



# TFK

**İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ**  
TIP FAKÜLTESİ KLİNİKLERİ

**Cilt 4 • Sayı 2 • Temmuz 2021**

GENEL DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008

CİLT 4 SAYI 2: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/2021.402

**Sahibi/Proprietor**

Doç. Dr. Mustafa AYDIN

**Yazı İşleri Müdürü/Editor-in-Chief**

Zeynep AKYAR

**Editör/Editor**

Dr. Yaşar Meryem Yeşim ÜNLÜÇERÇİ

**Editör Yardımcıları/Editorial Board**

Dr. Duygu ŞAHİN

Dr. Gülşah KOÇ

Dr. Dilek DÜZGÜN ERGÜN

**Dergi Sekreteryası**

Öğr. Gör. Özge ALTINOK

**Dil/Language**

Türkçe - İngilizce

**Yayın Periyodu/Publication Period**

Yılda üç kez yayınlanır

Mart - Temmuz - Kasım

**İdari Koordinatör/Administrative**

**Coordinator**

Tamer BAYRAK

**Kapak Tasarım/Cover Design**

Nabi SARIBAŞ

**Grafik Tasarım/Graphic Design**

Gözde KILIÇ

**Yazışma Adresi/Correspondence Address**

Florya Yerleşkesi Beşyol Mah.

İnönü Cad. No: 38 Sefaköy

34295 Küçükçekmece/İstanbul, Türkiye

Tel: 444 1 428 - Faks: 0 212 425 57 97

E-Mail: atk@aydin.edu.tr

Web: www.aydin.edu.tr

**Baskı/Printed by**

**Sertifika No: 42719**

Gamze Yayıncılık Matbaacılık Reklam

Kırtasiye Turizm San. ve Tic. Ltd. Şti.

15 Temmuz Mh. 1485. Sokak No: 58A Bağcılar-  
İstanbul

**Tel:** 0 (212) 424 56 40

**Gsm:** 0 (532) 303 41 84

**E-mail:** cengiztas@gamzecopy.com

**BİLİM KURULU - SCIENTIFIC BOARD**

**Dr. Abdullah Sonsuz** - İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

**Dr. Ahmet İlvan** - İstanbul Aydın Üniversitesi

**Dr. Ahmet Şükrü Aynacıoğlu** - İstanbul Aydın Üniversitesi

**Dr. Ali Fuat Erdem** - Sakarya Üniversitesi

**Dr. Ahmet Tiryaki** - İstanbul Aydın Üniversitesi

**Dr. Ahu Soyocak** - İstanbul Aydın Üniversitesi

**Dr. Ayhan Bilir** - İstanbul Aydın Üniversitesi

**Dr. Ayşe Balat** - İstanbul Aydın Üniversitesi

**Dr. Ayşe Canan Yazıcı Güvercin** - İstanbul Aydın Üniversitesi

**Dr. Ayşe Kubat Üzüm** - İstanbul Üniversitesi

**Dr. Ayper Somer** - İÜ İstanbul Tıp Fakültesi

**Dr. Bahriye Özlem Konukseven** - İstanbul Aydın Üniversitesi

**Dr. Banu Kumbak Aygün** - İstanbul Aydın Üniversitesi

**Dr. Beyhan Ömer** - İÜ İstanbul Tıp Fakültesi

**Dr. Behzat Noyan** - İstanbul Aydın Üniversitesi

**Dr. Burak Altun** - İstanbul Aydın Üniversitesi

**Dr. Çiğdem Kayacan** - İstanbul Aydın Üniversitesi

**Dr. Didem Turgut Coşan** - Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

**Dr. Erhan Alabay** - İstanbul Aydın Üniversitesi

**Dr. Evgeny A. Levin** - Novosibirsk University

**Dr. Evrim Özkorumak** - Karadeniz Teknik Üniversitesi

**Dr. Gamze Özçürümez** - Başkent Üniversitesi

**Dr. Gökhan Çakıroğlu** - İstanbul Aydın Üniversitesi

**Dr. Gökşin Şengül** - Erzurum Atatürk Üniversitesi

**Dr. Gönül Kanıgür** - İstanbul Aydın Üniversitesi

**Dr. Güher Saruhan Direskeneli** - İÜ İstanbul Tıp Fakültesi

**Dr. Gülseren Kökten** - İstanbul Aydın Üniversitesi

**Dr. Güray Demir** - İstanbul Aydın Üniversitesi

**Dr. Hafize Sezer** - İstanbul Aydın Üniversitesi

**Dr. Halil Alış** - İstanbul Aydın Üniversitesi

**Dr. Halil Çetingök** - İstanbul Üniversitesi

**Dr. Haner Direskeneli** - Marmara Üniversitesi

**Dr. Hanifegül Taşkiran** - İstanbul Aydın Üniversitesi

**Dr. Hülyam KURT** - Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

**Dr. Indrani Kalkan** - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

**Dr. Kaya Köksalan** - *İÜ DETAE*

**Dr. Levent Kaptanoğlu** - *Bahçeşehir Üniversitesi*

**Dr. Merih Özgen** - *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi*

**Dr. Metin Ateş** - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

**Dr. Metin Kapan** - *İstinye Üniversitesi*

**Dr. Mithat Büyükkçelik** - *Gaziantep Üniversitesi*

**Dr. Murat Aksu** - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

**Dr. Murat Vural** - *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi*

**Dr. Mustafa Kemal Aslantaş** - *Marmara Üniversitesi*

**Dr. Müge KIRAY** - *Dokuz Eylül Üniversitesi*

**Dr. Nurcan Uysal** - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

**Dr. Oral Öncül** - *İÜ İstanbul Tıp Fakültesi*

**Dr. Orhan Canbolat** - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

**Dr. Osman Ata Uysal** - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

**Dr. Osman Ekinci** - *Sağlık Bilimleri Üniversitesi*

**Dr. Özer Akgül** - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

**Dr. Özgün Enver** - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

**Dr. Reyhan Çalışkan** - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

**Dr. Sabahat Alışır Ecder** - *Medeniyet Üniversitesi*

**Dr. Sami Sökücü** - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

**Dr. Seldağ BEKPINAR** - *İÜ İstanbul Tıp Fakültesi*

**Dr. Semih Ayan** - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

**Dr. Serdar Baki Albayrak** - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

**Dr. Süphan Ertürk** - *İÜ İstanbul Tıp Fakültesi*

**Dr. Şükrü ÖZTÜRK** - *İÜ İstanbul Tıp Fakültesi*

**Dr. Tarık Esen** - *Koç Üniversitesi*

**Dr. Tevfik Erhan Coşan** - *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi*

**Dr. Tamer ZEREN** - *Celal Bayar Üniversitesi*

**Dr. Tunaya Kalkan** - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

**Dr. Turgut İpek** - *Altınbaş Üniversitesi*

**Dr. Tolga Güven** - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

**Dr. Uğur Tekin** - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

**Dr. Uğur Özbek** - *Acıbadem Üniversitesi*

**Dr. Yakup TUNA** - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

**Dr. Yaşar Ali Öner** - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

**Dr. Yavuz Demiraran** - *Medipol Üniversitesi*

**Dr. Yıldız Okuturlar** - *Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi*

**Dr. Zafer Çukurova** - *Sağlık Bilimleri Üniversitesi*

**Dr. Zeynep Solakoğlu** - *İÜ İstanbul Tıp Fakültesi*

**Dr. Zülfikar POLAT** - *İstanbul Aydın Üniversitesi*



**Derleme – Review**

- Covid-19 Pandemisi ve Koku Bozukluğu Patogenezi; Güncel Bir Derleme**  
*Pathogenesis of Olfactory Dysfunctions in the Covid-19 Pandemic; up to Date Review*  
**Özlem SAATÇİ, Yetkin Zeki YILMAZ, Ayşegül BATIOĞLU KARAALTIN.....49**

- Bor Elementi ve Biyolojik Sistemlere Etkisi**  
*The Effects of Boron in Biological Systems*  
**Ezgi Nur SARI, Yasemin SOYSAL.....57**

**Özgün Araştırma – Original Article**

- Siroz ve Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Tolvaptan'ın Erken Dönemde Hiponatremi Üzerindeki Etkinliği ve Güvenliği**  
*Efficacy and Safety of Tolvaptan on Hyponatremia in Patients with Cirrhosis and Heart Failure*  
**Ahmet UYANIKOĞLU, Çiğdem CİNDÖĞLU, Süleyman SARI.....67**

- Bazı Uçucu Yağların P. aeruginosa PA01 Virülansında Etkinliği**  
*Activities of Some Essential Oils in P. aeruginosa PA01 Virulence*  
**Ebru ÖNEM, Hasan Cumhur SARISU.....75**

- İskemik İnmede Koruyucu Olan HDL Hemorajik İnme İçin Tetikleyici mi?**  
*HDL Cholesterol Being Protective Against Ischemic Stroke, Is It Triggering for Hemorrhagic Stroke?*  
**Zeynep BAŞTUĞ GÜL, Figen VARLIBAŞ, Havva Tuğba ÇELİK.....83**

**Olgu Sunumu – Case Report**

- Nazal Kavitede Alt Konka Kaynaklı Kapiller Hemanjiom**  
*Inferior Concha Origin Capillary Hemangioma in Nasal Cavity*  
**Gamze ÇİFTÇİ, Yetkin Zeki YILMAZ, Zülküf Burak ERDUR, Zeynep Ecem KAIN, Ayşegül BATIOĞLU KARAALTIN.....93**

- NO Glottik Tümörlerde Paratrakeal Lenf Nodu Metastazi**  
*Paratracheal Lymph Node Metastasis in NO Glottic Tumors*  
**Hüseyin YUSİFLİ, Yetkin Zeki YILMAZ, Türkan BAKHSHALIYEVA, Begüm Bahar YILMAZ, Ayşegül BATIOĞLU KARAALTIN.....99**

## TIP FAKÜLTESİ KLİNİKLERİ

Cilt 4 • Sayı 2 • Temmuz 2021

### DOI NUMALARALARI

Genel DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008

TFK Mart 2021 Cilt 4 Sayı 2 DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/2021.401

#### **Covid-19 Pandemisi ve Koku Bozukluğu Patogenezi; Güncel Bir Derleme**

*Pathogenesis of Olfactory Dysfunctions in the Covid-19 Pandemic; up to Date Review*

**Özlem SAATÇI, Yetkin Zeki YILMAZ, Ayşegül BATIOĞLU KARAALTIN**

10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk\_v04i2001

#### **Bor Elementi ve Biyolojik Sistemlere Etkisi**

*The Effects of Boron in Biological Systems*

**Ezgi Nur SARI, Yasemin SOYSAL**

10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk\_v04i2002

#### **Siroz ve Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Tolvaptan'ın Erken Dönemde Hiponatremi Üzerindeki Etkinliği ve Güvenliği**

*Efficacy and Safety of Tolvaptan on Hyponatremia in Patients with Cirrhosis and Heart Failure*

**Ahmet UYANIKOĞLU, Çiğdem CİNDÖĞLU, Süleyman SARI**

10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk\_v04i2003

#### **Bazı Uçucu Yağların *P. aeruginosa* PAO1 Virülansında Etkinliği**

*Activities of Some Essential Oils in *P. aeruginosa* PAO1 Virulence*

**Ebru ÖNEM, Hasan Cumhur SARISU**

10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk\_v04i2004

#### **İskemik İnmede Koruyucu Olan HDL Hemorajik İnme İçin Tetikleyici mi?**

*HDL Cholesterol Being Protective Against Ischemic Stroke, Is It Triggering for Hemorrhagic Stroke?*

**Zeynep BAŞTUĞ GÜL, Figen VARLIBAŞ, Havva Tuğba ÇELİK**

10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk\_v04i2005

#### **Nazal Kavitede Alt Konka Kaynaklı Kapiller Hemanjiom**

*Inferior Concha Origin Capillary Hemangioma in Nasal Cavity*

**Gamze ÇİFTÇİ, Yetkin Zeki YILMAZ, Zülküf Burak ERDUR, Zeynep Ecem KAİN, Ayşegül BATIOĞLU KARAALTIN**

10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk\_v04i2006

#### **NO Glottik Tümörlerde Paratrakeal Lenf Nodu Metastazı**

*Paratracheal Lymph Node Metastasis in NO Glottic Tumors*

**Hüseyin YUSİFLİ, Yetkin Zeki YILMAZ, Türkan BAKHSHALİYEVA, Begüm Bahar YILMAZ, Ayşegül BATIOĞLU KARAALTIN**

10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk\_v04i2007

## **Editörden**

*Değerli "Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi" okuyucuları,*

*2021 yılının Temmuz sayısı ile sizlerle. Bu sayımızda temel ve klinik bilimlerden farklı disiplinlerden iki derleme, üç araştırma makalesi ve iki olgu sunumu ile karşınızdayız.*

*Bu zorlu pandemi günlerinde desteğiniz ile çalışmalarımıza aralıksız devam ediyoruz. Önümüzdeki günlerin sağlıkla geçmesini, birikimlerinizi yansıttığınız çalışmalarınızı dergimiz aracılığıyla paylaşmayı umuyoruz.*

**Dr. Y.M. Yeşim ÜNLÜÇERÇİ**  
*İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi*





## Covid-19 Pandemisi ve Koku Bozukluğu Patogenezi; Güncel Bir Derleme

Özlem SAATÇI<sup>1</sup>, Yetkin Zeki YILMAZ<sup>2</sup>,  
Ayşegül BATIOĞLU KARAALTIN<sup>2</sup>

### Öz

Bir solunum yolu infeksiyon ajanı olarak bilinen korona virüs kaynaklı Covid-19 pandemisi, daha önceki salgınlarından farklı olarak koku kaybı ile ön plana çıkmıştır. Koku kaybının izole, ani başlangıçlı ve genellikle total kayıp şeklinde klinik seyre sahip olduğu, hastaların önemli kısmında nazal obstrüksiyon veya rinore olmadan görüldüğü ve olfaktor disfonksiyonun genel semptomlardan önce, bu semptomlarla birlikte veya sonradan ortaya çıkabildiği görülmüştür. Koku kaybı gelişimi ile ilgili hipotezler arasında olfaktor sensoryal nöronların kaybı, olfaktor epiteldeki destek hücrelerinin hasar görmesi, koronavirüslerin nörotropik potansiyeli ile olfaktor bulbus ve/veya kokuyla ilişkili beyin alanlarını etkilemesi yer almaktadır. Patogenezi ortaya koyan bu çalışmalar postviral koku kaybına ışık tutacağı gibi yeni tedavi modaliteleri geliştirmek açısından da önem arz etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Covid-19 pandemisi, Koku kaybı, Patogenez

## Pathogenesis of Olfactory Dysfunctions in the Covid-19 Pandemic; up to Date Review

### Abstract

Covid 19 pandemic caused by corona virus come along with olfactory loss, unlike its previous outbreaks. It has been observed that the olfactory loss has an isolated, sudden onset type and usually clinical course was a total loss. It was seen in most of the patients without nasal obstruction or rhinorrhea, and olfactory dysfunction may occur before, with or after the general symptoms. Hypotheses for the development of olfactory loss include the loss of olfactory sensorial neurons, damage to the supporting cells in the olfactory epithelium, the neurotropic potential of coronaviruses, and their affecting the olfactory bulbus and or olfactory-related brain areas. Studies revealing the pathophysiology are important for understanding the postviral olfactory loss as well as developing new treatment modalities.

**Keywords:** Covid-19 pandemic, Olfactory loss, Pathogenesis

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sancaktepe Şehit Prof.Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, KBB Anabilim Dalı

Yazışma Adresi: Dr. Aysegül BATIOĞLU KARAALTIN, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, KBB Anabilim Dalı, Cerrahpaşa yerleşkesi, Fatih, 34098 İstanbul, Turkey. Tel: +90 532 7760385 e-posta: batioglu@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0002-8620-4375

Geliş Tarihi: 22 Şubat 2021, Kabul tarihi: 17 Mayıs 2021

DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/TFK\_v04i2001

## Giriş

Koku kaybı, infeksiyöz etkenlere bağlı rinolojik hastalıklarda karşılaşılan bir semptomdur. Bununla birlikte, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virüsüne bağlı pandemide ortaya çıkan koku kaybı, rinologlar kadar tüm tıp çevrelerinin de ilgi odağı haline gelmiştir. Bu ilginin sebepleri arasında Covid-19 hastalığındaki koku kaybının kendine has özellikleri, iyileşme paterninin farklılığı, ilk ve bazen tek semptom olarak görülmesi sayılabilir. Koku kaybının hastalığın erken tanısında rol alma olasılığını ve hastalık şiddeti ile ilişkisini gösteren klinik çalışmalar da bu ilginin artmasına sebep olmuştur (1). Ancak koku kaybının tüm bu klinik görünümünü belirlemenin ötesinde, patogenezi anlamaya çabaları, koku kayıplarının %36'sını oluşturan infeksiyöz nedenli koku bozukluklarına (2) olan bakışımızı da etkileyecektir. Bu nedenle yazıda Covid-19 ile ilişkili koku kaybının, günümüzde gelen son noktada öngörülen oluşum mekanizmalarını incelemek ve bu mekanizmaların koku kaybının klinik görünümüyle olan ilgisini anlamak hedeflenmiştir.

### ***Covid-19 ve Klinik Belirti Olarak Koku Kaybı***

Korona virüs ailesi üyeleri, çoğunlukla solunum yolu patojenleri olarak bilinirler. Bununla birlikte sinir sisteminde de hastalığa yol açabildikleri deneysel, klinik ve otopsi çalışmaları ile gösterilmiştir (3). 2007 yılında, post-viral koku kaybına neden olan ajanların araştırıldığı bir çalışmada, korona virüsler ilk kez sıralamaya alınmıştır (4). Korona virüslerin nörolojik bulgulara yol açma kapasitesi bilinmesine rağmen, sebep olduğu diğer salgınlarda koku disfonksiyonu ile ilgili sadece tek bir vaka bildirimi olmuştur (5). 2020 yılı korona virüs salgınında ise yoğun şekilde görülen koku kaybı, diğer korona virüs aile üyelerinden farklı olarak bu virüsün sahip olduğu yapısal özellikler nedeniyle olfaktor bölgeye tutunmada artıştan kaynaklanabilir (6).

Covid-19'daki koku kaybı, vakaların bir

kısımında ani olarak ortaya çıkmaktadır. Kişisel farklılıklar göstermekle birlikte, infeksiyonun diğer semptomları ortaya çıkmadan ortalama ilk bir hafta önce hastalar tarafından fark edilebilmekte hatta bazı Covid-19 vakalarında tek semptom olabilmektedir. Burun tıkanıklığı veya rinore çoğunlukla koku kaybına eşlik etmemekte, iyileşme birkaç günden iki haftaya kadar uzayabilmekte, ancak en çok ilk 7-10 gün içerisinde olmaktadır (7-9). Ayrıca koku kaybı, batı ve doğu toplumlarında farklı prevalanslara sahip olduğu gibi cinsiyet ve yaş ile de görülme oranları değişebilmektedir (10).

### ***Covid-19 ve Koku Kaybı Patogenezi***

Pandeminin başlangıcında, bu hastalardaki koku bozukluğunun oluşumuyla ilgili öne sürülen hipotezlerden ilki, virüsün nazal epitel hücrelerine bağlanması sonrasında gelişen inflamasyonun, olfaktor mukozaya koku moleküllerinin ulaşımının engellenmesi hatta olfaktor nöronların ölümüne yol açması yönündeydi (11). Ancak hastaların büyük çoğunluğunda koku kaybına eşlik eden burun tıkanıklığı ve rinorenin olmaması, iletim tipi koku kaybı hipotezini önemli ölçüde zayıflatmıştır (12, 13). Bu durumda, virüsün olfaktor bölgedeki hücrelerle nasıl ilişki kurduğu önem kazanmıştır ve koku kaybı gelişimi ile ilgili hipotezler, olfaktor sensoryal nöronların kaybı, olfaktor epiteldeki destek hücrelerinin hasar görmesi, korona virüslerin nörotropik potansiyeli ile olfaktor bulbus ve/veya kokuyla ilişkili beyin alanlarını etkilemesi şeklinde yön değiştirmiştir (3, 14).

SARS-CoV-2 virüsünün yüzeyini kaplayan spike(S)proteini, konakçı hücrenin anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörüne bağlandığında, konakçı hücre zarındaki transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) S proteinini aktive ederek virüsün hücreye girişini sağlar (15, 16). ACE-2 reseptörü ve TMPRSS2'nin nazal epitel hücrelerinde ekspresyonunun olduğu gösterilmiştir (17, 18). Olfaktor sensoryal nöronlarda ise ACE-2 ve TMPRSS2 ekspresyonunun olmadığı, ancak olfaktor epitelin sustentaküler hücrelerin, bazal

hücrelerin ve olfaktor bulbusun bu ekspresyonu gerçekleştirdiği bulunmuştur (19). Diğer yandan, olfaktor sensoryal nöronlar dahil tüm olfaktor epitel hücrelerinde, S proteini ile bağlanabilen nöropilin-1 reseptörünün (NRP1) aracılık ettiği alternatif bir SARS-CoV-2 giriş yolu da keşfedilmiştir (20, 21).

