Sheu J-J, Lin H-C: Increased risk of Guillain-Barré Syndrome following recent herpes zoster: a population-based study across Taiwan. *Clinical infectious diseases* 2010; 51(5):525-530.
15. Zhang L, Arrington S, Keung Y-K: Guillain-Barré syndrome after transplantation. *Leukemia & lymphoma* 2008; 49(2):291-297.
16. Patchell RA: Neurological complications of organ transplantation. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 1994; 36(5):688-703.
17. Patchell RA, White CL, Clark AW, Beschoner WE, Santos GW: Neurologic complications of bone marrow transplantation. *Neurology* 1985; 35(3):300.
18. Poropatich KO, Walker CLF, Black RE: Quantifying the association between *Campylobacter* infection and Guillain-Barré syndrome: a systematic review. *Journal of health, population, and nutrition* 2010; 28(6):545.
19. Richardson PG, Laubach JP, Schlossman RL, Mitsides C, Anderson K: Complications of multiple myeloma therapy, part 1: risk reduction and management of peripheral neuropathy and asthenia. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2010; 8(Suppl\_1):S-4-S-12.
20. Openshaw H, Slatkin N: Openshaw H, Slatkin N. CLINICAL SPECTRUM CT DEMYELINATING POLYNEUROPATHY AFTER BONE-MARROW TRANSPLANTATION (BMT). Paper presented at: *Neurology* 1994.
21. Wen P, Alyea E, Simon D, Herbst R, Soiffer R, Antin J: Guillain-Barre syndrome following allogeneic bone marrow transplantation. *Neurology* 1997; 49(6):1711-1714.

# Valproik Asit Kullanımına Bağlı Trombositopeni ve Fulminan Karaciğer Yetersizliği: Olgu Sunumu

## Thrombocytopenia And Fulminant Hepatic Failure Due To Valproic Acid Use: A Case Report

Fatih YILMAZ<sup>1</sup>, Feyza BORA<sup>2</sup>, Esin AVŞAR<sup>3</sup>

1 Antalya Atatürk Devlet Hastanesi, Nefroloji Bölümü, Antalya, Türkiye

2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

3 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi  
Correspondence Address

Fatih YILMAZ

Antalya Atatürk Devlet Hastanesi,  
Nefroloji Bölümü,  
Antalya, Türkiye  
fthylmz79@gmail.com

Geliş tarihi / Received : Eki 10, 2019  
Kabul tarihi / Accepted : Eyl 16, 2020  
Elektronik yayın tarihi : Eyl 01, 2021  
Online published

Bu makalede yapılacak atf:

Cite this article as:

Yılmaz F, Bora F, Avşar E.

Valproik Asit Kullanımına Bağlı  
Trombositopeni ve  
Fulminan Karaciğer Yetersizliği:  
Olgu Sunumu

Akd Med J / 2021; 7(3):483-486

Fatih YILMAZ

ORCID ID: 0000-0003-4599-3299

Feyza BORA

ORCID ID: 0000-0003-2379-2090

Esin AVŞAR

ORCID ID: 0000-0002-7584-2232

### ÖZ

İlaç kullanımına bağlı hepatotoksiteler, asemptomatik karaciğer enzim yüksekliğinden, yoğun bakım şartlarında multidisipliner takibi gereken ve tek tedavisinin karaciğer transplantasyonu olduğu fulminan karaciğer yetersizliği arasında geniş bir yelpazede izlenirler. İlaç kullanımına bağlı karaciğer yetmezliği karaciğer transplantasyonunun sık gözlenen endikasyonudur. İlaç kullanımına bağlı fulminan karaciğer yetersizliğinde karaciğer transplantasyonu yapılamaması mortal iken, transplantasyonun gecikmesi de morbiditeye neden olmaktadır. Bu vaka sunumunda yirmi yaşında erkek hastada, valproik asit kullanımına bağlı trombositopeni ve fulminan karaciğer yetersizliği gelişmiş ve karaciğer transplantasyonu ile şifa sağlanmıştır. Fulminan karaciğer yetersizliği gelişen olgularda karaciğer transplantasyonu hayat kurtarıcıdır.