Daha önce olfaktor sensoryal nöronların virüs için gerekli reseptörlere sahip olmadığı için doğrudan viral kaynaklı hasarın etken olamayacağı düşünülse de virüsün, NRP1 aracılı yol ile olfaktor sensoryal nöronlara hasar verebileceği öngörülmektedir (20-22). Ancak koku kaybı, olfaktor sensoryal nöronlardaki hasardan meydana geliyorsa bilinen hücresel iyileşme süreleri ile Covid-19'daki koku kaybının iyileşme süreleri arasındaki tutarsızlık önemli bir soru haline gelmektedir. Çünkü olfaktor sensoryal nöronların yenilenmesi ve olgunlaşması için en az iki haftalık bir süreye ihtiyaç vardır (23, 24), oysaki Covid-19'da koku kaybının sıklıkla ilk bir haftada geri kazanıldığı gözlenmektedir. Bu durumda koku kaybı için olfaktor bulbus ve kokuyla ilişkili beyin bölgelerinin virüs tarafından invazyonu ya da olfaktor epitelde sensoryal nöron dışındaki hücrelerin etkileniyor olması olası iki mekanizma olarak karşımızda durmaktadır. İlk önerme için, deneysel çalışmalarda, farelerde, intranazal korona virüs inokülasyonu sonrasında olfaktor bulbus ve beyinde tespit edilen virüsün olfaktor sinir ve trigeminal sinir yolu ile bu geçişi gerçekleştirebileceği tartışılmıştır (25-27). Virüs antijeninin olfaktor bulbusda virüs inokülasyonundan yaklaşık 3 gün sonra tespit edildiğini ve olfaktor bulbusla bağlantılı kortikal alanların da infekte olduğunu gösteren sonuçlar (27), Covid-19'da hızlı gelişen ve çabuk iyileşen koku kaybının bir diğer nöral ayağı gibi görünmektedir. Hatta Covid-19 hastalarına yapılan otopsilerde olfaktor bulbusda ve beyinde SARS-CoV-2 RNA'ya rastlanmıştır (28, 29) ki bu bulgular, beyine giriş için olfaktor yolun kullanıldığını ve koku kaybı santral mekanizmasının mümkün olabileceğini göstermektedir. Anozmi

gelişen bazı vakaların MR görüntülerinde olfaktor bulbusta ödem gözlenirken, diğer bazı çalışmalarda herhangi bir değişikliğin olmadığı bildirilmiştir (30-32). Bu durumda SARS-CoV-2'nin hematojen yollarla beyin dokusuna infiltrasyonu, intrakranial invazyonun başka bir yolu olarak karşımıza çıkabilir (14, 22).

Sustentaküler hücrelerde ACE-2 ve TMPRSS2 ekspresyonu yapılabildiği için virüsün bu hücrelere girmesi sonucu oluşan hücre hasarının koku kaybının nedeni olabileceği de diğer bir hipotezdir. Çünkü sustentaküler hücrelerin, olfaktor sensoryal nöronların metabolik gereksinimlerinin karşılanması, toksisiteden korunması, olfaktor epitelin yapısal bütünlüğünün devam ettirilmesi gibi görevleri vardır. Sustentaküler hücrelerin bu görevlerini yapamaz hale gelmesi, olfaktor sensoryal nöronlarda disfonksiyona yol açarak koku kaybına neden olabilir. Ayrıca, sustentaküler hücrelerin, olfaktor sensoryal nöronlara göre daha hızlı rejenerasyon olması nedeniyle daha kısa sürede koku duyusunun geri kazanılmış olabileceği hipotezi, bu durumda sustentaküler hücreleri en rasyonel açıklama haline getirmektedir (14, 33). Ancak sustentaküler hücrelerin yeterince fonksiyonel olmadığı hasar döneminde, oluşan metabolik sorunlar nedeniyle olfaktor sensoryal nöronlarda da olumsuz yönde bir etkilenme söz konusu olabileceği gibi immün yanıtların sonucunda oluşan sitokinlerin ve inflamasyonun da olfaktor sensoryal nöronlara zarar vermesi mümkündür. Bazal hücrelerin de sahip olduğu ACE-2 reseptörleri yoluyla (19), virüsün bu hücrelere infiltrasyonu sonucu olfaktor sensoryal nöronlarını indirekt olarak etkileyen rejenerasyon kapasitesinin azalması mekanizmasının da devrede olması mümkündür.

Tüm bu tartışmalar, Covid-19'daki koku kayıplarının kısa sürede iyileşenleri ve uzun süre devam edenleri için patogeneze bazı değişik mekanizmaların rol alabileceğini gösteren bazı işaretler taşımaktadır. Örneğin, çabuk gelişen ve kısa sürede iyileşme

gösteren koku bozuklukları için sustentaküler hücre hasarına bağlı mekanizma oldukça uygun görünmektedir (14). Daha uzun süre devam eden koku kaybında ise, NRP1 ile bağlanabilen virüslerin olfaktor sensoryal nöronlara zarar vermesi ve virüsün nöronal yolla olfaktor bulbusa taşınması, tüm olfaktor sistemde bir harabiyete ve iyileşme sürecini de uzatacak destek hücre kayıplarına, sonuç olarak kompleks bir mekanizmaya sebep olabilir (22). Ancak destek hücrelerinin de yer aldığı olfaktor epitelyal alandaki hasarın daha geniş olduğu durumlarda olfaktor nöronların metabolik gereksinimlerinin karşılanamaması sonucu nöron kaybı gelişebilir ve bu durum rejenerasyon sürecine ihtiyaç duyduğundan kliniğe uzamış koku kaybı olarak yansiyabilir (34).

Yaklaşık 40000 hastayı içeren 104 çalışmanın incelendiği bir meta analizde, Covid-19 ile birlikte görülen koku kaybının etnik kökenleri bakımından Avrupa ırkında Asya ırkından 3 kat daha fazla görüldüğü, yaşlılarda ve erkek cinsiyette ve hastalık şiddeti fazla olanlarda koku kaybının daha az olduğu ile ilgili birtakım ilişkiler bulunmuştur (10). Bu farklılıklar da koku kaybının patogenezinde yer alan mekanizmalarla ilişkili gözükmektedir. Doğal olarak, SARS-CoV-2'nin mutasyona bağlı virüs suşları ya da etnik gruplar arasında ACE-2 ve/veya TMPRSS2 sekanslarındaki farklılıklar, bireylerde koku kaybı görülme sıklığı ve bunun şiddetini etkiliyor olabilir (35, 36). Örneğin, viral hastalıkların kadın cinsiyet seçiciliği hormonal-genetik nedenlerle ilgili olabileceği gibi bireysel immün yanıt farklılıkları da virüsün oluşturacağı hasarın seviyesinde belirleyici olabilir (22, 37, 38). Yaşla birlikte nazal ve koku alma epitelindeki değişiklikler nedeniyle reseptör ekspresyonundaki azalma virüsün hücreye girişi ve replikasyonu için virüs bakımından dezavantaj oluştururken, konakçı için koruyucu bir faktör olabilir (39, 40). Ayrıca yaşlılarda azalmış lokal immün yanıtın yine virüsün olfaktor bölgede oluşturacağı hasarı azaltabileceği düşünülebilir

(41). Nazal ve özellikle olfaktor epitel yüksek oranda ACE-2 ve TMPRSS2 eksprese ettikleri (19) için belki de bu durum burundaki viral yükün daha fazla olmasına yol açmaktadır (42). Ancak daha şiddetli vakaların viral yükü hafif vakalardan daha fazladır (43) ve bu hastalarda olfaktor disfonksiyon da daha azdır (44), bu da viral yükün etkilerinin olfaktor disfonksiyon için tek başına belirleyici olmadığı, hastalık şiddeti ve koku disfonksiyonu ilişkisinde diğer etkenlerin de rol oynadığı anlamına gelir.

Virüs infeksiyonları sonrası gelişen koku kaybı, bilim insanlarının yeni karşılaştıkları bir hastalığı bu kadar yakından ve derinlemesine inceleme şansı bulunduğu günümüzde bile gizemini korumaya devam etmektedir. Covid-19'a eşlik eden koku kaybının klinik seyri oldukça net bir şekilde ortaya konulabilmiş olsa da patogenezi konusunda yapılacak nöro-radyolojik, nöro-fizyolojik, moleküler ve deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır. Dünyanın gözleri önünde seyreden Covid-19 pandemisi, virüs infeksiyonları sonrası gelişen koku kaybı patogenezinin ait birçok verinin toplanmasını ve birçok hipotezin kurulmasını sağlamıştır. Bundan sonraki adım koku kayıplarının biyolojik mekanizmalarını ortaya konulması ve yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesi olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Huart C, Philpott C, Konstantinidis I, Altundag A, Whitcroft KL, Trecca EMC, et al. Comparison of COVID-19 and common cold chemosensory dysfunction. *Rhinology* 2020;58(6):623-5.
2. Temmel AFP, Quint C, Schicking-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol-Head Neck Surg* 2002;128(6):635-41.
3. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci* 2018;12:386-92.

4. Suzuki M, Saito K, Min WP, Vladau C, Toida K, Itoh H, et al. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope*. 2007;117(2):272-7.
5. Hwang CS. Olfactory neuropathy in severe acute respiratory syndrome: Report of A case. *Acta Neurol Taiwan* 2006;15(1):26-8.
6. Zegarra-Valdivia JA, Chino-Vilca BN, Tairo-Cerron T, Munive V, Lastarria-Perez C, Ames-Guerrero RJ. Neurological components in coronavirus induced disease: A Review of the literature related to SARS, MERS, and COVID-19. *Neurology Research International* 2020;2020:6587875.
7. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): A multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277(8):2251-61.
8. Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology* 2020;1;58(3):299-301.
9. Altundag A, Saatci O, Sanli DET, Duz OA, Sanli AN, Olmuscelik O, et al. The temporal course of COVID-19 anosmia and relation to other clinical symptoms. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020:1-7.
10. Von Bartheld CS, Hagen MM, Butowt R. Prevalence of chemosensory dysfunction in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis reveals significant ethnic differences. *ACS Chem Neurosci* 2020;11(19):2944-61.
11. Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory dysfunction in COVID-19: Diagnosis and management. *JAMA* 2020;323(24):2512-4.
12. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Hans S, Barillari MR, Jouffe L, Saussez S. Loss of smell and taste in 2013 european patients with mild to moderate COVID-19. *Ann Intern Med* 2020;173(8):672-5.
13. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: Common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope* 2020;130(7):1787.
14. Butowt R, von Bartheld CS. Anosmia in COVID-19: Underlying mechanisms and assessment of an olfactory route to brain infection. *Neuroscientist* 2020:1073858420956905.
15. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020;5(4):562-9.
16. Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, Martinez DR, Asakura T, Dinnon KH, 3rd, et al. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. *Cell* 2020;182(2):429-46.e14.
17. Bertram S, Heurich A, Lavender H, Gierer S, Danisch S, Perin P, et al. Influenza and SARS-coronavirus activating proteases TMPRSS2 and HAT are expressed at multiple sites in human respiratory and gastrointestinal tracts. *PLoS One* 2012;7(4):e35876.
18. Kesic MJ, Meyer M, Bauer R, Jaspers I. Exposure to ozone modulates human airway protease/antiprotease balance contributing to increased influenza A infection. *PLoS One* 2012;7(4):e35108.
19. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, Gong B, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv* 2020;31;6(31):eabc5801
20. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, Djannatian M, Franz J, Kuivanen S, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science* 2020;370(6518):856-60.
21. Daly JL, Simonetti B, Klein K, Chen



- KE, Williamson MK, Antón-Plágaro C, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science* 2020;370(6518):861-5.
22. Hopkins C, Lechien JR, Saussez S. More than ACE2? NRP1 may play a central role in the underlying pathophysiological mechanism of olfactory dysfunction in COVID-19 and its association with enhanced survival. *Med Hypotheses* 2021;146:110406.
23. Brann JH, Firestein SJ. A lifetime of neurogenesis in the olfactory system. *Front Neurosci* 2014;8:182.
24. Liang F. Sustentacular Cell Enwrapment of Olfactory Receptor Neuronal Dendrites: An Update. *Genes (Basel)* 2020;30;11(5):493.
25. Perlman S, Evans G, Afifi A. Effect of olfactory bulb ablation on spread of a neurotropic coronavirus into the mouse brain. *J Exp Med* 1990;172(4):1127-32.
26. Barnett EM, Perlman S. The olfactory nerve and not the trigeminal nerve is the major site of CNS entry for mouse hepatitis virus, strain JHM. *Virology* 1993;194(1):185-91.
27. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol* 2008;82(15):7264-75.
28. Al-Dalahmah O, Thakur KT, Nordvig AS, Prust ML, Roth W, Lignelli A, et al. Neuronophagia and microglial nodules in a SARS-CoV-2 patient with cerebellar hemorrhage. *Acta Neuropathol Commun* 2020;8(1):147.
29. Deigendesch N, Sironi L, Kutza M, Wischnewski S, Fuchs V, Hench J, et al. Correlates of critical illness-related encephalopathy predominate postmortem COVID-19 neuropathology. *Acta Neuropathol* 2020;140(4):583-6.
30. Laurendon T, Radulesco T, Mugnier J, G rault M, Chagnaud C, El Ahmadi A-A, et al. Bilateral transient olfactory bulb edema during COVID-19-related anosmia. *Neurology* 2020;95(5):224-5.
31. Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic resonance imaging alteration of the brain in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anosmia. *JAMA Neurology* 2020;77(8):1028-9.
32. Eliezer M, Hautefort C, Hamel A-L, Verillaud B, Herman P, Houdart E, et al. Sudden and complete olfactory loss of function as a possible symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;146(7):674-5.
33. Schwob JE. Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *Anat Rec* 2002;269(1):33-49.
34. Cooper KW, Brann DH, Farruggia MC, Bhutani S, Pellegrino R, Tsukahara T, et al. COVID-19 and the chemical senses: Supporting players take center stage. *Neuron* 2020;107(2):219-33.
35. Butowt R, Bilinska K, Von Bartheld CS. Chemosensory dysfunction in COVID-19: Integration of genetic and epidemiological data points to D614G spike protein variant as a contributing factor. *ACS Chem Neurosci* 2020;11(20):3180-4.
36. Meunier N, Briand L, Jacquin-Piques A, Brondel L, P nicaud L. COVID 19-induced smell and taste impairments: Putative impact on physiology. *Frontiers in Physiology* 2021;11(1882).
37. Klein SL. Sex influences immune responses to viruses, and efficacy of prophylaxis and treatments for viral diseases. *Bioessays* 2012;34(12):1050-9.
38. Pan A, Liu L, Wang C, Guo H, Hao X, Wang Q, et al. Association of public health interventions with the epidemiology of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China. *Jama* 2020;323(19):1-9.
39. Schr dter S, Biermann E, Halata Z.

- Histological evaluation of age-related changes in human respiratory mucosa of the middle turbinate. *Anat Embryol (Berl)* 2003;207(1):19-27.
40. Attems J, Walker L, Jellinger KA. Olfaction and aging: A mini-review. *Gerontology* 2015;61(6):485-90.
41. Walford RL. The immunologic theory of aging. *Immunological reviews* 1969;2(1):171-3.
42. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020;382(12):1177-9.
43. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020;20(6):656-7.
44. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med* 2020;26(7):1037-40.





## Bor Elementi ve Biyolojik Sistemlere Etkisi

Ezgi Nur SARI, Yasemin SOYSAL<sup>1</sup>

### Öz

Obezite çağımızın en büyük halk sağlığı problemlerinden birisidir. Yüksek morbidite, erken ölüm, bozulmuş yaşam kalitesi ve obezite ile eşlik eden hastalıklar artan bakım maliyetleriyle sağlık sistemi üzerinde büyük bir baskı ve yük oluşturmaktadır. Günümüzde obezite sadece estetik bir problem olarak görülmemekte ve uygun tedavilerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar artarak devam etmektedir. Obezite için etkili olacak farmakolojik bir müdahale, sağlıklı kilo kaybı sağlamalı ve organlarda olumsuz yan etki oluşturmamalıdır.

Bor (B) biyolojik bir eser elementtir. Borun biyolojik aktiviteye sahip olması nedeniyle bor içeren bileşiklerin geliştirilmesine ilgi artmıştır. Bor bazlı ilaçlar birçok biyomedikal uygulamada kullanılmaktadır. Borun biyolojik rolü henüz tam olarak açıklığa kavuşmamış olsa da, trigliserid, glikoz, üre, kreatinin, steroid hormon seviyelerini ve çeşitli metabolik enzimlerin aktivitesini değiştirebileceği gözlenmiştir. Borun kilo verme üzerindeki olası etkisini ortaya koymak üzere hayvan ve insan çalışmaları yürütülmektedir. Bu derlemede bor elementinin biyolojik sistemlerdeki etkisi ve obezite tedavisinde kullanımı ile ilgili bilgilerin derlenmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Bor, Bor elementi, Borik asit, Obezite

## The Effects of Boron in Biological Systems

### Abstract

Obesity is one of the biggest public health problems of our age. High morbidity, premature death, impaired quality of life and obesity accompanying diseases create a great pressure on the health system with increase in health care costs. Today, obesity is not only seen as an aesthetic problem, and studies for the development of appropriate treatments increasingly continue. A pharmacological intervention that will be effective for obesity should provide healthy weight loss and should not have negative side effects on organs. Boron (B) is a biological trace element. Due to the biological activity of boron, interest in developing compounds containing boron has increased. Boron-based drugs are used in many biomedical applications. Although the biological role of boron has not yet been fully clarified, it has been observed that boron can alter triglyceride, glucose, urea, creatinine, steroid hormone levels and the activity of various metabolic enzymes. Animal and human studies are being conducted to reveal the possible effect of boron on weight loss. In this review, it is aimed to compile information about the effect of boron in biological systems and its use in the treatment of obesity.

**Key words:** Boron, Boron element, Boric acid, Obesity

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı  
Yazışma adresi: Dr. Yasemin SOYSAL, Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İnciraltı-Balçova/İzmir Tel: 02324122863 e-posta: yasemin\_soysal@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0003-1580-0564

Geliş Tarihi: 5 Şubat 2020 Kabul Tarihi: 4 Mayıs 2020  
DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/TFK\_v04i2002

## Giriş

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 21. yüzyılın epidemisi olarak tanımlanan dünya çapında büyük bir sağlık problemidir (1). 1975 yılında %4 olan obezite prevalansının bugüne kadar dramatik bir biçimde arttığı ve neredeyse üç katına çıktığı bildirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü güncel verilerine göre dünya çapında 2 milyar yetişkinin aşırı kilolu/obez ve 41 milyon çocuğun fazla kilolu olduğu bilinmektedir (2). Beş yaş altında 70 milyon çocuğun bu gidişat devam ederse 2025 yılında aşırı kilolu veya obez olacağı öngörülmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü tahminlerine göre 2035 yılında 300 milyondan fazla erişkin ve çocuk obez olacaktır. Aşırı kilo veya obezite nedeniyle her yıl 3.4 milyon kişinin öldüğü tahmin edilmektedir (3). Obezite prevalansı ülkelere göre değişiklik göstermektedir. 2020 yılı itibarıyla obez olan yetişkin nüfusun yüzdesi Japonya'da %4.3 iken Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) %36.2'dir. Amerika, OECD ülkeleri arasında en obez ülke olarak sınıflandırılmakta, Türkiye ise %32.1 prevalans ile ABD'den hemen sonra gelmektedir (4).

2020 küresel beslenme raporunda obezitenin hem maliyetli bir sağlık sorunu olması hem de Covid-19'un komplikasyonları açısından büyük bir risk faktörü olması sebebiyle, obeziteyi önlemenin sağlık sistemi üzerindeki yükü azaltacağı öngörülmektedir (4).

Bor, doğada temel formundan ziyade çoğunlukla borik asit ve boraks olarak bulunan bir mineraldir (5). 1923'ten beri bitkiler için temel bir mikro besin olduğu bilinen borun hayvan ve insan vücudundaki biyolojik rolleri tam olarak aydınlatılamamıştır. Meyveler, sebzeler, yumru kökler ve baklagiller gibi bitkisel besinler bor minerali açısından hayvansal besinlere göre daha zengin kaynaklardır (6). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre günlük yaklaşık 1.2 mg bor besin maddeleri yoluyla ve 0.2-0.6 mg bor içme suyuyla alınmaktadır (7). Sağlık sistemindeki kullanımının yanı sıra bor, endüstriyel, tarımsal ve kozmetik uygulamalarda da yaygın olarak kullanılmaktadır (8).

Borun insan sağlığı üzerindeki etkilerini göstermek için yapılan çalışmalarda kemik gelişimi, hormon metabolizması, mineral metabolizması, immün sistem, yara iyileşmesi ve enerji metabolizması üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir (9). Bu derlemede amacımız küresel bir sağlık sorunu olan obezite ile mücadelede bor mineralinin etkinliğini bilimsel çalışmalar ışığında tartışmaktır.

## Çağımızın Pandemisi Obezite

Obezite, enerji alımı ile kalori harcaması arasındaki dengesizliğin neden olduğu anormal ve aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (1). Obezite, yağ hücresi sayısında artış (hiperplazi) ve yağ hücresi büyüklüğünde artış (hipertrofi) sonucu adipoz doku hacminin artması ile karakterizedir (10). Dünya Sağlık Örgütüne göre vücut kitle indeksi (VKİ)>30 kg/m<sup>2</sup> ise kişi obez, VKİ>25 kg/m<sup>2</sup> olanlar ise fazla kilolu olarak kabul edilmektedir (11).

Vücut yağının fazla olması nedeniyle sağlık sorunları oluşturan komorbid hastalıklar arasında, metabolik sendrom, tip 2 diyabet, hipertansiyon, miyokardiyal enfarktüs, inme, dislipidemi, osteoartrit ve çeşitli kanserler yer almaktadır (12). Vücut ağırlığının kontrolü hormonal, metabolik ve sinir yollarıyla düzenlenen karmaşık bir mekanizmayla sürdürülmektedir (1). Obezite için etkili bir tedavinin farmakolojik olarak sınırlı olması nedeniyle, potansiyel olarak gıda alımını, enerji dengesini ve vücut yağ kütesini düzenleyen faktörler ve mekanizmalar hakkında etkili bir bilgi sahibi olup bu bilgileri kullanarak merkezi sinir sistemi yolakları, periferik yağlanma sinyalleri veya gastrointestinal sistem yolakları üzerinden etki eden yeni obezite önleyici ilaçların geliştirilmesi için çalışmalar yapılmaktadır (13). Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) VKİ>27 kg/m<sup>2</sup> olan komorbid obez hastalarda hastalık komplike hale geldiğinde farmakoterapi uygulamayı onaylanmıştır (14). Bununla birlikte, sürdürülebilir kilo kaybı için en önemli stratejilerin başında artan ve sürdürülen fiziksel aktivite, kalori alımının azaltılması gibi yaşam tarzı müdahaleleri ile

davranış değişikliği terapileri yer almaktadır (15). Morbit obezite tedavisi için bireysel farmakolojik müdahalelerdeki başarı sınırlı olup kilo kaybı için önerilen bir diğer strateji bariatrik cerrahidir. Kronik bir tıbbi hastalık durumu olarak kabul edilen obezite için farmakolojik tedavi seçeneklerinin bulunması konusunda ise araştırmalar artarak devam etmektedir (14). Obeziteye karşı etkili, güvenilir ve sürdürülebilir kilo kaybı için yeni farmakolojik tedaviler geliştirirken enerji homeostazını kontrol eden ana fizyolojik mekanizmayı anlamak, potansiyel olarak gıda alımını, enerji dengesini ve vücut yağ kütlelerini düzenleyen faktörler ve mekanizmalar hakkında bilgi sahibi olmak gerekmektedir (1,13). Obezitede etkili olacak farmakolojik bir müdahale sağlıklı kilo kaybı sağlamalı ve olumsuz yan etki oluşturmamalıdır. Üzerinde çalışılan obezite ilaçlarının etki gösterdiği ilk seviye merkezi seviyedir, ikinci seviye ise yağ dokusu ve gastrointestinal sistem gibi enerji homeostazında görev alan periferik organlardır (1). Ayrıca, enerji dengesi düzenlemesi, örtüşen fizyolojik işlevlere sahip olduğundan herhangi bir obezite ilacının tek bir sistemi değil birkaç sistemi etkileyebileceği göz önüne alınırsa farklı mekanizmalar üzerinde etki gösteren ilaçların birlikte uygulanması gerekebilir. ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından obeziteyi tedavi etmek için onaylanmış birkaç ilacın (Orlistat, Belvii, Qsymia), etkinliklerinin düşük (kilo kaybı ortalama %3-10) ve yan etkilerinin (doğum defektleri, uyku hali, parestezi) yaygın olduğu görülmüştür (16,17). Bu nedenle, obezite için iyi tolere edilen ve minimal yan etkileri olan tedavilere büyük ihtiyaç vardır. Obezite tedavisine yönelik ana yaklaşımlar, lipid depolanmasını ve adiposit hücre yayılmasını sınırlandırmak için bu süreçlerde etkisi olan yolakları hedeflemeye odaklanmaktadır.

### **Bor Kimyası ve Obezite**

Bor (B), atom numarası 5, atom kütlesi 10.811 g/mol olan biyolojik bir eser elementtir. Periyodik tabloda 13. grupta bulunur ve bir yarı metaldir (18). Bor bileşikleri yüzyıllardır

bilinmesine rağmen, ilk olarak 1808'de Sir Humphry Davy ve Gay-Lussac ve Thenard tarafından bir element olarak keşfedilmiştir (19). Bor, doğada sodyum, kalsiyum ve oksijen elementleri ile bileşikler halinde, borat olarak bulunur (20). Borun karbona benzerliği onun biyolojik sistemlerde kullanım alanını yaygınlaştırmış ayrıca karbon tabanlı moleküller gibi bor tabanlı moleküllerinde pratik kullanım alanlarına sahip olmasını sağlamıştır (20).

Bor, hidrojen, karbon, nitrojen veya oksijenle karşılaştırıldığında düşük bolluğa sahip olmasına rağmen çevrede yaygındır ve doğal olarak kayalarda, toprakta ve suda bulunur (21). Başlıca dünya bor yatakları Türkiye'de Batı Anadolu'da Güney Marmara bölgesinde ve ABD'de bulunmaktadır. Bu iki ülkeyi Arjantin, Şili, Rusya, Çin, Peru, Mısır, Irak, Libya, Fas ve Suriye takip etmektedir (22). Borik asit ve borun sodyum tuzları (boraks, disodyum tetraborat), deterjanlar, koruyucular, alev geciktiriciler, gübreler, böcek öldürücüler ve herbisitler gibi antiseptik, bakterisit ve temizlik maddesi olarak yaygın olarak kullanılır. Bor ayrıca cam üretimi, fiberglas izolasyon, seramik sırlar, porselen emaye ve metal alaşımları gibi birçok endüstriyel uygulamada da kullanılmaktadır (23). Metalloid olan boronik malzemeler genellikle yarı iletkenler ve bu nedenle bilgisayar ve elektronik endüstrilerinde faydalıdır (24).

Bor, bitki, hayvan ve insan dokularında fizyolojik olarak önemli bor formları oluşturmak üzere sodyum ve oksijen ile organoboron kompleksleri oluşturur. Bir organizmada borun yaklaşık %96'sı yüksüz borik asit  $B(OH)_3$  ve az miktarda borat anyonu  $B(OH)_4^-$  olarak bulunur (5,19). Borik asit, kandaki bor türlerinin ana şeklidir (8). Bor bileşikleri kalsiyum, magnezyum, fosfor gibi mineraller, vitamin D, aldehit dehidrojenaz, ksantin oksidaz, sitokrom  $b_5$  redüktaz gibi enzimler ve insülin, östrojen, testosteron gibi hormonlar üzerinde etkili ve düzenleyicidir (25). Borun, immun sistemi uyarıcı, antiosteoporotik, antiinflamatuvar,

antikoagülan, antineoplastik ve lipid düşürücü gibi biyolojik olarak önemli etkilere sahip olduğu bildirilmiş olmakla birlikte hayvan ve insan vücudundaki biyolojik rolleri tam olarak açıklanamamıştır (26). Son araştırmalar besin takviyesi olarak kullanılan borun kısa ve uzun vadeli kilo kaybında etkili olduğunu göstermiştir (27). Besin maddelerinde ve içme suyunda bulunan bor düzeyi insanlar için bor maruziyetini doğrudan yansıtmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre de yaklaşık 0.2-0.6 mg bor insan vücuduna içme suyu yolu ile ve 1.2 mg beslenme yoluyla girmektedir (7). Bor için önerilen günlük alım, tahmini ortalama gereksinim ve yeterli alım değerleri henüz belirlenmemiş olmakla birlikte yetişkinler için 20 mg bor/gün, bor için tolere edilebilir üst alım seviyesidir (28). Son yıllarda "borca zengin diyetin" insan sağlığını olumlu yönde etkileyebileceği öne sürülmüştür. Bor bakımından zengin gıdalar arasında kuru yemişler, baklagiller, meyveler ve sebzeler gibi bitki kaynaklı yiyecekler yer almaktadır. Hayvansal kaynaklı gıdaların, süt ve süt ürünlerinin ise bor bakımından fakir olduğu bilinmektedir (26). İnsanlarda ve hayvanlarda borun vücuda girişi ile ilgili fizyolojik ve moleküler biyolojik bilgi sınırlıdır, sindirim sisteminden tamamen emildiği bilinmektedir. Dokularda birikme eğilimi bulunmamakla birlikte kemik, tırnak ve saçta yüksek oranda bulunup yağ dokusunda ise düşük oranda bulunmaktadır (29). Bor kimyası alanındaki gelişmeler, borun malzeme kullanımından ilaca uygulanmasını genişletmiştir. Bor bazlı ilaçlar, hem optik hem de nükleer görüntüleme için görüntüleme ajanları olarak kullanımın yanı sıra antikanser, antiviral, antibakteriyel, antifungal ve hastalığa özgü aktivitelere sahip terapötik ajanlar da dahil olmak üzere çeşitli biyomedikal uygulamalara sahip yeni bir molekül sınıfını temsil eder (24). Aktif element olarak bor içeren ve klinik kullanımda olan FDA izinli tek ilaç olan bortezomib (Velcade®), 2003 yılında multipl miyelom (MM) ve non-Hodgkins lenfoma tedavisi için bir proteazom inhibitörü olarak onaylanmıştır (30).

Bor mineralinin biyolojik sistemlerde etkisini göstermek üzere çok sayıda çalışma yapılmıştır. Lopez-Carrera ve ark. kimyasal sentez yoluyla sentezlenen sentetik bor içeren bileşikler olan borik, sikloheksilboronik (CHB) ve fenilboronik asiti (PBA-benzenboronik asit) (10 mg/kg vücut ağırlığı/gün iki hafta) kullanmak üzere planladıkları hayvan deneyinde kontrol grubu, yüksek yağlı beslenen grup ve deneysel diyabet oluşturulmuş ratlardan oluşan üç grup oluşturmuşlardır. Vücut ağırlıkları belirli bir düzende ölçülmüş ayrıca metabolizma ve enflamasyon belirteçleri kandan analiz edilmiştir (31). Çalışmanın diğer çalışmalarından başlıca farkı sıklıkla kullanılan borik asit veya boraks yerine borun sentetik formlarının biyolojik sistemlerdeki etkisini gözlemlemektir. Çalışma sonucunda borik asitin vücut ağırlığı, insülin ve IL-6 seviyelerini azalttığı; sikloheksilboronik uygulamasının vücut ağırlığı ve kolesterolü arttırdığı fakat IL-6 seviyesini azalttığı; fenilboronik asitin visceral yağ, glikoz ve insülin seviyelerini azalttığı tespit edilmiştir. Bor içeren bileşiklerin ve bor içermeyen analog bileşiklerin metabolizma üzerinde etkisini gösteren bu çalışmalar tedavi stratejileri geliştirmek için faydalı olmaktadır.

Hasbahçeci ve ark. kandaki bor seviyesi ile obezite arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladıkları prospektif çalışmalarında 80 katılımcıyı normal, kilolu, obez ve morbit obez olmak üzere dört gruba ayırmışlardır (32). Her bir katılımcı için yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve kan bor seviyesi kaydedilmiştir. Çalışma sonucunda obez bireylerin kan bor seviyelerinin normal bireylere göre düşük olduğu bulunmuş, kan bor seviyeleri ile kantitatif vücut kitle indeksi arasında anlamlı bir ters korelasyon tespit edilmiştir. Ayrıca, çalışmada yaşla birlikte vücut kitle indeksinin arttığı ve kan bor seviyesinin azaldığı görülmüştür. Oral olarak alınan bor hızlı bir şekilde üriner sistemden atılmaktadır, bu nedenle çalışmada kandaki bor seviyesinin tespit edilmesi bu çalışmanın zayıf yönü olarak belirtilmiştir. Ayrıca diğer



çalışmaların aksine farklı olarak kandaki bor seviyesi ile VKİ arasında ters yönde bir ilişki bildirmişlerdir.

Kuru ve ark. bor bakımından zengin beslenmenin insan sağlığını olumlu yönde etkilediği hipotezini kanıtlamak için planladıkları çalışmada bir ay boyunca 13 sağlıklı kadına rutin beslenmelerine ilaveten fazladan 10 mg bor içeren bir diyet uygulamışlardır (26). Borca zengin diyetten önce ve sonra bazı biyokimyasal ve hematolojik parametrelere kanda, idrarda ve tükürükte bakılmıştır. Uygulanan diyet sonrası bor seviyesi serumda 1.3 kat, tükürükte 1.7 kat, idrarda 6 kat artmıştır. Bir aylık bor diyeti sonrasında incelenen biyokimyasal parametreler arasında en anlamlı azalış serumda total LDL, VLDL, kolesterol ve trigliserid seviyeleri olmak üzere lipid profilinde olmuştur. Serum TSH seviyesinde anlamlı değişiklik olmuş, serum kreatinin seviyesi artmıştır. Kişilerin vücut kütlesi, vücut yağ kütlesi ve vücut kitle indeksi anlamlı şekilde azalmıştır. Çalışma bazı kısıtlılıklara sahip olmakla birlikte diyetle bor alımının arttırılmasının lipit metabolizması, obezite, tiroid metabolizması üzerinde olumlu etkisi olabileceği bildirilmiştir (26).

Aysan ve ark. 2011 yılında yaptıkları çalışmada oral yolla borik asit alımının BALP/c dışı farelerde açıklayamadıkları bir mekanizma ile vücut ağırlığını azalttığını bildirmişlerdir (27). Oral yolla alınan borik asitin vücut ağırlığını hangi mekanizmalar ile azalttığını aydınlatmak amacıyla yaptıkları çalışmada her gün kilo tartımı yaptıkları borik asit verilmemiş kontrol grubu fareler ve içme suyu yoluyla 0.28 mg borik asit verilmiş deney grubu farelerden 5 gün sonra taze beyaz yağ dokuları, kahverengi yağ dokuları ve iskelet kası dokusu alınmış ve gerçek zamanlı PCR yöntemi ile uncoupling proteinler (UCPs) 1, 2 ve 3'ün gen ifadenmesindeki değişikliklere bakılmıştır. UCP'ler mitokondrinin iç zarında bulunan transmembran proteinleridir ve mitokondriyal proton akışından sorumludur. UCP1 termogenez ve obezitede önemli

olan enerji harcama mekanizmalarının düzenlenmesinde anahtar proteindir ayrıca UCP2 obezitenin patofizyolojisinde rol oynayabilir. Morbit obezitede adipositlerde UCP2 gen ifadenmesinin azaldığı bildirilmiştir (20). Borun anti-obezite etkisini destekleyecek şekilde, Aysan ve ark. çalışması sonucunda borik asit alımı sonrasında uncoupling proteinlerin ifadenmesinin arttığı özellikle UCP1'in kahverengi adipoz dokuda, UCP2'nin beyaz adipoz dokuda, kahverengi adipoz dokuda ve iskelet kas dokusunda gen ifadenmelerinin arttığı ve sonucunda termogenezde artış ve lipolizde hızlanma olduğu gözlenmiştir (20). Obezitede enerji alımı ve harcanması arasında homeostazisin bozulması söz konusudur. Obez hastalardan elde edilen adipositlerde lipojenik belirteç enzim gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz (G3PDH) enzim aktivitesinde obez olmayan kişilere göre iki kat azalma gözlenmesi bazal lipolitik oranın düşüklüğünü ve homeostazisin bozulduğunu desteklemektedir (33).

Metabolik sendromun klinik hepatik ifadesi olarak alkolik olmayan karaciğer yağlanması dünya çapında karaciğer hastalığının en yaygın nedeni haline gelmiştir. Basoglu ve ark. dişi beyaz Yeni Zelanda tavşanlarının diyetlerinde 7 ay boyunca bor bileşiği (boraks dekahidrat) kullanmışlar ve sonrasında kan serum örnekleri ve karaciğerde NMR ile metabolomik analiz gerçekleştirmişlerdir (34). Bu çalışmada borun karaciğerde birikmediği gözlenmiş, artan alanin ve piruvatın azalan glikoz seviyesi ile ilişkili olabileceği ve sonuç olarak borun, Krebs döngüsü ve glikoz-alanin döngüsünde etkisi olabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmada bor verilen grupta kreatinin yüksekliği tespit edilmiş bunun sebebinin ise mitokondrial fonksiyonların iyileştirilmesi olabileceği sonucuna varılmıştır.

Başaran ve ark. 200 kadın ve 210 erkekten oluşan çalışma gruplarında bor maruziyeti ile oksidatif stres ve immun sistem biyobelirteçlerindeki değişimi araştırmışlardır (25). Çalışma Türkiye'de Marmara Bölgesinde

Balıkesir, Bandırma ve Bigadiç'te yapılmıştır. Bandırma bor rezervleri ve maden alanlarına uzaktır, üretim ve ihracat bölgesidir. Bandırma'dan çalışmaya dahil edilen kişilerde mesleki ve çevresel bor maruziyeti mevcuttur. Araştırmaya katılan kişilerin kanlarındaki bor oranları tespit edildikten sonra kadınlar için düşük (<100 ng B/g kan), orta (100-150 ng B/g kan), yüksek (>150 ng B/g kan) maruziyet ve erkeklerde yüksek (150-450 ng B/g kan), çok yüksek (>450 ng B/g kan) maruziyet olmak üzere gruplar oluşturulmuştur. Araştırmaya katılan kişilerden alınan kan örneklerinden oksidatif stres parametreleri ve immün parametreler analiz edilmiştir. Yapılan analizler sonucunda bor maruziyeti oksidatif stresi ve enflamatuvar parametreleri arttırmamaktadır. Bor maruziyetinin yüksek olduğu iki grupta, glutatyon S-transferaz (GST) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzimlerin aktivitesinin artmış olması bor bileşiklerinin antioksidan koruması olduğunu düşündürmüştür.

Doğan ve ark. çalışmalarında pre-adiposit 3T3-L1 ve 3T3-F442A, pluripotent C3H10T1/2 hücre hatlarını bor türevleri olan borik asit (BA) ve sodyum pentaborat pentahidrat (NaB) ile kültüre ederek adipogenezdeki moleküler mekanizmayı incelemeyi amaçlamışlardır (17). Yapılan pek çok çalışmada belirli sayılarda normal kilolu, aşırı kilolu ve obez kişilerin kan bor seviyelerine bakılmış, obezite ve kandaki bor miktarı arasında korelasyon gözlenmiştir. Bor alımı ile kilo kaybı çoğunlukla vücut kitle indeksi, kaybedilen kilo ve metabolomik profilin analiz edilmesi açılarından değerlendirilmiş, borun obezite karşıtı aktivitesinin altında yatan moleküler mekanizma ise değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada araştırmacılar adipogenez tetikleyen peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör gama (PPAR $\gamma$ ) ve CCAAT güçlendirici bağlayıcı proteinler (C/EBP'ler) gibi bir grup transkripsiyon düzenleyicisinin rolünü *in vitro* hücre kültüründe BA ve NaB uygulaması sonrasında araştırmışlardır. Yapılan çalışma

sonucunda BA ve NaB'ın adipogenezin başlıca transkripsiyonel düzenleyicileri olan PPAR $\gamma$  ve CEBP $\alpha$ 'yı baskıladığı ve böylece adiposite özel proteinlerin, genlerin, enzim aktivitelerinin, sinyal yolları aktivasyonlarının kısıtlandığını ve bunun sonucu olarak trigliserit sentezinin ve lipid birikiminin azaldığını bildirilmişlerdir. Borik asit ve NaB'ın sadece PPAR $\gamma$  ve CEBP $\alpha$ 'nın gen ifadenmesini baskılamadığı aynı zamanda pre-adiposit 3T3-L1 hücre hattında klonal mitotik genişlemede görevi olan AKT ve ERK sinyal yolağı elemanlarının fosforilasyonunu da baskıladıkları tespit edilmiştir. Bu süreçte normalde 3T3-L1 hücrelerinin klonal mitotik büyümesinde fazla miktarda sentezlenen GAS6'nın ifadenmesinin azaldığı, bunun da bor ile muamele edilmiş hücrelerde gözlenen azalmış hücre bölünme oranını açıklayabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bor uygulaması sonrasında farklılaşan pre-adipositlerde ifadenmesi azalan diğer bir protein ise MMP2'dir. Bu çalışmada, ERK fosforilasyonunu uyaran bFGF'nin 3T3-L1 hücrelerinde ifadenmesinin artmış olmasının gözlenmesi çelişkili bir durum olsa da sürekli veya gecikmiş ERK fosforilasyonu, transkripsiyonel aktiviteyi baskılayan ve böylece adipojenik farklılaşmayı inhibe eden PPAR $\gamma$  fosforilasyonuna yol açmaktadır. Adipogenez sürecinde aktif olduğu gösterilen Wnt/ $\beta$ -katenin sinyal yolağının sürekli aktivasyonu adipojenik farklılaşmada negatif bir anahtar görevi görür ve Wnt sinyali adipogenez baskılar (35). Doğan ve ark. bu çalışması borun klinikte ilaç olarak kullanılabilirliğini sağlamak için moleküler hücre biyolojisi düzeyinde yapılması gereken diğer çalışmalara öncülük ederek borun obezite ve ilişkili hastalıklarda umut vadettiğini göstermiştir.