### Anahtar kelimeler:

Valproik asit, Fulminan karaciğer yetersizliği, Transplantasyon

### ABSTRACT

Drug-induced hepatotoxicity is observed in a wide range from asymptomatic liver enzyme elevation to fulminant hepatic insufficiency, which requires multidisciplinary follow-up under intensive care and the only treatment is liver transplantation. Drug-induced liver failure is a common indication for liver transplantation. In fulminant hepatic failure due to drug use, failure to transplant liver is mortal, while delayed transplantation causes morbidity. In this case report, thrombocytopenia and fulminant hepatic failure due to valproic acid use developed in a 20-year-old male patient and healed with liver transplantation. Liver transplantation is life-saving in patients with fulminant hepatic failure.

### Key words:

Valproic acid, Fulminant hepatic failure, Transplantation

### GİRİŞ

Valproik asit (VPA) epilepsi, migren profilaksisi ve bipolar affektif bozukluk tedavisinde kullanılır ve hücre membranındaki sodyum kanallarını bloke ederek etki gösterir (1-3). Yarı ömrü mutad dozda 7-10 saat, yüksek dozlarda bu süre 30 saate kadar uzayabilir. Gastrointestinal sistemden kısa sürede emilim gerçekleşir ve 1-4 saatte plazma pik düzeyine ulaşır (3). Karaciğerde glukoronidasyon-oksidasyon ile metabolize olur ve %90-95'i plazma proteinlerine bağlanır(3). VPA'nın yüksek dozlarda plazma proteinine bağlanması azalır. VPA kullanımı

na bağlı hepatotoksisite kendini karaciğer enzim yüksekliği, geri dönüşümlü hiperamonyemi, hepatik disfonksiyon ve fulminan karaciğer yetersizliği ile gösterir (4).

İlaç kullanımına bağlı gelişen hepatotoksisiteler, asemptomatik karaciğer enzim yüksekliğinden, yoğun bakım şartlarında multidisipliner takibi gereken ve tek tedavisinin karaciğer transplantasyonu olduğu fulminan hepatik yetersizliği arasında geniş bir klinik yelpazede izlenir. İlaç kullanımına bağlı karaciğer hasarı karaciğer transplantasyonunun sık gözlenen endikasyonudur (5,6).

Bu olgu sunumunda epilepsi nedeniyle bir ay süre ile VPA kullanan ve fulminan karaciğer yetersizliği gelişen, canlı donörden karaciğer transplantasyonu yapılan genç erkek hasta sunuldu.

## OLGU

Yirmi yaşında erkek hasta bir haftadır süren bulantı ve kusma nedeniyle acil serviste değerlendirildi. Özgeçmişinde altı aydır epilepsisi vardı ve bir aydır düzenli olarak VPA 100 mg/gün kullanıyordu. Fizik muayenesinde genel durumu kötü, ajite, huzursuz idi. Arteriyel kan basıncı: 115/70 mm-Hg, nabız: 74/dakika idi. Tüm vücutta ve skleralarda ikter ve idrar renginde koyulaşma mevcuttu. Ateş, ense sertliği, meningeal irritasyon bulgusu, flapping tremoru yoktu. Bir ay öncesinde çekilen kranial manyetik rezonans incelemesi normal olarak değerlendirilmiş ve elektroensefalografik incelemede temporal bölgede aktivite artışı saptanarak epilepsi tanısı konularak VPA 100 mg/gün başlanmıştı. Hasta son bir haftadır bulantı, kusma ve şuur bulanıklığı nedeniyle VPA kullanmıyordu. Acil servise müracaatının altıncı saatinde hastanın şuuru tamamen kapandı. Tekrarlanan kranial görüntülemeleri (MR, Bilgisayar tomografi) normaldi. Anamnezinde etil alkol ve parasetamol kullanımı yoktu. Hastanın acil servise ilk kabulünde ve altıncı saatte yapılan laboratuvar tetkikleri Tablo1 de gösterildi.