Hayvanlarda bor, karbonhidrat, mineral metabolizması, enerji tüketimi, çeşitli enzim aktivitelerinin düzenlenmesi ve embriyonik gelişim gibi çeşitli mekanizmaları etkilemektedir. Bugün erişkinler bor

yataklarının olduğu bölgede yaşamıyorlarsa besinler ve içme suyu yoluyla vücutlarına günde 1-2 mg bor almaktadırlar. Borik asitin, yarılanma ömrünün yaklaşık 1 gün olması, toksik olmayan dozlarda gastrointestinal sistemde absorbe olup birkaç saatte idrar ile atılması, sağlıklı dokularda birikmiyor olması gibi avantajları ve bahsettiğimiz biyolojik sistemlerdeki olumlu etkileri nedeniyle borun ilerleyen zamanlarda günlük alınan dozun üzerinde içme suları veya besinler ile takviye olarak kullanılabilmesi konusunda umut ışığı oluşturmaktadır.

2011 yılında Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi EFSA'nın da kabul ettiği ve yapılan birçok araştırmada kanıtlandığı üzere; bor mineralinin insan fizyolojisinde birçok önemli fonksiyonu bulunmakta ve birçok hastalık ile ilişkisi bilinmektedir. Bir mikrobesein ögesi olarak bor mineralinin çalışmalarla örnek verdiğimiz moleküler ve düzenleyici metabolik fonksiyonları obezite ve ilişkili bozuklukların hem yönetimi hem de tedavisi için ilaç adayı olarak umut vericidir. Bor mineralinin ilaç olarak kullanımı, etki mekanizmasının moleküler düzeyde açığa çıkartılmasına ve burada da bazılarında örnek verdiğimiz bu amaçla yapılan *in vitro* ve *in vivo* araştırmaların sonuçlarına bağlıdır. Bor minerali endüstride sahip olduğu önem ve değeri, sağlık sisteminde de bulmaya güçlü bir adaydır.

*Yazarlar arasında çıkar çatışması bildirilmemiştir.*

*Çalışma için herhangi bir mali destek alınmamıştır.*

## KAYNAKLAR

1. Barja-Fernandez S, Leis R, Casanueva FF, Seoane LM. Drug development strategies for the treatment of obesity: how to ensure efficacy, safety, and sustainable weight loss. *Drug, Design, Development and Therapy* 2014;8:2391-400.
2. World Health Organization, "Obesity and Overweight" who.int, Mar. 3, 2020.

3. World Health Organisation. The SuRF Report 2. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2005.

4. Global Nutrition Report. The 2020 Global Nutrition Report In The Context Of Covid-19. <https://globalnutritionreport.org/reports/2020-global-nutrition-report/2020-global-nutrition-report-context-covid-19/>

5. Duydu Y, Basaran N, Bolt HM. Exposure assessment of boron in Bandırma boric acid production plant. *J Trace Elem Med Biol* 2012;26:161-64.

6. Hunt CD. Dietary boron: progress in establishing essential roles in human physiology. *J Trace Elem Med Biol* 2012; 26(2-3):157-60.

7. World Health Organisation, Trace Elements in Human Nutrition and Health, Geneva, Switzerland (1996).

8. Atakisi O, Dalginli KZ, Gulmez C, Kaya R, Ozden O, Kart A, Atakisi E. Boric acid and Borax supplementation reduces weight gain in overweight rats and alter L-carnitine and IGF-I levels. *Int J Vitam Nutr Res* 2020;90:3-4,221-27.

9. Abdik EA, Abdik H, Tasli PN, Deniz AAH, Sahin F. Suppressive role of boron on adipogenic differentiation and fat deposition in human mesenchymal stem cells. *Biol Trace Elem Res* 2019;188:384-92.

10. Couillard C, Mauriege P, Imbeault P. et al. Hyperleptinemia is more closely associated with adipose cell hypertrophy than with adipose tissue hyperplasia. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2000;24(6):782-8.

11. WHO. Obesity preventing and managing. The global epidemic.2000. (WHO Technical Report Series 894); p.268.

12. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2007;298:2028-37.

13. Sharma AM, Padwal R. Obesity is a sign-over-eating is a symptom: an aetiological framework for the assessment and management of obesity. *Obes Rev* 2010;11:362-70.
14. Kushner RF. Weight loss strategies for treatment of obesity. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56:465-72.
15. Jakicic JM. The effect of physical activity on body weight. *Obesity (Silver Spring)*.2009;17(Suppl 3):34-8.
16. Hurt RT, Edakkanambeth Varayil J, Ebbert JO. New pharmacological treatments for the management of obesity. *Curr Gastroenterol Rep* 2014;16(6):394.
17. Doğan A, Demirci S, Apdik H, et al., A new hope for obesity management: Boron inhibits adipogenesis in progenitor cells through the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Metabolism* 2017;69:130-42.
18. Uluisik I, Karakaya HC, Koc A. The importance of boron in biological systems. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2018; 45:156-62.
19. Bolanos L, Lukaszewski K, Bonilla I, Blevins D. Why boron? *Plant Physiol Biochem* 2004;42(11):907-12.
20. Aysan E, Sahi F, Telci D, Erdem M, Muslumanoglu M, Yardımcı E, Bektasoglu H. Mechanism of body weight reducing effect of oral boric acid intake. *International Journal of Endocrinology* 2013;2013:914651, doi.org/10.1155/2013/914651.
21. Kot FS. Boron sources, speciation and its potential impact to health. *Rev Environ Sci Bio/Technol* 2009;8(1):3-28.
22. Tanaka M, Fujiwara T. Physiological roles and transport mechanisms of boron: perspectives from plants. *Pflügers Arch Eur J Physiol* 2008;456(4): 671-7.
23. Woods WG. An introduction to boron-history, sources, uses and chemistry. *Environ Health Perspect* 1994;102:5-11.
24. Das BC, Thapa P, Karki R, Schinke C, Das S, Kambhampati S, Baberjee SK, Veldhuizen PV, Verma A, Weiss LM, Evans T. Boron chemicals in diagnosis and therapeutics. *Future Med Chem* 2013; 5(6):653-76.
25. Başaran N, Duydu Y, Bacanlı, et al., Evaluation of oxidative stress and immune parameters of boron exposed males and females. *Food and Chemical Toxicology* 2020;142:111488. Doi.org/10.1016/j.fct.2020.111488.
26. Kuru R, Yilmaz S, Balan G, Tuzuner AB, Tasli PN, Akyuz S, Yener Ozturk F, Altuntas Y, Yarat A, Sahin F. Boron-rich diet may regulate blood lipid profile and prevent obesity: A non-drug and self-controlled clinical trial. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2019;54:191-98.
27. Aysan E, Sahin F, Telci D, et al. Body weight reducing effect of oral boric acid intake, *International Journal of Medical Sciences*, 2011;8:653-58.
28. Nielsen FH, Meacham SL. Growing evidence for human health benefits of boron. *J Evid Complement Altern Med* 2011;16:169-80
29. Ku WW, Chapin RE, Moseman RF, Brink RE, Pierce KD, Adams KY. Tissue disposition of boron in male Fischer rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991;111(1):145-51.
30. Genin E, Rebound-Rayaux M, Vidal J. Proteasome inhibitors: recent advances and new perspectives in medicinal chemistry. *Curr Top Med Chem* 2010;10(3):232-56.
31. Lopez-Cabrera Y, Castillo-Garcia el, Altamirano-Espino JA, Perez-Capistran T, Farfan-Garcia ED, Trujillo-Ferrara JG, Soriano-Ursua MA. Profile of three boron-containing compounds on the body weight, metabolism and inflammatory markers of diabetic rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2018;50:424-29.
32. Hasbahceci M, Cipe G, Kadioglu H, Aysan E, Muslumanoglu M. Reverse relationship



between blood boron level and body mass index in humans: Does it matter for obesity? *Biol Trace Elem Res* 2013;153:141-4.

33. Lowell BB, Flier JS. Brown adipose tissue,  $\beta$ 3-adrenergic receptors, and obesity. *Annual Review of Medicine* 1997;48:307-16.

34. Basoglu A, Baspinar N, Sagkan Ozturk A, Peker Akalın P. Effects of long-term boron

administration on high-energy diet induced obesity in rabbits: NMR based metabolomic evaluation. *Journal of Animal and veterinary advances* 2011;10(12):1512-15.

35. Prestwich TC, MacDougald OA. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in adipogenesis and metabolism. *Curr Opin Cell Biol* 2007;19:612-17.



## Siroz ve Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Tolvaptan'ın Erken Dönemde Hiponatremi Üzerindeki Etkinliği ve Güvenliği

Ahmet UYANIKOĞLU<sup>1</sup>, Çiğdem CİNDÖĞLU<sup>2</sup>, Süleyman SARI<sup>2</sup>

### Öz

**Amaç:** Siroz ve kalp yetmezliği olan hastalarda hiponatremi sık görülen bir elektrolit bozukluğudur. Bu çalışmada bir vazopressör V2 reseptör antagonisti olan tolvaptan'ın sirotik hastalarda ve kalp yetmezliği olan hastalarda serum sodyum (Na<sup>+</sup>) değeri üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2018–Haziran 2020 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji ve Kardiyoloji kliniklerinde takip edilen, hiponatremi nedeniyle tolvaptan verilen 59 hasta değerlendirilmiştir. Hastalara 15 mg tolvaptan verildikten sonra 0., 3. ve 5. günlerdeki Na<sup>+</sup> değerleri incelenmiştir.

**Bulgular:** Çalışmamıza katılan 59 hastanın 41'i (%70) kalp yetmezliği, 18'i (%30) siroz hastasıdır. Hastaların 35'i (%59) kadın, 24'ü ise (%41) erkektir. Siroz hastalarında 0., 3. ve 5. günlerdeki Na<sup>+</sup> değerleri sırasıyla 120.94 ± 3.88, 125.94 ± 4.20, 128.61 ± 5.58 (dağılımı sırasıyla 113–128, 120–134, 118–138) mEq/L olup, 3. ve 5. günlerde Na<sup>+</sup> anlamlı olarak yükselmiştir ( $p < 0.000$ ,  $p < 0.0166$ ). Kalp yetmezliği olan hastalarda 0., 3. ve 5. günlerdeki Na<sup>+</sup> değerleri sırasıyla 128.68 ± 7.32, 133.43 ± 4.61, 132.77 ± 5 (dağılımı sırasıyla 111–143, 124–142, 123–146) mEq/L olup, 3. günde Na<sup>+</sup> artışı anlamlı iken ( $p < 0.0166$ ), 3 ve 5.gün arası Na<sup>+</sup> düzeyi anlamlı olarak yükselmemiştir ( $p > 0.587$ ). Tedaviyi kesmeyi gerektirecek ciddi yan etki ve hipernatremi gelişmemiştir.

**Sonuç:** Tolvaptan sirozlu hastalarda, Na<sup>+</sup>'yı başlangıç değerine göre 3. ve 5. günde anlamlı olarak arttırmıştır. Kalp yetmezliğinde ise Na<sup>+</sup>'yı 3. günde anlamlı yükseltirken 3.ve 5.gün arasında anlamlı düzeyde yükselme sağlamamıştır. Tolvaptan sirotik ve kalp yetmezliği olan hiponatremik hastalarda erken dönemde etkili ve güvenlidir.

**Anahtar kelimeler:** Siroz, Kalp yetmezliği, Tolvaptan, Hiponatremi

## Efficacy and Safety of Tolvaptan on Hyponatremia in Patients with Cirrhosis and Heart Failure

### Abstract

**Objective:** Hyponatremia is a common electrolyte disorder in patients with cirrhosis and heart failure. In this study, it was aimed to investigate the effect of tolvaptan, a vasopressor antagonist, on serum sodium (Na<sup>+</sup>) value in hyponatremic cirrhotic and heart failure patients.

**Material and Methods:** 59 patients who were followed up in Harran University Medical Faculty Hospital, Gastroenterology and Cardiology clinics between January 2018–June 2020 and given tolvaptan due to hyponatremia were evaluated. After giving 15 mg of tolvaptan to patients, Na<sup>+</sup> values at 0, 3rd and 5th days were examined.

**Results:** A total of 59 patients, 41 (70%) had heart failure, 18 (30%) had cirrhosis. 35 (59%) of the patients were female and 24 (41%) were male. Na<sup>+</sup> values at 0., 3., and 5 days in patients with cirrhosis are 120.94 ± 3.88, 125.94 ± 4.20, 128.61 ± 5.58 (distribution 113–128, 120-134, 118-138, respectively) and 3rd and 5th days increased as meaning ( $p < 0.000$ ,  $p < 0.0166$ ). Na<sup>+</sup> values

<sup>1</sup>Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Şanlıurfa-Türkiye.

<sup>2</sup>Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa-Türkiye.

Yazışma Adresi: Dr. Çiğdem CİNDÖĞLU, <sup>1</sup>Harran Üniversitesi Tıp fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa-Türkiye. Tel: +905052281375 e-posta: ccindoglu@gmail.com ORCID ID: 000-0002-1805-6438

Geliş Tarihi: 3 Eylül 2020, Kabul Tarihi: 09 Haziran 2021

DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk\_v04i2003

at 0, 3rd and 5th days in patients with heart failure are  $128.68 \pm 7.32$ ,  $133.43 \pm 4.61$ ,  $132.77 \pm 5$  (distribution is 111-143, 124-142, 123-146, respectively) and on day 3 while  $\text{Na}^+$  increase was significant ( $p < 0.0166$ ),  $\text{Na}^+$  increase value between 3rd and 5th days did not increase significantly ( $p > 0.587$ ). Serious adverse effects and hypernatremia that would require discontinuation of treatment have not developed.

**Conclusion:** In cirrhotic patients with tolvaptan,  $\text{Na}^+$  increased significantly according to baseline on the 3rd and 5th days. In heart failure patients,  $\text{Na}^+$  significantly increased on the 3rd day, but did not increase significantly between the 3rd and 5th days. Tolvaptan is effective and safe in the early period in patients with hyponatremic cirrhotic and heart failure.

**Keywords:** Cirrhosis, Heart failure, Tolvaptan, Hyponatremia

## Giriş

Hiponatremi yatan hastalarda en sık rastlanan elektrolit bozukluğudur. Akut ciddi hiponatremi hayatı tehdit eden bir durum olabilir. Bununla beraber hafif ve kronik hiponatremi de sağlığı olumsuz etkileyebilir (yürüyüş bozuklukları, dikkat eksikliği, düşme, kırıklar ve kemik kaybı gibi) ve ölüm riskini arttırabilir. Hiponatreminin nedeninin kesinleştirilmesi çok önemlidir, çünkü uygun tedavi stratejisi, doğru tanıyla ilişkilidir. Vaptanların hiponatremi tedavisindeki önemi gittikçe artmaktadır (1). Tolvaptan Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa Birliği'nde hiponatremi için onaylanmış, oral, selektif vazopressin V2-reseptör antagonistidir (2). Son yıllarda hiponatremi tedavisinde tolvaptanın kullanılmaya başlanması, ana terapötik yeniliği oluşturmuştur. Tolvaptanın uzun süre kullanılması güvenlidir ve hastanede yatış süresinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3).

Hiponatremi ileri evre sirotik hastaların, sık komplikasyonlarındandır. Sirotik hastada hiponatremi iki tiptir; hipovolemik ve hipervolemik (dilüsyonel) hiponatremi. Hipervolemik hiponatremi en yaygın görülen tiptir ve böbrek kapasitesinin bozulması sonucu gelişir. Su tutulmasına neden olan anahtar mekanizma, ileri sirozlu hastalarda mevcut etkili arteriyel kan basıncındaki düşmeye sekonder, vazopressinin hipersekresyonudur. Hipervolemik hiponatremi sirotik hastalarda artmış morbidite ve mortalite ve nakil sonrası komplikasyonlarla da ilişkilidir. Sirozda hipervolemik hiponatremi tedavisi sıvı kısıtlaması üzerine oturtulmuştur. Vaptanlar,

oral selektif vazopressin V2-reseptör antagonistleri olup, özellikle tolvaptan; sirozda hipervolemik hiponatremi tedavisinde farmakolojik olarak araştırılmıştır. Bununla birlikte sirozdaki etkinliği ile ilgili bilgiler halen azdır ve yüksek dozda karaciğer hasarını indüklemeye potansiyeli ile ilgili uyarılar yapılmaktadır (4).

Tolvaptanın hepatik ödemi olan karaciğer sirozlu hastalarda etkili olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Gerçek yaşam verileri tolvaptanın hepatik ödem tedavisi için yararlı bir seçenek olduğunu göstermiştir (5). Asit ileri dönem sirozun majör komplikasyonlarından biridir. Tolvaptan tedavisine yanıtın, asitle komplike siroz hastalarında beklenen yaşam süresinin uzaması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu ön bulguların, doğrulması ve daha fazla araştırılması gerekmektedir (6).

Vazopressin antagonisti olan tolvaptan, sistolik kan basıncını ve kan hacmini azaltarak ön ve arka yükü azalttığı için, kalp yetmezliği tedavisinde de önerilmektedir. Ayrıca ileri akut kalp yetmezliğinde özellikle sistolik disfonksiyonu olan ve başvuruda böbrek yetmezliği olan hastalarda tolvaptanın böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesini önlediği gösterilmiştir (7). Kalp yetmezliğinde erken tedavi fazında tolvaptan eklenmesinin, sıvı retansiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (8). Bu çalışmada kalp yetmezliği ve siroz tanılı, hiponatremi nedeniyle tolvaptan verilen hastalar retrospektif olarak taranarak, tolvaptanın erken dönemde serum sodyum ( $\text{Na}^+$ ) değeri üzerindeki etkinlik ve güvenliğinin değerlendirilmesi ve literatürün gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma retrospektif ve kesitsel tiptedir. Çalışma için Ocak 2018-Haziran 2020 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji ve Kardiyoloji kliniklerinde takip edilen, gelişinde veya yatışı sırasında hiponatremi gelişen ve tedavide tolvaaptan verilen hastaların kayıtları sistemden taranıp retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hiponatremisi olup tolvaaptan verilmiş olan 59 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Gebelik, malignite ve 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Tolvaaptan (15 mg) verilen hastaların 0., 3. ve 5. günlerdeki serum Na<sup>+</sup> değerleri incelenip, tolvaaptanın Na<sup>+</sup> üzerindeki etkilerinin araştırılması planlanmıştır.

İstatistiksel analiz için SPSS 20 paket programı kullanılmıştır. Hasta verilerinin analizi için ortalama standart sapma, yüzdeler kullanılarak dağılımları incelenmiştir. Na<sup>+</sup> değerlerindeki değişimlerin istatistiki olarak anlamlılıklarını değerlendirmek için bağımlı gruplarda *t*-testi kullanılmıştır. Çalışmada Harran Üniversitesi'nden hasta kayıtlarının kullanılması için kurum izni ve etik kurul onayı alınmıştır (02/06/2020 tarih ve E.19703 sayılı karar).

## Bulgular

Toplam 59 hastanın 41'i (%70) kalp yetmezliği, 18'i ise (%30) sirozdur. Hastaların 35'i (%59) kadın, 24'ü (%41) erkek, yaş ortalaması 67.06 ± 13.35, yaş dağılımı 21-89 arasındadır.

Sirozlu olguların tamamı dekompanse karaciğer sirozu, Meld skoru ortalama 22.22 ± 3.87 (dağılımı 14-29), Child Pugh skoru

10.22 ± 1.55 (dağılımı 7-13) bulunmuştur. Siroz hastalarında 0., 3. ve 5. günlerdeki Na<sup>+</sup> değerleri sırasıyla 120.94 ± 3.88, 125.94 ± 4.20, 128.61 ± 5.58 (dağılımı sırasıyla 113-128, 120-134, 118-138) mEq/L olup, 3. ve 5. günlerde Na<sup>+</sup> anlamlı olarak yükselmiştir (*p*<0.0001, *p*<0.0166).

Kalp yetmezliği olan hastalarda 0., 3. ve 5. günlerdeki Na<sup>+</sup> değerleri sırasıyla 128.68 ± 7.32, 133.43 ± 4.61, 132.77 ± 5 (dağılımı sırasıyla 111-143, 124-142, 123-146) mEq/L olup, 3. günde Na<sup>+</sup> artışı anlamlı iken (*p*<0.0166), 3 ve 5. gün arası Na<sup>+</sup> artış değeri anlamlı olarak yükselmemiştir (*p*>0.587) (Tablo 1). Tedavi sırasında ve sonrasında hiçbir hastada hipernatremi (serum Na<sup>+</sup>>150 mEq/L) gelişmemiştir. Tolvaaptan verilen hastalarda bu ilaca bağlı olduğu düşünülen ve ilacın kesilmesini gerektirecek ciddi yan etki saptanmamıştır.