**Tablo 1.** Hastanın acil servise ilk müracaatında ve takibindeki laboratuvar değerleri

Parametreler	0. saat	6. saat	Referans aralık
Glukoz (mg/dL)	75	97	80-110
Üre (mg/dL)	30	26	21-43
Kreatinin (mg/dL)	0.9	0.8	0.6-1.1
Sodyum (mmol/L)	137	137	136-145
Potasyum (mmol/L)	4.56	3.9	3.5-5.2
ALT (IU/L)	4223	4531	0-55
AST(IU/L)	4113	4357	5-34
T.Bil/D.Bil. (mg/dL)	14.7 / 8.3	21.5 /13.7	0.2-1.2/0-0.8
PTZ (saniye)	37.2 (aktivite %18)	>70	9.4-12.5
INR	2.76	3.31	
APTT (saniye)	34.2	40.2	25.4-36.2
Lökosit/x10 <sup>3</sup> cells/uL	13.2	11.2	4.49-11.56
Hemoglobin (g/dL)	13.2	12.9	12.5-16
Platelet/x10 <sup>3</sup> cells/uL	96	98	150-400
Amonyak (mg/dL)	243	-	0-53

Kısaltmalar: ALT,  
Alanin aminotransferaz ; AST,  
Aspartat aminotransferaz ; PTZ,  
Protrombin zamanı ; APTT,  
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

Hastanın viral hepatit serolojisinde AntiHAV IgM, HbsAg , AntiHbcIgM , Anti HCV ,AntiHIV negatif idi. Diğer viral serolojik tetkikler, seruloplazmin, antinükleer antikor, AMA, antiLKM-1 çalışılmadı. Batın ultrasonografisinde karaciğer parankim ekojenitesi ve boyutu normaldi, splenomegali yoktu. Trombositopeni nedeni ile yapılan periferik yaymada trombosit sayısı yüzbin olarak değerlendirildi. VPA düzeyi çalışılmadı.

Hastada viral hepatit serolojisinin negatif olması, ilaç kullanım anamnezi, transaminaz (SGOT, SGPT) ve protrombin zamanının progresif olarak artması nedeni ile ilaç kullanımına bağlı fulminan karaciğer yetersizliği tanısı konuldu ve destek tedavisi başlandı. Naranjo skalasına göre total puanı 6 idi ve muhtemel advers etki olarak değerlendirildi (20). CIOMS-RUCAM skoru 3 ve muhtemel ilaç reaksiyonu olarak değerlendirildi (21). Karaciğer transplantasyonu için transplantasyon merkezi ile irtibat kuruldu. Destek tedavisi olarak 45 derecelik baş elevasyonu, 2 lt/dk O2 inhalasyonu, %10 dekstroz 500 cc, furosemid 20 mg/intravenöz, mannitol 4x100 mg, hepatamin 500 cc başlandı. Hastaya acil servise kabulünden 48 saat sonra canlı donörden karaciğer nakli gerçekleştirildi.

## TARTIŞMA

Karaciğer gastrointestinal sistemdeki konumu nedeni ile birçok toksik madde ve ilaca maruz kalmaktadır. Akut karaciğer yetersizliklerinin %50'den fazlasından ilaçlar sorumludur (5). Karaciğer biyotransformasyon ile safra ve idrarla atılması için ilaçları hidrofilik yapıya dönüştürür. Sitokrom p-450 enzim sisteminin genetik polimorfizmi, yaş, cinsiyet, viral-otoimmün hepatitler ve diğer karaciğer hastalıklarının varlığı, birlikte kullanılan ilaçlar nedeniyle aynı ilaca aynı dozda kullanılmasına rağmen kişiler farklı cevap verebilirler. İdiosenkrazik ilaç reaksiyonların % 75'den fazlası karaciğer transplantasyonu veya ölümle sonuçlanır (6). İlaça bağlı hepatotoksisiteler viral hepatit gibi halsizlik, iştahsızlık, yorgunluk, bulantı ve sarılık gibi bulgularla başlar. Bu semptomlar günler-haftalar içinde gelişir ve ilacın kesilmesine rağmen devam eder (6). Bu hastada VPA tedavisine başladıktan dört hafta sonra şikayetler başladı ve bir hafta VPA kullanılmamasına rağmen kliniği daha da kötüleşti. İlaça bağlı hepatotoksisite tanısı ilaç kullanım öyküsü, karaciğer hasarının ortaya çıkışı ile ilaç kullanımının zamansal ilişkisi ve diğer nedenlerin dışlanması gerekir (7). Bu hastada hepatit markerlarının negatif olması ile viral hepatit dışlandı. VPA'nın karaciğerde mitokondriyal disfonksiyon ile hepatosit hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Mitokondriyal disfonksiyon direkt mitokondri DNA'sına etki, solunum zinciri enzimlerinin inhibisyonu ya da yağ asidi beta oksidasyonunun inhibisyonu ile olmaktadır. Bazı ilaçlar hem

beta oksidasyonu hem de solunum zinciri enzimlerini inhibe eder. Serbest yağ asitlerinin metabolize olması engellenince laktat ve serbest oksijen radikalleri birikir ve mitokondri DNA'sını zedelerler (8,9). Bunun sonucunda hepatositlerde ATP sentezi bozulur. Mikroveziküler steatozis, steatohepatitis ve hepatosit nekrozu gerçekleşir. Anaerobik metabolizma ile laktik asidoz ve trigliserid birikimi olur. (Hücre içi mikroveziküler yağ birikimi) (9,10). VPA kullanımına bağlı toksisitede anyon gap ve proteine bağlanma özelliğinin önemli olduğu, hemodiyalizin hemofiltrasyondan daha etkili olduğu belirtilmektedir (11). Bu hasta kısa sürede nakil merkezine sevk edildiği için hemodiyaliz/hemofiltrasyon uygulanamadı.

Hastanın şuurunda progresif bozulma nedeni ile tekrarlanan kranial görüntülemeler (MR, BT) ile nörolojik patolojiler dışlandı. Hastada sarılık sonrası 1 hafta içinde ensefalopati tablosu geliştiği için fulminan karaciğer yetersizliği tanısı konuldu.

Hiperamonyemi VPA kullanımına bağlı nadir görülen, önemli bir yan etkidir (12). VPA kullanan hastalarda karaciğer fonksiyonları bozulmadan hiperamonyemik ensefalopati gelişebilir. Deutsch ve arkadaşları VPA kullanımına bağlı karaciğer fonksiyonlarının normal olduğu ve VPA'nın kesilmesinden bir gün sonra amonyak düzeylerinin normale geldiği hiperamonyemik ensefalopati vakası sunmuşlardır (13). Bu hastada da amonyak düzeyi yüksek bulundu ancak karaciğer fonksiyonlarında da progresif kötüleşme izlendi.

Fulminan karaciğer yetersizliğinde %60-80 oranında etyolojik ajan belirlenir. İlk sırayı viral hepatitler almakta, daha sonra ilaçlar ve toksinler gelmektedir. İlaç toksisitelerinde ilk yapılması gereken ilaca maruziyetin sonlandırılmasıdır. Spesifik antidot çok az ilaç için kullanılabilir. Bu hastada VPA tedavisi sonlandırıldı, karaciğer fonksiyon testlerinde ilerleyici kötüleşme, protrombin zamanında uzama ve hiperbilirubinemi izlendi.

Koagülopati ve ensefalopati varsa hasta karaciğer transplantasyonu merkezine gönderilmelidir. Bu hastada destek tedavisi altında, 48 saat içinde canlı donörden karaciğer transplantasyonu yapıldı.

VPA kullanımına bağlı kemik iliği baskılanması sonucu hematolojik anormallikler gözlenir. En sık trombositopeni izlenir ve hastaların %5-60'da tespit edilir (14). Bu hastada periferik kan yaymasında trombosit sayısı trombositopeni ile uyumlu idi. Trombositopeni VPA kullanımına bağlandı.