## Tartışma

Siroz ve kalp yetmezliği olan hastalarda hiponatremi sık görülen ve düzeltilebilir bir elektrolit bozukluğudur. Bu çalışmada tolvaaptanın sirotik hastalarda ve kalp yetmezliği olan hastalarda erken dönemde serum Na<sup>+</sup> değeri üzerindeki etkinliği ve olası yan etkisi olup olmadığının retrospektif olarak değerlendirilmesi ve literatür ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Kinugawa ve ark. yaptıkları çalışmada tolvaaptanın klinik etkinliği ve güvenliği büyük ölçekli bir analizle doğrulanmıştır. 7.5 mg dozun, 15 mg doz kadar etkili olduğu ve daha güvenli bir profile sahip olduğu gösterilmiştir. Tolvaaptana yanıt

**Tablo 1.** Tolvaaptanın Siroz ve Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Na<sup>+</sup> Üzerindeki Etkinliği

	Sodyum (Na <sup>+</sup> ) mEq/L			<i>p</i> <sup>1</sup>	<i>p</i> <sup>2</sup>
	0.gün	3.gün	5.gün		
<b>Siroz</b>	120.94 ± 3.88 (113-128)	125.94 ± 4.20 (120-134)	128.61 ± 5.58 (118-138)	<b>&lt;0.0001</b>	<b>&lt;0.0166</b>
<b>Kalp Yetmezliği</b>	128.68 ± 7.32 (111-143)	133.43 ± 4.61 (124-142)	132.77 ± 5 (123-146)	<b>&lt;0.0166</b>	<b>&gt;0.587</b>

*p*<sup>1</sup>: 0. ve 3.gün arası değerlendirme, *p*<sup>2</sup>: 3. ve 5. gün değerlendirilmesi

verenlerde tüm nedenlere bağlı mortalitede düzelme olduğu ileri sürülmüştür (9). Bizim hastalarımıza günlük 15 mg oral tolvaptan verilmiş ve ilacın kesilmesini gerektirecek ciddi yan etki saptanmamıştır.

Tolvaptanın etkileri ile ilgili birkaç kısa vadeli öngörüler bildirilmiş olsa da, uzun dönem sağ kalıma etkileri ile ilgili faktörler belirsizdir. 459 hepatik ödemli hastanın değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada, 407 tolvaptan alan, 266 erkek, 141 kadın, ortalama yaş 68 (28-93 yaş) hastadan %59.7'sinde kısa dönemde cevap alınmıştır. Bu çalışmada tolvaptana kısa süre yanıtın 1 yıllık sağ kalım oranlarını iyileştirebileceği ileri sürülmüştür. Sirotik hastaların değerlendirildiği bu çalışmalarda hastaların yaş ortalaması, bizim hastalarımızın yaş ortalamasına benzer olup, cinsiyet dağılımı olarak çalışmamızda kadın oranı (%59) bu çalışmaların aksine daha yüksektir. Her iki çalışmada tolvaptanın kısa süreli etkilerinin yanı sıra uzun dönem sonuçları da değerlendirilmiştir, ancak çalışmamızda sadece kısa dönem  $\text{Na}^+$  değeri üzerine etkinliği çalışılmıştır. Hepatik ödemi olan sirotik hastada prognoz kötüdür. Tolvaptan, dekompanse sirozlu hastalarda asit dahil hepatik ödemi iyileştirir. 84 sirozlu hastada tolvaptan tedavisine cevabın değerlendirildiği bir başka çalışmada, hastaların 55'inde (%65.5) cevap alındığı, ortalama 2.52 kg kilo azalması sağladığı gözlenmiştir. Tolvaptana cevap verenler ve vermeyenler arasında ortalama sağ kalım farkı olmamakla birlikte, yanıt veren ve 3 ay içerisinde yeniden alevlenmeyen hastalar, yanıt vermeyenlere göre daha uzun ortalama sağ kalım göstermişlerdir. Sonuç olarak dekompanse sirozlu hastalarda erken yanıt değil, kalıcı yanıtın hasta sağ kalımı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (10.11). Bir diğer çalışmada tolvaptan tedavisinin hastaların %63.8'inde serum  $\text{Na}^+$  değerlerini düzelttiği, buna karşın plasebo kullananlarda bu oranın sadece %36.2 olduğu gösterilmiştir ( $p<0.05$ ). Altı aylık hayatta kalma oranı plasebo kolunda %68.97 iken, tolvaptan alan hastalarda %89.94

( $p<0.05$ ) olarak saptanmıştır. Tolvaptan tedavisi alan hastalarda 6 aylık takipte, serum  $\text{Na}^+$  değerleri %81.32 kararlı düzeyde iken, buna karşın plasebo kullananlarda bu oran sadece %24 ( $p<0.05$ ) saptanmıştır. Bu çalışmayla tolvaptanın hiponatremisi olan dekompanse sirozlu hastaların çoğunda kısa süreli sağ kalımı arttırdığı ve serum  $\text{Na}^+$  düzeyini düzelttiği gösterilmiştir (12). Tolvaptanın hepatik asitli hastalarda vücut su tutulumu ve hiponatremide sağ kalıma etkisi ile ilgili başka bir çalışmada 2007 ve 2017 arası, diüretik kullanan (furosemid, spironolaktone veya tolvaptan) 628 hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışmada tolvaptan kullanan ( $n=278$ ) ve kullanmayan ( $n=350$ ) iki grup karşılaştırılmıştır. Tolvaptan grubunda sağ kalım oranı daha yüksek bulunmuştur ( $p=0.005$ ), tolvaptanın sağ kalım üzerinde bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir (hazard ratio 0.721,  $p<0.001$ ). Bu çalışma tolvaptanın hepatik asitli hastaların prognozunu iyileştirebileceğini göstermiştir (13). Literatürde asidi olan sirotik hastalarda genel olarak tolvaptanın erken dönemde hiponatremiyi düzelttiği, kilo kaybını azalttığı gösterilmiştir. Her ne kadar veriler sınırlı olsa da sağ kalımı iyileştirdiğine dair sonuçlar bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda tolvaptanın sadece kısa dönem hiponatremiye etkisi araştırılmış, tolvaptan sonrası  $\text{Na}^+$  değerlerinde başlangıç değere göre anlamlı düzelme saptanmıştır.

Refrakter asit de dekompanse sirozun önemli komplikasyonlarından biri olup, artmış mortalite oranlarıyla ilişkilidir. Siroz ve asiti olan 9 çalışmadan derlenmiş 736 hastalık seride tolvaptana cevabın genel sağ kalımın iyileşmesi ile belirgin bağlantılı olduğu gösterilmiştir (hazard ratio %0.42, 95 CI [0.31-0.58]). Bu meta-analiz siroz ve refrakter asit olan hastalarda tolvaptan cevabının prognostik rolü olduğunu desteklemektedir (14). Sirozlu hastaların sağ kalımı için böbrek fonksiyonunun korunması önemlidir. Tolvaptan tedavisi sırasında diüretik dozu uygun şekilde ayarlanmalıdır (15). Tolvaptanın



inefektif veya yetersiz etkide olduğu böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalarda diüretiklerin dozunun azaltılması etkili olabilir, ayrıca yüksek dozda diüretiklerin neden olduğu böbrek fonksiyonlarında kötüleşmeyi önleyerek, karaciğer sirozu olan hastaların sonuçlarını iyileştirebilir (16). Çalışmamızda tolvaptan tedavisi sırasında ilacın kesilmesini gerektirecek yan etki ve hipernatremi saptanmamıştır.

Vazopressin reseptör antagonistleri, akut dekompanse ve kronik kalp yetmezliğinin tedavisi için yeni bir terapötik sınıfı temsil etmektedir. Son yirmi yılda, birkaç büyük randomize kontrollü klinik çalışma, akut veya dekompanse kronik kalp yetmezliği tedavisine eklenen vazopressin reseptör antagonistlerinin yararlarını ve risklerini araştırmıştır. Yayınlanmış çalışmaların çoğu, tolvaptanı hastanede yatan kalp yetmezliği tanılı hastaların tedavisi için kullanmıştır. Birincil hedefler olarak tolvaptanın; diürez, serum Na<sup>+</sup> düzeyleri ve kısa/uzun vadeli klinik sonuçlar üzerindeki genel etkilerine odaklanılmıştır (17). Tolvaptan hemodinamik stabil olmayan kalp yetmezliği hastalarında güçlü diüretik etkilidir. Akut dekompanse kalp yetmezliği ve aort stenozu olan hastalarda düşük doz tolvaptanın güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (18). Tolvaptan semptomatik konjesyonu ve hiponatremisi olan hastalarda da etkili bir tedavidir. Sürekli akışlı sol ventriküler destek cihazı (*Continuous-flow left ventricular assist devices* -LVADs) kullanan hastalarda, etkinliği ile ilgili yapılan çalışma şöyledir. Toplam 217 ardışık LVAD'lı hastadan tolvaptan kullanan yaş ortalaması 46 ± 14 ve 14' ü erkek olan 20 hasta çalışmaya alınmış, ortalama 4 (1-8) gün tolvaptan kullanılarak değerlendirilmiş; tolvaptan kullanımı sonrasında öncesine göre, idrar çıkışı 2.623 ± 1.109 mL/gün'den 4.308 ± 1.432 mL/gün'e artmış ( $p<0.001$ ) ve tolvaptan tedavisi sonrası serum Na<sup>+</sup> 127 ± 3'den 133 ± 3 mEq/L'e ( $p<0.001$ ) artmış olduğu gözlenmiştir. Hiçbir hastada hipernatremi (serum Na<sup>+</sup>>150 mEq/L) gelişmemiş ve 90

günlük mortalite, tolvaptan kullanmayan grupla benzerlik göstermiştir ( $p=0.918$ ). Sağ kalımdan bağımsız yeniden hastaneye yatış oranlarının da benzer olduğu görülmüştür ( $p=0.751$ ). Sonuç olarak tolvaptanın LVAD implantlı kalp yetmezliği olan hastalarda kısa süreli kullanımının diürez ve hiponatreminin düzeltilmesinde güvenli ve etkili olduğu bulunmuştur (19). Akut dekompanse kalp yetmezliğinde konjesyonu düzeltmek için kullanılan diüretikler böbrek fonksiyonlarında kötüleşmeye neden olmaktadır. Tedaviye tolvaptanın eklenmesinin bu kötüleşmeyi ve mortaliteyi azaltmadığı, ancak kilo kaybında artış ve hiponatreminin düzeltilmesine katkısı olduğu gösterilmiştir (20). Akut kalp yetmezliğinde tolvaptan ile ilgili başka bir çalışmada serum Na<sup>+</sup>'nın erken artırılması ve bu amaçla tolvaptanın erken başlanması yararlı olabileceği ileri sürülmüştür (21). Tolvaptanın kalp yetmezliğinde etkinlik ve güvenliği ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (22). Kalp yetmezliğinde tolvaptanın sağ kalıma etkisi ile ilgili siroz hastalarındaki kadar olumlu sonuçlar bildiren araştırma yoktur. Ancak tedavide yerini almaktadır. Bizim hastalarımızın %70'ini kalp yetmezliği hastaları oluşturmaktadır. Kalp yetmezliği olan hastalarda 0., 3. ve 5. günlerdeki Na<sup>+</sup> değerleri sırasıyla 128.68 ± 7.32, 133.43 ± 4.61, 132.77 ± 5 (dağılımı sırasıyla 111-143, 124-142, 123-146) olup, 3. günde Na<sup>+</sup> artışı anlamlı iken ( $p<0,0166$ ), 3 ve 5.gün arası Na<sup>+</sup> artış değeri anlamlı olarak yükselmemiştir ( $p>0.587$ ). Bu hasta grubunda da ilacın kesilmesini gerektirecek yan etki ve hipernatremi saptanmamıştır.

### Sonuç

Tolvaptan sirozlu hastalarda, Na<sup>+</sup>'yı başlangıç değerine göre 3. ve 5. günde anlamlı olarak yükseltmiştir. Kalp yetmezliğinde ise Na<sup>+</sup>'yı 3.günde anlamlı yükseltirken 3.ve 5.gün arasında anlamlı yükselme sağlamamıştır. Tolvaptan her iki hastalık grubunda Na<sup>+</sup> değerini ilk üç günde yükseltmesi anlamlıdır. Tolvaptanın sirotik ve kalp yetmezliği olan

hiponatremik hastalarda erken dönem etkinlik ve güvenliği ile ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç halen devam etmektedir.

#### **KAYNAKLAR**

1. Peri A. Management of hyponatremia: causes, clinical aspects, differential diagnosis and treatment. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019;14(1):13-21.
2. Shiba S, Chu PS, Nakamoto N, et al. Clinical implications with tolvaptan on monitored bioimpedance-defined fluid status in patients with cirrhotic ascites: an observational study. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):53.
3. Barajas-Galindo DE, Vidal-Casariğo A, Gomez-Hoyos E, et al. Clinical experience with Tolvaptan outpatient use. Cost and effectiveness in 9 cases. *Gac Med Mex.* 2020;156(1):78-81.
4. Sola E, Gines P. Hypervolemic Hyponatremia (Liver). *Front Horm Res.* 2019;52:104-112.
5. Sakaida I, Terai S, Kurosaki M, et al. Real-world effectiveness and safety of tolvaptan in liver cirrhosis patients with hepatic edema: results from a post-marketing surveillance study (START study). *J Gastroenterol.* 2020;55(8):800-810.
6. Kida Y. Positive Response to Tolvaptan Treatment Would Be a Good Prognostic Factor for Cirrhotic Patients with Ascites. *Dig Dis.* 2019;37(3):239-246.
7. Kin H, Matsumura K, Yamamoto Y, et al. Renoprotective effect of tolvaptan in patients with new-onset acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7(4):1764-1770.
8. Kinugawa K, Sato N, Inomata T. Effects of Tolvaptan on Volume Overload in Patients with Heart Failure. *Int Heart J.* 2018;59(6):1368-1377.
9. Kinugawa K, Sato N, Inomata T, et al. Real-World Effectiveness and Tolerability of Tolvaptan in Patients With Heart Failure- Final Results of the Samsca Post-Marketing Surveillance in Heart Failure (SMILE) Study. *Circ J.* 2019;83(7):1520-1527.
10. Atsukawa M, Tsubota A, Takaguchi K, et al. Analysis of factors associated with the prognosis of cirrhotic patients who were treated with tolvaptan for hepatic edema. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(7):1229-1237.
11. Kanayama K, Chiba T, Kobayashi K, et al. Long-term administration of Tolvaptan to patients with decompensated cirrhosis. *Int J Med Sci.* 2020;17(7):874-880.
12. Wang S, Zhang X, Han T, et al. Tolvaptan treatment improves survival of cirrhotic patients with ascites and hyponatremia. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):137.
13. Hiramine Y, Uto H, Mawatari S, et al. Effect of tolvaptan on the prognosis of patients with hepatic ascites. *Hepatol Res.* 2019;49(7):765-777.
14. Bellos I, Kontzoglou K, Psyrris A, et al. Tolvaptan Response Improves Overall Survival in Patients with Refractory Ascites: A Meta-Analysis. *Dig Dis.* 2020;38(4):320-328.
15. Tajiri K, Tokimitsu Y, Ito H, et al. Survival Benefit of Tolvaptan for Refractory Ascites in Patients with Advanced Cirrhosis. *Dig Dis.* 2018;36(4):314-321.
16. Iwamoto T, Maeda M, Saeki I, et al. Analysis of tolvaptan non-responders and outcomes of tolvaptan treatment of ascites. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(7):1231-1235.
17. Gunderson EG, Lillyblad MP, Fine M, et al. Tolvaptan for Volume Management in Heart Failure. *Pharmacotherapy.* 2019;39(4):473-485.
18. Watanabe Y, Nara Y, Hioki H, et al. Short-term effects of low-dose tolvaptan in acute decompensated heart failure patients with severe aortic stenosis: The LOHAS registry. *Int J Cardiol.* 2020;305:82-86
19. Uojima H, Hidaka H, Tanaka Y, et



- al. Furosemide Dose Changes Associated with Furosemide/Tolvaptan Combination Therapy in Patients with Cirrhosis. *Dig Dis*. 2020;38(1):38-45.
20. Ma G, Ma X, Wang G, et al. Effects of tolvaptan add-on therapy in patients with acute heart failure: meta-analysis on randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2019;9(4):e025537.
21. Matsumura K, Morishita S, Taniguchi N, et al. Prognostic factors for long-term outcomes in acute decompensated heart failure patients under tolvaptan treatment. *Heart Vessels*. 2019;34(4):607-615.
22. Gao WQ, Meng XD, Sun Z. Efficacy of tolvaptan for chronic heart failure: Study protocol for a systematic review of randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(7):e14540.



## Bazı Uçucu Yağların *P. aeruginosa* PAO1 Virülansında Etkinliği

Ebru ÖNEM<sup>1</sup>, Hasan Cumhuri SARISU<sup>2</sup>

### Öz

**Amaç:** Bitkisel kökenli bazı uçucu yağların antibakteriyel etkinlikleri ile *Pseudomonas aeruginosa*'da, Quorum Sensing-çevreyi algılama (QS) sistemi üzerine inhibisyon etkilerinin araştırılması.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada, limon (*Citrus limonum*), bergamot (*Citrus aurantium*), lavanta (*Lavandula angustifolia*) uçucu yağlarının *P. aeruginosa* PAO1'de virülans faktörleri olan elastaz ve pycocyanine pigment üretimi ile kayma hareketi ve biyofilm oluşumu üzerine inhibisyon etkileri anti-QS aktivite testleri ile belirlenmiştir. Ayrıca bazı Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler üzerinde antibakteriyel etkinlikleri araştırılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmada inhibisyon etkisi araştırılan her üç yağın da virülans faktörleri üzerine farklı oranlarda inhibisyon etkilerinin olduğu, en yüksek aktivitenin biyofilm oluşumu üzerine olduğu görülmüştür. Bergamot %85 oranında en yüksek inhibisyon yeteneğine sahip iken, lavanta %76, limonun ise %65 oranında etkili oldukları saptanmıştır ( $p < 0.01$ ).

**Sonuç:** Antibiyotik direncine karşı geliştirilen stratejiler arasında QS olarak adlandırılan bakteriler arası iletişimin inhibisyonu ve fitofarmasötiklerin kullanımı yer almakta olup, yapılan bu çalışma ile elde edilen bulgular her iki stratejinin umut vaat ettiğini desteklemektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Bakteriyel iletişim, PAO1, Antibiyofilm, Uçucu yağ

### Activities of Some Essential Oils in *P. aeruginosa* PAO1 Virulence

#### Abstract

**Objective:** Investigation antibacterial potential of some essential oils and inhibition effect in *Pseudomonas aeruginosa* on Quorum Sensing (QS) system.

**Material and Methods:** In the study, the inhibition effects of essential oils of lemon (*Citrus limonum*), bergamot (*Citrus aurantium*), lavender (*Lavandula angustifolia*) on elastase and pycocyanine pigment production, which are virulence factors in *P. aeruginosa* PAO1, and swarming motility and biofilm formation were performed by anti-QS activity tests. Also antibacterial activity on some Gram-positive and Gram-negative bacteria were investigated.

**Results:** As a result, it was seen that all three oils have inhibition effect on virulence factors by different inhibition rate, and the highest activity was on biofilm formation in all three oils. Bergamot had the highest inhibitory ability at 85%, while lavender was 76% and lemon was 65% effective ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** Among the strategies developed against antibiotic resistance are the inhibition of communication between bacteria called QS and the use of phytopharmaceuticals most potent ones the findings obtained in this study support the promise of both strategies.

**Keywords:** Bacterial communication, PAO1, Antibiofilm, Essential oil

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta-Türkiye

<sup>2</sup>Meyvecilik Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü, Eğirdir, Isparta-Türkiye

Yazışma adresi: Dr. Ebru ÖNEM, Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta-Türkiye Tel: 246 2110329 e-posta: ebruonem@sdu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-7770-7958

Geliş Tarihi: 27 Nisan 2021 Kabul Tarihi: 14 Haziran 2021

DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/TFK\_v04i2004

## Giriş

*Pseudomonas aeruginosa*, insan, bitki ve hayvanlarda hastalığa neden olabilen yaygın, fırsatçı bir bakteri olup, çoklu ilaç direnci gösteren, gelişmiş antibiyotik direnç mekanizmaları ve ventilatörle ilişkili pnömone ve çeşitli sepsis sendromları gibi ciddi hastane kaynaklı enfeksiyonlardan sorumludur (1). *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* gibi patojenik bakteri türlerine kıyasla daha düşük virülen özelliğe sahip olsa da geniş çaplı kolonizasyon yapabilme ve kalıcı biyofilm oluşturma yeteneği ile ciddi enfeksiyonlara yol açabilmektedir (2). *P. aeruginosa* kaynaklı enfeksiyon hastalıklarının meydana gelişinde önemli rolü olan virülans faktörlerinin salınımı, çevreyi algılama sistemi olarak adlandırılan sistem kontrolünde gerçekleşmektedir. Sistemin temeli, bakterilerin buldukları ortama sinyal molekülü olarak adlandırılan bir takım maddeleri sentezlemeleri ve bu sayede ortamdaki popülasyon yoğunluklarını algılayarak özel genlerin ekspresyonunu gerçekleştirmelerine dayanmaktadır (3). Bakteriler bu şekliyle yüzlerce kollektif davranış sergilemekte olup, patojen mikroorganizmaların virülansta rol oynayan faktörlerin bu yolla sentezi büyük önem taşımaktadır (4). *P. aeruginosa*, sistem aracılığı ile biyofilm oluşumu başta olmak üzere ekzotoksin A, piyosiyenin ve elastaz B gibi virülans faktörlerini sentezlemektedir. QS sistemi temel olarak Açıl Homoserin Lakton (AHL) sinyal molekülü, AHL sentaz enzimi ve AHL ile bağlandığında hedef genlerin transkripsiyonunu başlatan regülatör proteininden oluşmaktadır (5).