VPA toksisitesinin tedavisinde L-karnitin kullanılmaktadır. Karnitin iki fizyolojik fonksiyonu vardır; birincisi uzun zincirli serbest yağ asitlerini açıl karnitine dönüştürerek mitokondri içine transportunu sağlar ve mitokondride açıl koenzim A'nın serbest koenzim-A ya oranını korur (15). VPA karnitinin karaciğerde biyosentezini bozarak ve transportunu inhibe edip renal ekskresyonunu artırarak eksikliğine neden olur (15). L-karnitin, VPA ve karbamazepin kullanımına bağlı yan etkilere karşı korur (16,17). Klinik sonuçları net olmakla beraber VPA'ya bağlı hiperamonyemi, koma ve karaciğer yetersizliği tablosunda L-karnitin antidot olarak kullanılabilir (18,19). Bu olguda L-karnitin temin edilemediği için kullanılmadı.

Sonuç olarak ilaç kullanımı fulminan karaciğer yetersizliğinin sık gözlenen sebeplerindendir ve destekleyici tedavi ile hastanın transplantasyon yapılan bir merkeze nakli gerekmektedir.

Hasta onamı: Hasta onamı alınmıştır.

Yazar katkıları: Yazarlar, vakanın takibine, literatür taramasına ve makalenin yazımına eşit derecede katkıda bulunmuşlardır.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması belirtmemişlerdir.

Finansal destek: Yazarlar herhangi bir finansal destek belirtmemişlerdir.



**KAYNAKLAR**

1. Tseng YL, Huang CR, Lin CH, Lu YT, Lu CH, Chen NC, et al. Risk factors of hyperammonemia in patients with epilepsy under valproic acid therapy. *Medicine (Baltimore)*.2014;93(11):e66.
2. Engbersen R, Kramers C. Enhanced extracorporeal elimination of valproic acid in overdose. *Neth J Med* 2004;62:307-308.
3. Houghton BL, Bowers JB. Valproic acid overdose: a case report and review of therapy. *Med Gen Med* 2003;5:5.
4. Cotariu D, Zaidman JL. Valproic acid and the liver. *Clin Chem*. 1988;34(5): 890-897.
5. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2003; 349: 474-485.
6. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al.; U.S. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137: 947-954.
7. Lammert F, Matern S. Hepatic diseases caused by drugs. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1997;86:1167-1171.
8. Jaeschke H, Gores GJ, Cederbaum AI, Hinson JA, Pessayre D, Lemasters JJ. Mechanisms of hepatotoxicity *Toxicol Sci* 2002; 65:166-176.
9. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21:57-69.
10. Jonsson JR, Edwards-Smith CJ, Catania SC, Morotomi Y, Hogan PG, Clouston AD, et al. Expression of cytokines and factors modulating apoptosis by human sinusoidal leucocytes. *J Hepatol* 2000; 22: 27-42.
11. Franssen EJ, van Essen GG, Portman AT, de Jong J, Go G, Stegeman CA, et al. *Ther Drug Monit*. 1999;21(3):289-292.
12. Mittal V, Muralee S, Tampi RR. Valproic Acid-induced hyperammonemia in the elderly : a review of the literature. *Case report Med*. 2009;802-21.
13. Deutsch SI, Burket JA, Rosse RB. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy and normal liver functions: possible synergism with topiramate. *Clin Neuropharmacol*. 2009; 32 (6) :350-352.
14. Hebert SA, Bohan TP, Erikson CL, Swinford RD. Thrombotic microangiopathy associated with Valproic acid toxicity. *BMC Nephrol*. 2017; 3;18(1):262. doi: 10.1186/s12882-017-0677-4.
15. Cattaneo CI, Ressico F, Valsesia R, D'Innella P, Ballabio M, Fornaro M. Sudden valproate-induced hyperammonemia managed with L-carnitine in a medically healthy bipolar patient: Essential review of the literature and case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017 ;96(39):e8117. doi: 10.1097/MD.00000000000008117.
16. O'Connor JE, Costell M, Miguez MP, Grisolia S. Influence of the route of administration on the protective effect of L-carnitine on acute hyperammonemia. *Biochem Pharmacol* 1986; 18: 3173-3176.
17. Matsuda I, Ohtani Y, Ninomiya N. Renal handling of carnitine in children with carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproate therapy. *J Pediatr* 1986; 109: 131-134.
18. Sikma MA, Mier JC, Meulenbelt J. Massive valproic acid overdose, a misleading case. *Am J Emerg Med* 2008;26:110.e3-6.
19. Eyer F, Felgenhauer N, Gempel K, Steimer W, Gerbitz KD, Zilker T. Acute valproate poisoning: pharmacokinetics, alteration in fatty acid metabolism, and changes during therapy. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:376-80.
20. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM et al. A method for estimating the probability of adverse drug reaction. *Clin. Pharmacol. Ther* 1981; 30 (2): 239-245.
21. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(11):1323-30.