Sistemin keşfi, son yıllarda enfeksiyon hastalıkları ile mücadelede tedaviyi sınırlayan antibiyotik direnci sebebiyle alternatif arayan bilim insanları için umut olmuştur. QS sistemi, AHL sentaz aktivitesinin azaltılması, AHL'lerin üretimini inhibisyonu, AHL'lerin yıkılması gibi farklı yollarla baskılanmaktadır (6). Bu doğrultuda sistemin baskılanmasını hedef alan pek çok sentetik ve doğal molekül

çalışmaların odağı olmuştur. Doğal kaynaklı bileşikler, biyolojik olarak metabolize olmaları, ciddi yan etkilerinin azlığı gibi nedenlerle tıbbi alanlarda her zaman dikkate alınmış ve mikrobiyal çalışmalarda da sıklıkla araştırma konusu olmuştur. Uzun yıllar boyunca doğrudan bitki kısımları kullanılarak yapılan tedaviler gelişen teknoloji eşliğinde tekrar ele alınarak fitofarmasötikler olarak uygulama alanı bulmuştur (7). Bitkisel drog olarak ifade edilen ve bitki yaprak, çiçek, kök, kabuk, meyve, toprak üstü kısımlarından farklı yollarla elde edilen uçucu yağlar sahip oldukları zengin içerikleri ile antiinflamatuvar, antidiyabetik, antioksidan, sedatif, anksiyolitik, antihepatoprotektif, antikanser ve antimikrobiyal pek çok özelliğe sahiptirler (8). Yapılan bu çalışma ile limon, lavanta ve bergamot uçucu yağlarının bazı Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler üzerine antibakteriyel etkileri incelenmiştir. Ayrıca, *P. aeruginosa* PAO1'de virülans sorumlu olan elastaz, piyosiyenin üretimi ile kayma hareketi ve biyofilm oluşumu üzerine inhibisyon etkileri araştırılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

### *Uçucu Yağlar ve Bakteriyel Suşlar*

Çalışmada kullanılan limon (*C. limonum*), bergamot (*C. aurantium*) ve lavanta (*L. angustifolia*) uçucu yağları ticari olarak temin edilmiştir. Yağların antibakteriyel aktivitesi Gram pozitif (*B. cereus* ATCC 11778, *E. faecalis* ATCC 29212, *L. monocytogenes* ATCC 7644, *S. aureus* ATCC 25923, MRSA ATCC 43300) ve Gram negatif (*E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *P. aeruginosa* PAO1) bakterileri ile anti-quorum sensing etkisi *P. aeruginosa* PAO1 (PT5 orijinal tip) suşu üzerinde test edilmiştir.

### *Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK)*

Uçucu yağların, antibakteriyel etki gösterdikleri MİK değerlerinin belirlenmesinde mikrodilüsyon yöntemi kullanıldı. Bu yöntemde 96 kuyucuklu mikropalaklar hazırlandı. Mueller Hinton Broth besiyeri bulunan kuyucuklara 100 µL örnek eklenerek

sırasıyla iki kat seri dilüsyonlar yapıldı. 0.5 McFarland ( $10^8$ /mL) bulanıklığına göre hazırlanan bakteri süspansiyonundan 5µL eklenen mikropalaklar 30/35°C'de bir gecelik inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonu takiben mikropalaklar değerlendirildi. Üremenin olmadığı en küçük konsantrasyon minimum inhibisyon konsantrasyon (MİK) değeri olarak belirlendi.

#### *QS Aktivite Testleri Elastaz Üretimi*

Elastaz üretimi üzerine uçucu yağların inhibisyon etkisi Elastin Kongo Red (ECR) testi ile araştırıldı (9). Yöntem 10 mL LBB (Luria Bertani Broth) besiyerine uçucu yağların 100 µL eklenerek 37°C'de, çalkalamalı inkübatörde 14-16 saat üretilmesi ve inkübasyon sonunda kültürlerin süpernatant kısmından 100 µL üzerine 900 µL ECR tamponu (100 mM Tris, 1 mM  $CaCl_2$ , pH 7.5, 20 mg ECR ) ilave edilerek ve 37°C'de 3 saat 200 rpm'de inkübasyona bırakılmasını içermektedir. İnkübasyon sonucunda çözülmemiş olan ECR'nin santrifüj edilerek uzaklaştırılması ve süpernatantın OD 495 nm'de okunması da yöntemin son basamağı olup, çalışma 3 tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir.

#### *Piyosyanin Üretimi*

Piyosyanin pigment üretimi üzerine inhibisyon etkisi test edilecek uçucu yağlar LBB besiyerine 100 µL; 600 nm'de OD 0.05 bakteri kültürü ile birlikte eklenerek 37°C'de 16-18 saat çalkalanarak inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda kültür ortamına 5 mL kloroform eklenip 30 saniye vortekslendi. Ayrılan faz 2 mL olacak şekilde cam tüplere konuldu ve üzerine 1 mL HCL- $H_2O$  karışımı ( $0.2 \text{ mmol}^{-1}$ ) ilave edilerek 30 saniye vortekslendi. Tüplerin üst kısmında oluşan pembe faz OD 520 nm'de okunarak kaydedildi (10).

#### *Kayma Hareketi*

Kayma hareketi, 8 g nutrient broth  $1^{-1}$ , 5 g bakto agar  $1^{-1}$  ve %0.5 glikoz içeren besiyeri içerisine inhibisyon etkisi araştırılan yağların 200 µL eklenmesi ve besiyerleri katılaştıktan

sonra merkezine bir gece önce ekilmiş olan bakteri kültürlerinin santrifüj edilerek süpernatant kısmından 5 µL inoküle edilerek, 37°C'de 16-18 saat inkübasyona bırakılması ile gerçekleştirildi. İnkübasyon sonunda kayma hareketi, inokülasyonun yapıldığı noktadan çevreye doğru olan yayılmanın çapının ölçülmesi ile tespit edildi (11). Sonuçlar kayma hareketi özelliğine sahip olan PAO1 suşuyla karşılaştırılarak değerlendirildi.

#### *Biyofilm Oluşumu*

Biyofilm oluşumu testinin ilk basamağı 200 µL LBB besiyeri içeren 96-kuyucuklu plaklara uçucu yağların 20 µL ve 0.5 McFarland bulanıklığa eş değer 10 µL PAO1 bakteri kültürünün eklenerek 48 saat inkübasyona bırakılması; ikinci basamağı inkübasyon sonrası plak içeriğinin dökülerek 3 kez saf su ile yıkanması ve yıkama işlemi tamamlandıktan sonra tüplere %0.1'lik kristal viyole çözeltisinden 250 µL eklenerek 30 dakika beklenmesi; üçüncü basamağı ise kristal viyolenin dökülerek plağın 5 kez saf su ile yıkanmasından oluşmaktadır. Son basamakta ise kuyucuklara 250 µL %95'lik etanol ilave edilerek 15 dakika bekletilmiştir ve sonuçlar 570 nm'de (Epoch Microplate Spektrofotometre) okunmuştur (12). Sonuçlar biyofilm oluşturma özelliğine sahip olan *P. aeruginosa* PAO1 suşuyla karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

#### *İstatistiksel Değerlendirme*

Deneyler tesadüf parselleri deneme desenine göre yapılmış olup, üç tekerrürlü ve her tekerrürde üç deney tasarlanmıştır. Ortalamalar arasındaki farklılıklar LSD çoklu karşılaştırma testine göre harflendirilmiştir.

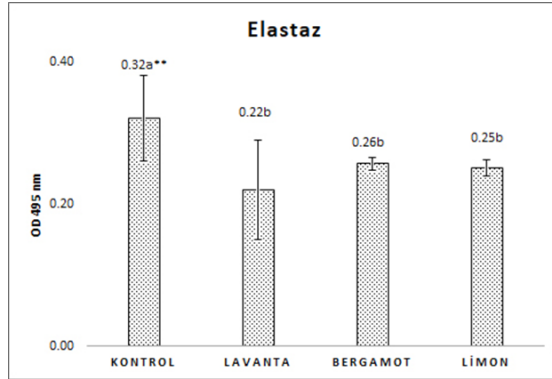
#### **Bulgular**

Uçucu yağların farklı bakteriler üzerinde gösterdikleri antibakteriyel etkinlik minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değerleri Tablo1'de verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre *B. cereus*'a her üç yağ en düşük konsantrasyonda etki göstermiştir.

**Tablo 1.** Bergamot, Lavanta, Limon Uçucu Yağların MİK Değerleri

Mikroorganizmalar	Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu		
	Bergamot (µL/mL)	Lavanta (µL/mL)	Limon (µL/mL)
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	3.125	12.5	6.25
MRSA ATCC 43300	1.563	25	6.25
<i>L. monocytogenes</i> ATCC 7644	6.25	12.5	3.125
<i>B. cereus</i> ATCC 11778	0.391	0.781	0.781
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	6.25	25	6.25
<i>E. coli</i> ATCC 25922	3.125	12.5	3.125
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	3.125	6.25	6.25
<i>P. aeruginosa</i> PAO1	6.25	12.5	12.5

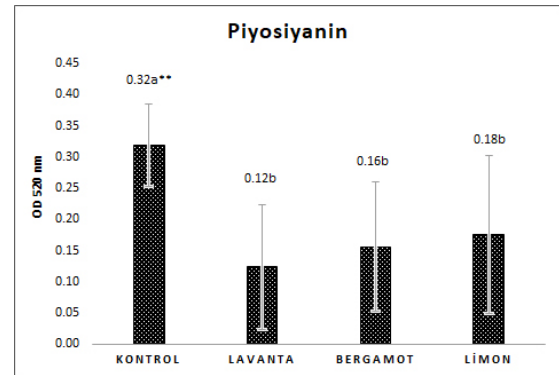
Çalışmaya dahil edilen ve *P. aeruginosa*'da virülanstan sorumlu olan elastaz, piyosiyenin üretimi ile kayma hareketi üzerine etkisi araştırılan limon, bergamot ve lavanta uçucu yağlarının farklı oranlarda inhibisyon etki gösterdiği tespit edilmiştir.



**Şekil 1.** Farklı uçucu yağların elastaz üretimi. \*\*Farklı harflerle gösterilen ortalamalar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.01$ ).

Uçucu yağların elastaz aktivitesi üzerine inhibisyon etkisi, PAO1 in ürettiği elastaz enziminin ortama eklenen ECR içeren tamponda yer alan elastin-boya miktarının spektrofotometrik olarak ölçülmesi prensibine dayanmaktadır. İnhibisyon etkisi araştırılan lavanta, bergamot ve limon yağları elastaz üretimi üzerine sırasıyla %31, %20, %22

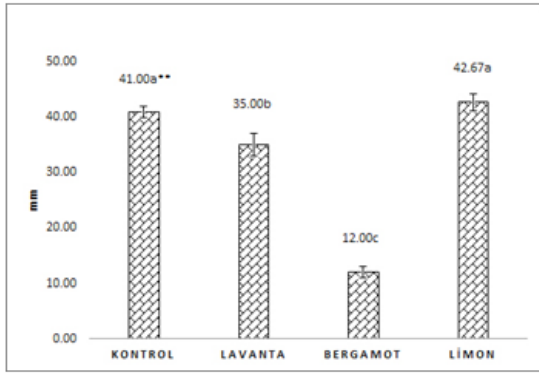
oranında etki göstermiş ve bulunan bu sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p<0.01$ ) (Şekil 1).



**Şekil 2.** Farklı uçucu yağların piyosiyenin pigmentleri. \*\*Farklı harflerle gösterilen ortalamalar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.01$ ).

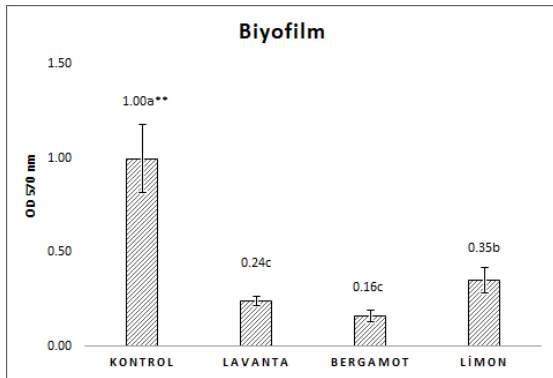
Piyosiyenin pigment üzerine ise lavanta uçucu yağının %61 ile en yüksek inhibisyon oranına sahip olduğu, bergamot uçucu yağının %51, limonun ise %45 etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2).

Kayma hareketi testine göre ise bergamot uçucu yağının PAO1 in yapmış olduğu kayma hareketi üzerine %71 oranında yüksek inhibisyon etki gösterdiği, limon yağının ise herhangi bir etki göstermediği bulunmuştur (Şekil 3).



**Şekil 3.** Farklı uçucu yağların kayma hareketi üzerine etkileri. \*\*Farklı harflerle gösterilen ortalamalar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.01$ ).

QS sistemi kontrolünde gerçekleşen biyofilm oluşumu üzerine ise çalışılan uçucu yağların üçünün de güçlü inhibisyon etkisi olduğu görülmüştür. Bu etki en yüksek bergamot uçucu yağında (%84) tespit edilirken, lavanta ve limon yağları sırasıyla %76, %65 oranında inhibisyon göstermiştir (Şekil 4).



**Şekil 4.** Uçucu yağların biyofilm oluşumu üzerine etkileri. \*\*Farklı harflerle gösterilen ortalamalar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.01$ ).

### Tartışma

Bitkilerle tedavi insanlığın varoluşuna dayanmakta olup, son yıllarda gelişen teknoloji ile birlikte içeriklerinin aydınlatılması bitkilere olan güveni arttırmıştır. Farklı yollarla ekstrakt ya da uçucu yağ olarak elde edilen ürünler fitoterapi ve aromaterapinin gelişimine katkı sağlamış ve terapötik amaçlı kullanımı artmıştır. Özellikle de, bitkilerin farklı kısımlarından elde edilen uçucu yağların, çok yoğun uçucu maddeler içeren terapötik etkileri

olduğu bilinmektedir (13). Bu çalışmada bergamot, lavanta ve limon uçucu yağlarının bazı Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler üzerine antibakteriyel etkisi araştırılmış ve her üçü de çalışılan mikroorganizmalar üzerinde farklı oranlarda antibakteriyel etki göstermiştir. Bitkilerden elde edilen uçucu yağların aktif madde bileşenlerinin oranı, verimi ve elde edilme yöntemleri, yetiştiği bölge ve toplama zamanına göre değişebilmektedir (14). Bu bilgilerin doğruluğunu gösterir nitelikte olan bir çalışmada, farklı bölgelerden elde edilen ve ticari olarak satın alınan bergamot uçucu yağlarının *L. monocytogenes* suslarında antibakteriyel etkinliğinin 0.625-5  $\mu\text{L}/\text{mL}$  aralığında değişen MİK değerlerine sahip olduğu bulunmuştur (15). Yapılan bu çalışmada *L. monocytogenes* için elde edilen MİK değeri 6.25  $\mu\text{L}/\text{mL}$  olup, bergamot, lavanta ve limon uçucu yağlarının en düşük MİK değeri Gram-pozitif *B. cereus* üzerinde olduğu gözlenirken, Gram negatif bakteriler üzerinde de 3.25-12.5  $\mu\text{L}/\text{mL}$  aralığında değişen MİK değerlerine sahip oldukları görülmüştür.

Patojen mikroorganizmalarda, patojenite de etkili olan virülans faktörlerinin ekspresyonunun QS sistemi ile gerçekleştiğinin keşfi, yapılan çalışmaların sistemin inhibisyonu üzerine yoğunlaşmasına sebep olmuştur. Çünkü bakterilerin birçok antibiyotiği tanıyan olması ve her geçen gün farklı bir mekanizma ile direnç geliştirmesi bakterileri öldürmek yerine hastalık yapma yeteneklerinin baskılanarak bakteriyel enfeksiyonlarla mücadelede yeni ve etkili bir strateji olarak düşünülmektedir. Sistemin inhibisyonu için sentetik ve doğal pek çok bileşen denenmektedir (16-20). *P. aeruginosa* hastalık oluşumundan sorumlu olan elastaz B, piyosiyenin gibi pek çok virülans faktörünün ekspresyonu çevreyi algılama sisteminin kontrolünde gerçekleşir (21, 22). Elastin akciğerlerdeki proteinin yaklaşık %30'unu oluşturan ve bu organa elastikiyet kazandırarak genişleyip daralmasını sağlayan bir proteindir (23). Klinik örneklerden izole edilen birçok *P. aeruginosa* izolatında



elastin hücrelerini parçalayan elastaz üretimi görülmüştür. Böylelikle lokal doku hasarı ve bunun sonucunda enflamatuvar reaksiyona sebep olarak, enfeksiyonun yayılmasına yardımcı olduğu bilinmektedir. Ayrıca kontakt lens ilişkili bakteriyel keratitlerin *P. aeruginosa*'nın ürettiği proteazlarla (alkalin proteaz, Las B elastaz) ilişkili olduğu da düşünülmektedir (24, 25). Dermal elastinin dejenerasyon da rol oynadığı düşünülen elastazın limon uçucu yağı ile inhibisyonunun invitro olarak araştırıldığı bir çalışmada 250 µg/mL konsantrasyonda %95 oranında inhibisyon gözlenmiştir (26). Bu çalışmada ise sub-MİK konsantrasyonunda PAO1'in ürettiği elastaz üretimi üzerinde %21 inhibisyon gözlenmiş ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ).

Pek çok *P. aeruginosa* suşu bakteriyel kolonilere mavi-yeşil renk veren çözünebilir fenazin türevi bir pigment olan piyosiyaniyi üretme özelliğine sahiptir. *P. aeruginosa* tarafından üretilen düşük molekül ağırlığına sahip olan piyosiyaniyi molekülü, önemli patojenite faktörlerinden birisidir. Solunum yolları siliyer aktivitesinin kesintiye uğramasından ve akciğerde oksidatif ve nötrofil bağlantılı doku hasarından sorumludur ve üretimi çevreyi algılama sisteminin kontrolü altında gerçekleşir (27). Lavanta, bergamot ve limon uçucu yağlarının piyosiyaniyi üretimi üzerine sırasıyla %61, %51 ve %45 oranında inhibisyon etkisi gözlenirken yapılan literatür taramasında tarçın tıbbi nane yağı gibi uçucu yağların piyosiyaniyi üretimi üzerine etkisinin araştırıldığı görülmüştür (28, 29).

*P. aeruginosa*'da virülanstan sorumlu iki önemli faktör kayma hareketi ve biyofilm oluşumudur. Kayma hareketi Pseudomonasın yarı katı yüzeylerde hızlı koordineli hareketi olup, biyofilm oluşumunun erken evresinde rol aldığı bilinmektedir (30). *P. aeruginosa* yapmış olduğu biyofilm ile antibiyotik

direncini arttırırken; kistik fibrozis, kronik yara enfeksiyonları, kronik orta kulak iltihabı, kronik obstrüktif akciğer hastalığına bağlı enfeksiyonlar gibi birçok inatçı enfeksiyona neden olmaktadır (31, 32). Pseudomonaslar dışında pek çok Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteri biyofilm yapma özelliğine sahip olup, klinik örneklerden izole edilen farklı *Klebsiella* türlerinde limon uçucu yağının inhibisyon etkisi araştırılmış ve *K. oxytoca* üzerinde etki olmazken, *K. ornithinolytica* ve *K. terrigena* üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Biyofilm oluşumu, bakterilerin antibakteriyel ajanlara ve radyasyonlara karşı duyarlılığını önemli ölçüde azaltarak bakteriyel dirençte önemli rol oynar. Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışma QS sisteminin biyofilm oluşumunda önemli rol oynadığını ve sistemin blokajının, biyofilm oluşumunu önleyerek, antibakteriyel ajanlara duyarlılığın arttırdığını göstermiştir (33). Bu yüzden sistemin inhibisyonu üzerine yapılan çalışmalar ile biyofilmin neden olduğu antibiyotik toleransını azaltarak etkili bir tedavi sürecinin gerçekleşmesine katkı sağlamaktadır. Bu çalışmada biyofilm oluşumu üzerine inhibisyon etkisi araştırılan uçucu yağların yüksek oranda etki gösterdiği, en yüksek inhibisyonun %85 ile bergamot yağında olduğu görülmüştür. Bunu sırasıyla %76 ve %74 oranları ile lavanta ve limon yağlarının takip ettiği tespit edilmiştir.

### Sonuç

Antibiyotik direncinin ciddi sağlıktehdiidi olduğu günümüzde, dirençli mikroorganizmalarla mücadelede yeni stratejiler aranmakta ve özellikle bitkilerin kullanımı ile QS sisteminin inhibisyonu üzerinde durulmaktadır. Yapılan bu çalışma ile bergamot, lavanta ve limon uçucu yağının bazı Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler üzerinde antibakteriyel etkisi ile çevreyi algılama sistemi üzerine inhibisyon etkisi araştırılmış ve sonuçta antibakteriyel etkilerinin yanı sıra ciddi anti-quorum sensing etkilerinin de olduğu tespit edilmiştir.



**KAYNAKLAR**

1. Diggle S, Whiteley, M. Microbe Profile: *Pseudomonas aeruginosa*: opportunistic pathogen and lab rat. *Microbiology* 2020; 166:30–33.
2. Høiby N, Ciofu O, Bjarnsholt T. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in cystic fibrosis. *Future Microbiol* 2010; 5(11): 1663–74.
3. Lerat E, Moran, NA. The Evolutionary History of Quorum Sensing Systems in Bacteria. *Mol Biol Evol* 2004; 21(5): 903-913.
4. Henke JM, Bassler BL. Bacterial social engagements. *Trends Cell Biol* 2004; 14(11): 648-656.
5. Altınok Ö, Gürpınar Ö, Eser Ö. Bakteriyel Biyofilmler. *Tıp Fakültesi Klinikleri* 2018; 1(2): 45-51.
6. Hemmati F, Salehi R, Ghotaslou R et al. Quorum Quenching: A Potential Target for Antipseudomonal Therapy. *Infect Drug Resist* 2020; 13: 2989-3005.
7. Ersöz T. Bitkisel İlaçlar ve Gıda Takviyeleri İle İlgili Genel Yaklaşım ve Sorunlar. *MİSED* 2012; 11-21.
8. Saab AM, Gambari R, Sacchetti G, et al. Phytochemical and pharmacological properties of essential oils from Cedrus species. *Nat Prod Res* 2018; 32(12): 1415-1427.
9. Ohman DE, Cryz SJ, Iglewski BH. Isolation and characterization of a *P. aeruginosa* PAO mutant that produces altered elastase. *J Bacteriol Res* 1980; 142: 836-842.
10. Essar DW, Eberly L, Hadero A, et al. Identification and Characterization of genes for a second anthranilate synthase in *P. aeruginosa*: interchangeability of the two anthranilate synthases and evolutionary implications. *J Bacteriol Res* 1990; 172: 884-900.
11. Kohler T, Curty LK, Barja F, et al. Swarming of *Pseudomonas aeruginosa* is dependent on cell-to-cell signaling and requires flagella and pili. *J Bacteriol* 2000; 182 (21): 5990-5996.
12. O'Toole GA. Microtiter Dish Biofilm Formation Assay. *J Vis Exp* 2011; 47:2437.
13. Ghaderinia P, Shapouri R. Assessment of immunogenicity of alginate microparticle containing *Brucella melitensis* 16M oligo polysaccharide tetanus toxoid conjugate in Mouse. *Banats J Biotechnol* 2017; 8(16): 83–92.
14. Fernández-Sestelo M, Carrillo JM. Environmental Effects on Yield and Composition of Essential Oil in Wild Populations of Spike Lavender (*Lavandula latifolia* Medik.). *Agriculture* 2020; 10(12): 626.
15. Marotta SM, Giarratana F, Parco A, et al. Evaluation of the Antibacterial Activity of Bergamot Essential Oils on Different *Listeria Monocytogenes* Strains. *Ital J Food Saf* 2016; 5(4): 6176.
16. Önem E, Tüzün B, Akkoç S. Anti-quorum sensing activity in *Pseudomonas aeruginosa* PA01 of benzimidazolium salts: electronic, spectral and structural investigations as theoretical approach, *J Biomol Struct Dyn* 2021; doi: 10.1080/07391102.2021.1890222.
17. Fuentes-Gutiérrez A, Curiel-Quesada E, Correa-Basurto J, et al. N-Heterocycles Scaffolds as Quorum Sensing Inhibitors. Design, Synthesis, Biological and Docking Studies. *Int J Mol Sci* 2020; 21(24): 9512.
18. Asfour HZ. Anti-Quorum Sensing Natural Compounds. *J Microsc Ultrastruct* 2018; 6(1):1-10.
19. John KMM, Bhagwat AA, Luthria DL. Swarm motility inhibitory and antioxidant activities of pomegranate peel processed under three drying conditions. *Food Chem* 2017; 235: 145–153.
20. Millezi AF, Piccoli RH, Oliveira JM, et al. Anti-biofilm and Antibacterial Effect of Essential Oils and Their Major Compounds. *J*

Essent Oil-Bear Plants 2016; 19: 624-631.

21. Kostylev M, Kima DY, Smalley, et al. Evolution of the *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing hierarchy. PNAS 2019; 116:7027–7032.

22. Donabedian H. Quorum sensing and its relevance to infectious diseases. J Infect 2003; 46(4): 207-214.

23. Mecham RP. Elastin in lung development and disease pathogenesis. Matrix Biol 2018; 73:6-20.

24. Thibodeaux BA, Caballero AR, Marquart ME, Tommassen J, O’Callaghan RJ. Corneal virulence of *Pseudomonas aeruginosa* elastase B and alkaline protease produced by *Pseudomonas putida*. Curr Eye Res 2007; 32(4): 373-86.

25. George M, Pierce G, Gabriel M, et al. Effects of quorum sensing molecules of *Pseudomonas aeruginosa* on organism growth, elastase B production, and primary adhesion to hydrogel contact lenses. Eye Contact Lens 2005; 31(2): 54-61.

26. Mori M, Ikeda N, Kato Y, et al. Inhibition of elastase activity by essential oils in vitro. J Cosmet Dermatol 2002; 1(4): 183-7.

27. Fuqua C, Parsek MR, Greenberg EP. Regulation of gene expression by cell to-cell communication: acyl-homoserine lactone

quorum sensing. Annu Rev Genet 2001; 35:439–468.

28. Husain FM, Ahmad I, Khan MS, et al. Sub-MICs of Mentha piperita essential oil and menthol inhibits AHL mediated quorum sensing and biofilm of Gram-negative bacteria. Front Microbiol 2015; 6:420.

29. Kalia M, Yadav VK, Singh PK, et al. Effect of Cinnamon Oil on Quorum Sensing-Controlled Virulence Factors and Biofilm Formation in *Pseudomonas aeruginosa*. PLoS ONE 2015; 10(8): e0135495.

30. Yeung AT, Torfs EC, Jamshidi F, et al. Swarming of *Pseudomonas aeruginosa* is controlled by a broad spectrum of transcriptional regulators, including MetR. J Bacteriol 2009; 191(18):5592-602.

31. Qvortrup K, Hultqvist LD, Nilsson M, et al. Small Molecule Anti-biofilm Agents Developed on the Basis of Mechanistic Understanding of Biofilm Formation. Front Chem 2019; 7(742): 1-27.

32. Tolker-Nielsen T. *Pseudomonas aeruginosa* biofilm infections: from molecular biofilm biology to new treatment possibilities. APMIS Suppl 2014; 122(138): 1-51.

33. Jiang Q, Chen J, Yang C, et al. Quorum Sensing: A Prospective Therapeutic Target for Bacterial Diseases. Biomed Res Int 2019; 2015978.

## İskemik İnmede Koruyucu Olan HDL Hemorajik İnme İçin Tetikleyici mi?

Zeynep BAŞTUĞ GÜL<sup>1</sup>, Figen VARLIBAŞ<sup>2</sup>, Havva Tuğba ÇELİK<sup>3</sup>

### Öz

**Amaç:** Lipidler endotel hücre membran yapısında önemli rol oynar. Hiperlipidemi özellikle iskemik inme için bilinen bir risk faktörüdür. Bu çalışmada lipid parametrelerinin (özellikle HDL) hemorajik inmedeki etkisini belirlemek üzere iskemik inmeli hastalar ile karşılaştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda Nöroloji Kliniği'nde serebrovasküler hastalık tanısıyla yatan 1500 hasta tarandı. Dışlanma kriterleri sonucunda, 148 hemorajik inmeli ve 152 iskemik inme hastası alındı. Hastaların risk faktörleri ve lipid parametreleri bilgileri dosyalarından retrospektif olarak tarandı. Hastaların 12 saatlik açlık sonrası lipid parametreleri incelendi. Hastaların hastane içi ölümleri kaydedildi.

**Bulgular:** Hemorajik grupta HDL değerleri daha yüksek, trigliserit ve VLDL değerleri ise düşük saptandı ( $p<0.001$ ). Çoklu regresyon analizinde hemorajik inme için bağımsız risk faktörü olarak HDL saptandı ( $p<0.001$ ). Hemorajik inme ile HDL arasında pozitif korelasyon, hemorajik inme ile VLDL ve trigliserit arasında negatif korelasyon izlendi. Hastane içi ölümü öngören bağımsız değişkenler, hemorajik inme ve yaşı 72'den yüksek olmasıdır.

**Sonuç:** Bu çalışmada hemorajik inme için bağımsız risk faktörü olarak HDL saptandı. Lipidler hücre membranının yapısında önemli rol oynar. HDL aracılı ters kolesterol taşınması olayında damar endotelindeki kolesterol karaciğere taşınır, bunun sonucunda beyin damar endotelindeki hücrelerin yapısının etkilendiği düşünülmektedir. Düşük trigliserit seviyeleriyle birlikte damar endoteli daha da zayıflar. Sonuç olarak, özellikle yüksek HDL düzeyleri ile birlikte düşük trigliserit seviyeleri hemorajik inme etiolojisinde rol oynayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** HDL, Hemorajik inme, Trigliserit, İskemik inme

## HDL Cholesterol Being Protective Against Ischemic Stroke, Is It Triggering for Hemorrhagic Stroke?

### Abstract

**Objective:** Lipids play an important role in endothelial cell membrane structure. Hyperlipidemia is a known risk factor, especially for ischemic stroke. We compared patients with ischemic stroke to determine the effect of lipid parameters (especially HDL) in hemorrhagic stroke.

**Material and Methods:** In our study, 1500 patients with a diagnosis of cerebrovascular disease were scanned in the Neurology clinic. As a result of exclusion criteria, 148 hemorrhagic stroke and 152 ischemic stroke patients were included. The risk factors and lipid parameters of the patients were retrospectively reviewed from their files. Lipid parameters of the patients were evaluated after 12 hours of fasting.

**Results:** HDL values were higher and triglyceride and VLDL values were lower in the hemorrhagic group ( $p<0.001$ ). In multiple regression analysis, HDL was determined as an independent risk factor for hemorrhagic stroke ( $p<0.001$ ). There was positive correlation between hemorrhagic

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul-Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Nöroloji Bölümü, İstanbul-Türkiye

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul-Türkiye  
Yazışma Adresi: Dr. Zeynep BAŞTUĞ GÜL, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul-Türkiye. Tel: +905054424720  
e-posta: drzeynep34@hotmail.com ORCID ID: 0000-0002-3256-5394

Geliş Tarihi: 3 Nisan 2021, Kabul Tarihi: 31 Mayıs 2021

DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/TFK\_v04i2005

stroke and HDL, and negative correlation between hemorrhagic stroke and VLDL and triglyceride. Independent variables predicting in-hospital death are hemorrhagic stroke and age higher than 72.

**Conclusion:** In this study, HDL was determined as an independent risk factor for hemorrhagic stroke. Lipids play an important role in the structure of cell membranes. In the case of HDL-mediated reverse cholesterol transport, cholesterol in the vascular endothelium is transported to the liver, as a result, it is thought to affect the structure of cells in the brain vessel endothelium. With low triglyceride levels, the vascular endothelium becomes even weaker. As a result, low triglyceride levels, especially with high HDL levels, may play a role in the etiology of hemorrhagic stroke.

**Keywords:** HDL, hemorrhagic stroke, triglyceride, ischemic stroke

## **Giriş**

Serebrovasküler hastalıklar (SVH), tüm dünyada koroner arter hastalıkları (KAH) ve kanserden sonra üçüncü ölüm nedeni, özürllülük ve sakatlık nedeni olarak da birinci sırada yer almaktadır. İnme, serebral işlevlerin 24 saat veya daha uzun süreli fokal veya global bozukluğuna bağlı gelişen klinik bulgulardır. İskemik ve hemorajik olarak iki alt gruba ayrılmaktadır. İnmelerin %85'lik kısmını iskemik inme oluştururken, yaklaşık %15'ini de intraserebral kanamalar (İSK) oluşturur ve daha kötü prognoz ile ilişkilidir (1).

İskemik inme, emboli veya trombusa bağlı arteriyel oklüzyon ile karakterizedir. İskemik inme sırasında ortaya çıkan fonksiyonel ve metabolik düzensizlikler büyük ölçüde tıkanmış artere bağlıdır ve tıkanan damarın büyüklüğü beyindeki iskemik alanın boyutunu belirler (2). İntraserebral kanamalar ise, beyindeki kan damarı rüptürü ve sonrasında kanamanın çevre dokuya verdiği yıkıcı hasardır. İntraserebral kanamalar oluşumu, kanama sırasında ve sonrasında oksidatif stres, inflamasyon, sinir hücresi toksisitesi, trombin oluşumu ve benzeri olaylar içeren karmaşık patofizyolojiye sahiptir. İntraserebral kanamalı hastalarda aktif kanamanın patolojik sürecine sistemik inflamatuvar yanıtın dahil olabileceği gösterilmiştir. Kronik inflamasyon ile lipid düzey anormallikleri birbirlerinin patofizyolojik etkilerini arttırmaktadır (1, 3).

Hipertansiyon (HT), kalp kapak hastalığı, atrial fibrilasyon, diabetes mellitus (DM), hiperlipidemi SVH hastalığının oluşmasını kolaylaştıran risk faktörlerinden birkaçıdır.

Hiperlipidemi özellikle iskemik SVH için bilinen bir risk faktörüdür. Lipid parametrelerinden LDL ve trigliserit yüksekliği ile HDL düşüklüğü, kardiyovasküler hastalıklar ve iskemik inme açısından önemlidir (4,5). Lipidler ve lipoproteinler; miyokardiyal infarktüs (MI) ve iskemik inme ile karşılaştırıldığında İSK gelişiminde daha az önemli rol oynamaktadır (6). Hemorajik SVH risk faktörü olarak lipidler ve lipoproteinler ile ilgili bilgilerimiz ise azdır. Bu çalışmada hemoraji gelişmesinde lipid parametrelerinin etkisi incelendi ve kontrol grubu olarak iskemik SVH'lı hastalar alındı.

## **Gereç ve Yöntem**

Çalışmamızda, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde 2008-2012 tarihleri arasında SVH tanısıyla yatan 1500 hasta tarandı. Daha önceden SVH öyküsü olan, travma geçiren, madde bağımlılığı (kokain, alkol) olan, herhangi bir sebeple antiagregan ya da antikoagülan kullanan, tümör, anevrizma ve arterio-venöz malformasyonu olan hastalar ve kalıtsal lipid metabolizma bozukluğu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Kriterleri sağlayan toplam 300 hasta çalışmaya dahil edildi. 148 intraparakimal hemoraji hastasına karşılık yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 152 iskemik SVH'lı hastanın lipid düzeyleri karşılaştırıldı. Hastaların bilgileri dosyalarından retrospektif olarak tarandı. Hastaların dosyalarından yaşı, cinsiyeti, risk faktörleri ve hiperlipidemi için ilaç tedavisi alıp almadığı kaydedildi. Hastaların yatışı sırasında 12 saatlik açlık sonrası değerlendirilmiş olan tüm lipid parametreleri incelendi. Hastaların hastane içi takiplerindeki ölümler kaydedildi.

Başvuru anında oral hipoglisemik ilaç veya insülin tedavisi öyküsü bulunması DM tanısı olarak kabul edilirken, antihiperlipidemik ilaç kullanım öyküsünün olması ya da total kolesterol düzeyinin  $\geq 200$  mg/dL olması hiperkolesterolemi olarak tanımlandı. Ayrıca en az iki farklı ölçümde diastolik kan basıncının 90 mmHg ya da sistolik kan basıncının 140 mmHg'dan fazla olması ya da daha önceden antihipertansif ilaç kullanması hipertansiyon olarak kabul edildi. Çalışmamız retrospektif çalışma olup Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden onam alındı.

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 17.0 programı kullanıldı. Sayısal veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik veriler ise yüzde olarak belirtildi. İki grup arasındaki sayısal değerlerin karşılaştırılmasında Student's *t*-testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi kullanıldı. Hastane içi mortalitenin bağımsız belirleyicilerini araştırmak için, çok değişkenli Cox regresyon analizi kullanıldı. İnme tipleri açısından anlamlı fark saptanan lipid parametreleri için çoklu regresyon analizi yapıldı. Tüm istatistiksel yorumlarda  $p < 0.05$  olması anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Hemorajik SVH'lı 148 hasta ile iskemik SVH'lı 152 hasta çalışmaya alındı. Hemorajik SVH'lı hastaların yaş ortalaması 64.4 (29-93), iskemik SVH'lı hastaların yaş ortalaması 66.5 (35-93) saptandı ( $p=0.94$ ). Hemorajik ve iskemik SVH hastalarının demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

İskemik SVH'lı grupta DM sıklığı %27, hemorajik SVH'lı grupta %17.6 saptandı ( $p=0.05$ ). HT sıklığı hemorajik grupta %79, iskemik grupta ise %70.4 olup hemorajik grupta iskemik gruba göre daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p=0.09$ ). İlaç kullanımını açısından her iki grup benzerdi. İskemik grupta KAH sıklığı hemorajik gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p < 0.001$ ). Hastane içi ölüm oranı hemorajik SVH'lı hastalarda %17.6, iskemik SVH'lı hastalarda ise %4 saptandı ( $p < 0.001$ ). Hemorajik grupta hastane içinde 26 ölüm olup ortalama ölüm zamanı 8.3 gündü. İskemik grupta ise hastane içinde 6 ölüm olup ortalama ölüm zamanı 7.5 gündü.

**Tablo 1.** Hemorajik ve İskemik Serebrovasküler Hastalıklı Hastaların Demografik Özellikleri

	Hemorajik SVH (n=148)	İskemik SVH (n=152)	<i>p</i>
<b>Cinsiyet (erkek), n (%)</b>	85 (57.4)	88 (57.9)	0.94
<b>Cinsiyet (kadın), n (%)</b>	63 (42.6)	64 (42.1)	0.95
<b>Yaş (yıl)</b>	64.4 $\pm$ 1.3	66.5 $\pm$ 1.1	0.12
<b>Diabetes Mellitus, n (%)</b>	26 (17.6)	41 (27)	0.05
<b>Hipertansiyon, n (%)</b>	117 (79)	107 (70.4)	0.09
<b>Koroner Arter Hastalığı, n (%)</b>	27 (18.2)	66 (43.4)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Antihiperlipidemik İlaç kullanımı, n (%)</b>	11 (7.4)	15 (9.9)	0.45
<b>Hastane içi ölüm, n (%)</b>	26 (17.6)	6 (4)	<b>&lt; 0.001</b>

SVH: Serebrovasküler hastalıklar



Hemorajik ve iskemik grup hastalarının lipid parametreleri Tablo 2’de gösterilmiştir. Hemorajik grupta iskemik gruba göre HDL değerleri anlamlı yüksek saptandı ( $p<0.001$ ). İskemik grupta trigliserit ve VLDL değerleri hemorajik SVH’lı gruba göre anlamlı yüksek saptandı ( $p<0.001$ ). Hemorajik ve iskemik SVH’lı gruplar arasında LDL ve total kolesterol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.57$ ).

İnme tipleri arasında anlamlı fark olan HDL kolesterol, VLDL kolesterol ve trigliserit değerleri çoklu regresyon analizi ile değerlendirildi (Tablo 3). Çoklu regresyon analizinde sadece HDL kolesterol seviyeleri hemorajik inme için bağımsız prediktör saptandı ( $p<0.001$ ).

İskemik inme ile diabetes mellitus ( $r=0.11$ ,  $p=0.05$ ) ve koroner arter hastalığı ( $r=0.272$ ,  $p<0.001$ ) arasında pozitif korelasyon izlendi. Hemorajik inme ile HDL ( $r=0.333$ ,  $p<0.001$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı. Yine

hemorajik inme ile VLDL ( $r=-0.267$ ,  $p<0.001$ ) ve trigliserit ( $r=-0.266$ ,  $p<0.001$ ) arasında negatif korelasyon izlendi.

*Hastane içi ölümü öngören parametreler:* Hastane içi ölüme etki eden bağımsız değişkenlerin univariate ve multivariate analizi Tablo 4’de gösterilmiştir. Hastane içi ölümü öngören bağımsız değişkenler, hemorajik inme ve yaşı 72’den yüksek olmasıdır.