## Özgün Araştırma / *Original Article*

- 331 Bir İlçedeki 15 Yaş ve Üzeri Kişilerde Sağlık Davranışları ve İlişkili Etmenler
- 341 Patolojik Miyopi Olgularında Arka Segment ve Optik Koherens Tomografi Bulguları
- 346 Bilateral Reinke Ödemi Cerrahisi Sonrası Ses Kalitesinin Akustik Analiz ile Değerlendirilmesi
- 350 The efficiency of dental volumetric tomography-derived radiomorphometric indices for diagnosing osteoporosis
- 355 Perkütan Nefrolitotomide Renal Dilatasyon Yöntemlerinin Sonuç ve Komplikasyonlar Üzerine Etkisi
- 362 Retrospective Analysis of Patients Who Underwent Larynx Biopsy: Three-year Results In The Post-Anesthesia Care Unit
- 366 Derin Anterior Lameller Keratoplasti Sonuçlarımız
- 372 Genç Kadınlarda İnvaziv Meme Kanseri Histopatolojik Özellikleri ve Hormon Reseptörleri
- 377 Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastaların Bitkisel Destek Kullanım Durumları
- 385 The Effect of The Body Composition to Prognosis in Young Breast Cancer Patients
- 392 Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Öğrencilerinin Sigaraya Yönelik Bilgi, Tutum ve Davranışları
- 400 Relationship Between Inflammation Parameters Which Are Obtained From Blood Count And Knee Osteophytes
- 407 The Relationship of Myogenic Temporomandibular Disorders with Depression and Health-Related Quality of Life In Non-Dialysis Chronic Kidney Disease
- 415 GnRH agonist protokol IVF sikluslarında GnRH antagonist protokol kadar etkin midir?
- 424 Analysis of Sociodemographic Characteristics of Early and Advanced Stage Chronic Kidney Disease Patients
- 430 Suça Sürüklenen Çocuklarda Akıllı Telefon Bağımlılığı, Siber Zorbalık ve Siber Mağduriyetin Değerlendirilmesi

## Derleme / *Review*

- 436 Kardiyovasküler Hastalıklarda Bağırsak Mikrobiyota Metaboliti Trimetilamin N-oksit (TMAO) : Önlenme ve Tedavi İçin Yeni Bir Molekül mü?
- 448 Mikroglial Toll-benzeri Reseptörlerin Alzheimer ve Parkinson Hastalıklarındaki Rolü
- 457 Lazer Taramalı Konfokal Mikroskobun Prensipleri ve Tıpta Kullanım Alanları
- 463 Çocukluk Çağı Hipertansiyonuna Güncel Bir Bakış

## Olgu Sunumu / *Case Report*

- 474 Nadir Bir Olgu; Akut Retansiyona Bağlı Spontan Mesane Perforasyonu
- 479 Guillain Barré Syndrome in a Multiple Myeloma Patient After the Autologous Transplantation: A Case Report
- 483 Valproik Asit Kullanımına Bağlı Trombositopeni ve Fulminan Karaciğer Yetersizliği: Olgu Sunumu