### Tartışma

Çalışmamızda hemorajik SVH’lı hastalarda trigliserit ve VLDL değerleri iskemik SVH’lı hastalara göre daha düşük, HDL değerleri daha yüksek saptandı. Hemorajik inme için bağımsız risk faktörü olarak HDL kolesterol seviyesi saptandı ve aralarında pozitif korelasyon olduğu tespit edildi. Yine hemorajik inme ile VLDL ve trigliserit arasında negatif korelasyon izlendi. Hemorajik inme ve yaşı ileri olması, hastane içi ölümler için bağımsız gösterge olduğu görüldü.

**Tablo 2.** Hemorajik ve İskemik Serebrovasküler Hastalıklı Hastaların Lipid Parametreleri

	Hemorajik SVH (n=148)	İskemik SVH (n=152)	<i>p</i>
<b>HDL Kolesterol</b> (mg/dL)	49.1 ± 13.1	39.9 ± 12	<b>&lt; 0.001</b>
<b>LDL Kolesterol</b> (mg/dL)	128.9 ± 38.1	131.5 ± 40.3	0.57
<b>VLDL Kolesterol</b> (mg/dL)	24.4 ± 13.9	31.6 ± 16.6	<b>&lt;0.001</b>
<b>Total Kolesterol</b> (mg/dL)	201.6 ± 42.1	201.4 ± 45.7	0.96
<b>Trigliserit</b> (mg/dL)	122.4 ± 69.5	159.4 ± 8.6	<b>&lt; 0.001</b>

*LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein, SVH: Serebrovasküler hastalıklar*

**Tablo 3.** Kolesterol Parametreleri İle İnme Tipi Arasındaki İlişkinin Çoklu Regresyon Analizi İle Değerlendirilmesi

	<i>p</i>	OR	Güvenlik aralığı
<b>Trigliserit</b> (mg/dL)	0.88	0.878	0.971-1.025
<b>VLDL Kolesterol</b> (mg/dL)	0.93	0.994	0.868-1.138
<b>HDL Kolesterol</b> (mg/dL)	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.05</b>	<b>1.029-1.075</b>

*VLDL; Çok düşük dansiteli lipoprotein; HDL; Yüksek dansiteli lipoprotein, OR: Odds ratio*



Çalışmalarda kolesterol seviyeleri ile iskemik inme arasında anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (7-9). Hem erkek hem de kadınlarda dislipidemi ile iskemik inme riski arasında açık bir ilişki gösterilmiştir. Üç prospektif çalışmada, düşük HDL seviyesi ile iskemik inme riskinde artış saptanmıştır (10-12). Bizim çalışmamızda da iskemik SVH'lı hastaların lipid düzeyleri hemorajik SVH hastalarının değerleri ile karşılaştırıldığında HDL seviyeleri daha düşük ve trigliserit seviyeleri daha yüksek saptandı. Ateroskleroz risk faktörü olan DM, iskemik SVH'lı hastalarda hemorajik SVH'lı hastalara göre daha sık görüldüğü saptandı. Ayrıca koroner arter hastalığı da iskemik SVH'lı hastalarda daha sık izlendi.

Lipoproteinler ve lipidler, miyokardiyal infarktüs (MI) ve iskemik inme için risk faktörleridir. Lipidler ve lipoproteinler, intrakranial kanama gelişiminde, MI veya iskemik inme ile karşılaştırıldığında daha az rol oynamaktadır (6). İskemik inmede yukarıda bahsedildiği üzere kolesterol seviyelerinin etkisi açıkça gösterilmiştir. Fakat hemorajik inmede lipid parametrelerinin etkisi hakkındaki bilgilerimiz henüz yetersizdir.

Chang ve arkadaşları tarafından, İSK'lı hastalarda hastaneye başvuru sırasında yüksek LDL seviyelerinin bağımsız olarak hastane içi mortaliteyi ve hematoma ekspansiyonunu azalttığı saptanmıştır (13). Saliba ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise artmış kolesterol düzeyleri ile intrakranial hemoraji riskinin azaldığı doğrulanmaktadır, ancak statin

kullanımının azalmış intrakranial hemoraji riski ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (14). Noda ve arkadaşları, düşük LDL kolesterol seviyelerinin intraparakranial kanamaya bağlı artmış ölüm riskiyle ilişkili olduğunu gösteren epidemiyolojik kanıtlar sunmaktadır (15). Ma ve arkadaşları yaptığı çalışmada LDL kolesterol <70 mg/dL olduğunda İSK riskinin arttığını ve LDL kolesterol  $\geq$ 70 mg/dL olduğunda bu ilişkinin önemsiz hale geldiğini saptadılar (16). Bu çalışmalardan düşük LDL kolesterol düzeyinin intraparakranial kanama için risk faktörü olabileceğini çıkarabiliriz. Saito ve ark, kadınlarda HDL kolesterol yüksekliği ile İSK gelişme riski arasında anlamlı ilişkili buldular. HDL kolesterol konsantrasyonunun laküner enfarktüs ve intrakranial kanama ile olan ilişkileri, lipid açısından zengin ateroskleroza karşı koruyucu fonksiyonundan ziyade HDL'nin farklı fonksiyonel özellikleri ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (17). Bizim çalışmamızda da hemorajik SVH grubunda HDL yüksek saptandı.

Diğer bir çalışmada, rutin lipid ölçümleri olarak Total kolesterol (TC), Trigliserit (TG), HDL ve LDL kolesterol olarak değerlendirilmiş. Geleneksel olmayan lipid hesaplamalarında ise TC/HDL, TG/HDL, LDL/HDL ve HDL, TC'den HDL kolesterol çıkartılarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada hipertansif popülasyonda, geleneksel olmayan lipidlerin de iskemik inme ile güçlü bir ilişkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda, herhangi bir lipid değişkeninin hemorajik inme insidansı ile ilişkili olduğu bulunmamıştır (18).

**Tablo 4.** Hastane içi Ölüme Etki Eden Bağımsızların Univariante ve Multivariate Analizi

	Univariate			Multivariate		
	OR	CI	p	OR	CI	p
<b>Yaş &gt;72</b>	1.74-7.859	3.69	<b>0.001</b>	4.22	1.92-9.24	<b>&lt;0.001</b>
<b>Hemorajik inme</b>	2.07-13	5.19	<b>&lt;0.001</b>	5.84	2.28-14.9	<b>&lt;0.001</b>
<b>HDL</b>	0.09-0.75	0.26	<b>0.01</b>	4.22	1.92-9.24	

OR: Odds ratio, CI: Confidence interval, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

Wieberdink ve arkadaşları düşük serum trigliserit seviyeleri ile artmış intraserebral hemoraji arasında ilişki buldular ve buna dayanarak lipid fraksiyonlarından özellikle trigliseritlerin intraserebral kanama etyolojisinde etkili olabileceğini ileri sürdüler (19). Bizim çalışmamızda da trigliserit seviyeleri hemorajik grupta anlamlı olarak daha düşük saptandı. Ülkemizde Örken ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük kolesterol seviyelerine sahip bireylerde artmış İSK riski saptandı (20). Dey ve arkadaşları bizim çalışmamıza benzer olarak iskemik ve hemorajik SVH hastalarında baktıkları lipid parametrelerinden LDL, TC, HDL ve TG arasında fark saptamadılar (21). Çalışmamıza göre LDL ve total kolesterol seviyeleri her iki grupta benzer saptandı.

Ashraf ve arkadaşları vaka kontrol çalışmasında özellikle yaşlı bireylerde her iki cinsiyette de düşük total kolesterol seviyelerinin artmış primer İSK ilişkisini gösterdiler. Ayrıca LDL kolesterol ve trigliserit seviyelerini kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük saptadılar (22). Düşük kolesterol seviyeleri ve İSK ile ilgili çalışmalar mevcuttu. Bunlardan "The multiple Risk factor Intervention Trial" (MRFIT) ve "Honolulu Heart Study" (HHS) çalışmaları orta yaş dağılımlı erkek popülasyonunu değerlendirmişti. Oysa Kaiser kohort programı çalışması daha ileri yaş hem erkek hem de kadınlardan oluşuyordu (23,24).

İntrakranial kanama artışı ve lipid parametreleri arasındaki ilişki ve mekanizma net değildir. Bilindiği gibi kolesterol ve trigliseritler hücre membran yapılarında önemli rol oynarlar. Düşük kolesterol seviyeleri, *in vivo* ve *in vitro* olarak artmış eritrosit fragilitesi ve azalmış trombosit agregasyonuna yol açar. Düşük kolesterol ve trigliserit seviyeleri sonucunda zayıflamış endotel ile daha kolay arteriyel fragilite, kanamalar ve kanamalar sonrası yavaş tamir olacağı ileri sürülmüştür (25). Potansiyel olarak zayıflamış endotel, mikroanevrizmalara daha duyarlı hale gelmektedir. Bu mikroanevrizmalar serebral hemorajilerin

belirgin patolojik bulgusudur. Bizim İSK hasta grubunda da trigliserit ve VLDL daha düşük saptandı. Bulgularımız yukarıda belirtilen mekanizmaları destekliyor.

Düşük serum kolesterol düzeyi doğrudan veya diğer mekanizmalar ile özellikle yaşlı erkeklerde hemorajik inme patogenezinin sorumlu tutulmuştur. Bir başka mekanizma ise hemorajik inmelerde olaylar zinciri medial kas hücrelerinin hasarlanmasıyla başlar ve bu kan plazma insudasyonuna, histoliz ve fibrinoid maddenin intimal depolanmasına neden olur (25). Bu proses bazı yerlerde fibröz dokuyla intimal kalınlaşmalara yol açar. Yüksek kan basıncı ile ilişkili sonuçlanan ateroskleroz, intraserebral mikroanevrizmaların oluşumunu teşvik eder ve onların rüptürüne yol açar. Hipertansiyon, yaşlanma, diyetteki düşük kolesterol, hayvansal protein ve potasyum arteri nekroza uğratarak medial kas hücre zararını yapar (26,27). Bizim çalışmamızda da hemorajik inme hastalarında hipertansif hasta sayısı istatistiksel olarak olmasa da daha fazla saptandı.

Lipidler (fosfolipitler, glikolipitler, kolesterol) membranın temel yapısal bütünlüğünü ve geçirgenlik seçiciliğini sağlamaktadırlar. HDL, karaciğer ve ince bağırsak duvarlarında sentezlenir. HDL özellikle damar endotelindeki kolesterolü karaciğere taşır. Bu yola ters kolesterol taşınması denir ve yolun aterosklerotik lezyonların gelişimine müdahale ettiği düşünülmektedir. Dolaşım sırasında kolesterolden zenginleşen HDL karaciğere dönünce kolesterolü bırakır. HDL partikülleri karaciğer tarafından reseptör aracılı endositoz yoluyla alınır ve kolesterol esterleri yıkılır. Kolesterol böylece ya lipoproteinlerin bünyesinde tekrar paketlenir, ya safra asitlerine dönüştürülür ya da vücuttan uzaklaştırmak için safraya salgılanır (28,29). Bu ters kolesterol taşınmasıyla beyin damar endotelindeki hücrelerinin yapısını etkileyebilir, bu da hemorajik inme mekanizmasında rol oynayabilir. Trigliseritlerin en önemli görevlerinden birisi de hücre membranının

yapısına katılmasıdır. VLDL, trigliseritler için önemli kaynaktır. Hücre zarının yapısına katılan yağlar bu yapının esnekliğini artırırken yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E ve K vitaminleri) hücre içerisine alınmasını kolaylaştırmaktadır. Çalışmamızda hemorajik grupta HDL yüksek, trigliserit ve VLDL düşük saptandı.

*Çalışmanın kısıtlılıkları:* Tek merkezli ve retrospektif çalışma özelliğine sahipti. Hastaların sigara içiciliği gibi ek risk faktörleri verilmedi. Diğer inflamasyon belirteçleri değerlendirilmedi. Çalışmamızda hemorajik ve iskemik SVH'lı hastalar karşılaştırıldı. Kontrol grubu olarak SVH öyküsü olmayan normal sağlıklı bireylerin alınması lipid parametrelerinin hemorajik SVH'daki önemini daha iyi anlamamızı sağlayabilirdi.

### Sonuç

Hemorajik inme grubunda HDL yüksek, VLDL ve trigliserit düşük saptandı. HDL kolesterol hemorajik inme tipi için bağımsız prediktör izlendi. HDL, kolesterolü damar endoteli gibi dokulardan karaciğere taşıma fonksiyonu görür. Bu yola ters kolesterol taşınması denir ve aterosklerotik lezyonların gelişimine müdahale ettiği düşünülmektedir. HDL aracılı ters kolesterol taşınması olayında damar endotelindeki kolesterol karaciğere taşınır, böylece beyin damar endoteli gibi hücrelerin yapısı etkilenebilir. Düşük trigliserit seviyeleriyle birlikte damar endoteli daha da zayıflar. Sonuç olarak hemorajik inmede özellikle artmış HDL seviyeleri olmak üzere düşük trigliserit seviyeleri ile birlikte damar endotelini etkileyerek hemorajik inme etyolojisinde rol oynayabilir. Hemorajik inmedeki lipid parametrelerinin etki mekanizması aterosklerozdan daha farklı olabilir, bu etki daha büyük prospektif çalışmalarla kanıtlanabilir.

*Çıkar Çatışması:* Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

*Finansal Destek:* Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişi/kişilerden finansal destek alınmamıştır.

### KAYNAKLAR

1. Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol* 2017;16(11): 877–97.
2. Bastug Gul Z, Akkaya E, Vuruskan E, et al. Comparison of periprocedural and long term outcomes of proximal versus distal cerebral protection method during carotid artery stenting. *Vasa* 2015;44(4): 297-04.
3. Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R, et al. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke. *J Neuroinflammation* 2019;16(1):142.
4. Willey J.Z, Xu Q, Boden-Albala B. Lipid profile components and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study (NOMAS) *Arch Neurol* 2009;66:1400-06.
5. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials (Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators). *Lancet* 2012;380(9841):581-90.
6. Holmes MV, Millwood IY, Kartsonaki C. Lipids, lipoproteins, and metabolites and risk of myocardial infarction and stroke (China Kadoorie Biobank Collaborative Group). *J Am Coll Cardiol* 2018;13;71(6): 620-32.
7. Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP. Different risk factors for different stroke subtypes: Association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke* 1999;30(12): 2535-40.
8. Zhang X, Patel A, Horibe H. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region (Asia Pacific Cohort Studies Collaboration). *Int J Epidemiol* 2003;32(4):563-72.
9. Bots ML, Elwood PC, Nikitin Y. Total

- and HDL cholesterol and risk of stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health* 2002;56(suppl 1):i19-i24.
10. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD. Atherosclerosis risk in communities study. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Stroke* 2003;34(3):623-31.
  11. Soyama Y, Miura K, Morikawa Y. Oyabe Study. High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women: the Oyabe Study. *Stroke* 2003;34(4):863-68.
  12. Lindstrom E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: The Copenhagen City Heart Study. *BMJ* 1994;309(6946):11-15.
  13. Chang JJ, Katsanos AH, Khorchid Y. Higher low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with decreased mortality in patients with intracerebral hemorrhage. *Atherosclerosis* 2018;269:14-20.
  14. Saliba W, Rennert HS, Barnett-Griness O, et al. Association of statin use with spontaneous intracerebral hemorrhage: A cohort study. *Neurology* 2018;91(5):e400-e409.
  15. Noda H, Iso H, Irie F. Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation* 2009;119(16):2136-45.
  16. Ma C, Gurol ME, Huang Z. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of intracerebral hemorrhage: A prospective study. *Neurology* 2019; 93(5):e445-e457.
  17. Saito I, Yamagishi K, Kokubo Y, et al. Association of high-density lipoprotein cholesterol concentration with different types of stroke and coronary heart disease: The Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) study. *Atherosclerosis* 2017; 265:147-54.
  18. Zheng J, Sun Z, Zhang X, et al. Non-traditional lipid profiles associated with ischemic stroke not hemorrhagic stroke in hypertensive patients: results from an 8.4 years follow-up study. *Lipids Health Dis* 2019;18:9.
  19. Wieberdink RG, Poels MM, Vernooij MW, et al. Serum lipid levels and the risk of intracerebral hemorrhage: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31(12): 2982-9.
  20. Orken DN, Kenangil G, Celik M, et al. Association of low cholesterol with primary intracerebral haemorrhage: a case control study. *Acta Neurol Scand* 2009;119(3):151-4.
  21. Dey SK, Ahmed S, Rahman KM. Lipid profile among ischemic and haemorrhagic stroke patients. *Mymensingh Med J* 2010;19(2): 176-80.
  22. Valappil AV, Chaudhary NV, Praveenkumar R, et al. Low cholesterol as a risk factor for primary intracerebral hemorrhage: A case-control study. *Ann Indian Acad Neurol* 2012; 15(1): 19-22.
  23. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, et al. Serum cholesterol levels and six year mortality from stroke in 350,977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *N Engl J Med* 1989;320(14):904-10.
  24. Yano K, Reed DM, Maclean CJ. Serum cholesterol and hemorrhagic stroke in Honolulu Heart Program. *Stroke* 1989;20(11):1460-5.
  25. Konishi M, Iso H, Komachi Y, et al. Associations of serum cholesterol, different types of stroke and stenosis distribution of cerebral arteries. The Akita Pathology Study. *Stroke* 1993;24(7):954-64.
  26. Ooneda G, Yoshida Y, Suzuki K, et al. Morphogenesis of plasmatic arterionecrosis as the cause of hypertensive intracerebral hemorrhage. *Virchows Arch A Pathol Anat* 1973;361:31-8.
  27. Yamori Y, Horie R, Nara Y Prophylactic

trials for stroke-prone SHR, II: Effects of fat, protein, and amino acid. *Jpn Heart J* 1977;18:551-53.

28. Girona J, Amigó N, Ibarretxe D. HDL Triglycerides: A new marker of metabolic and cardiovascular risk. *Int J Mol Sci*

2019;20(13):3151.

29. Wu Q, Wang Q, Fu J, Ren R. Polysaccharides derived from natural sources regulate triglyceride and cholesterol metabolism: a review of the mechanisms. *Food Funct* 2019;10(5):2330-39.





## Nazal Kavitede Alt Konka Kaynaklı Kapiller Hemanjiom

**Gamze ÇİFTÇİ<sup>1</sup>, Yetkin Zeki YILMAZ<sup>1</sup>, Zülküf Burak ERDUR<sup>1</sup>,  
Zeynep Ecem KAIN<sup>2</sup>, Ayşegül BATIOĞLU KARAALTIN<sup>1</sup>**

### Öz

Kapiller hemanjiomlar sık görülen, iyi huylu, mukoza ve cildi tutan ve piyojenik granülom olarak da adlandırılan vasküler lezyonlardır. Hemanjiomların %60'ı baş ve boyun bölgesinde, %25'i gövde, %15'i ise ekstremitelerde bulunurlar ancak nazal kavitede oldukça nadir görülürler. Burun tıkanıklığı ve epistaksis nazal kavitede bulunan kapiller hemanjiomların en sık görülen semptomlarıdır.

Bu yazıda sol nazal kavitede inferior konkanın altında bulunan kapiller hemanjioma tanısı konan hastanın literatür bilgisi eşliğinde sunulması amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Kapiller Hemanjiom, Nazal Kavite, Epistaksis

## Inferior Concha Origin Capillary Hemangioma in Nasal Cavity

### Abstract

Capillary hemangiomas are common, benign, vascular lesions on mucosa and skin, also called pyogenic granulomas. 60% of hemangiomas are found in the head and neck region, 25% in the trunk and 15% in the extremities, but they are extremely rare in the nasal cavity. Nasal congestion and epistaxis are the most common symptoms of capillary hemangiomas in the nasal cavity.

In this article, it is aimed to present a case report of a patient diagnosed with capillary hemangioma in the left nasal cavity with the knowledge of the literature.

**Keywords:** Capillary Hemangioma, Nasal cavity, Epistaxis

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Yazışma Adresi: Gamze Çiftçi, İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Fatih/İstanbul, Türkiye. Tel: +90 553 381 18 58 E-posta: gamze.ciftci.00@gmail.com ORCID: 0000-0001-5025-5384

Geliş Tarihi: 27 Kasım 2020 - Kabul Tarihi: 11 Şubat 2021

DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/TFK\_v04i2006

## Giriş

Hemanjiomlar birçok şekilde sınıflandırılmakla birlikte histolojik alt tiplerine göre yapılan sınıflandırma yaygın olarak kullanılmaktadır. Hemanjiomlar, kan damarlarının mikroskopik büyüklüklerine göre kapiller, kavernöz ve mikst tip olmak üzere üç gruba ayrılırlar. Kapiller hemanjiomlarda küçük boyutlu damarlar gözlenirken, kavernöz hemanjiomlarda hyalinize, mikroid stroma içerisinde içleri eritrosit ile dolu kistik boşluklar oluşturan damarsal yapılar izlenmektedir (1). Başka bir görüşe göre ise tüm hemanjiomlar uniform kapiller morfolojisi gösterir, involüsyon ile yoğun olarak paket yapmış, vasküler kanallar genişler ve bunlar fibröz doku ile ayrılarak lezyona kavernöz görünüm verirler (2).

Kapiller hemanjiomlar sık görülen, iyi huylu, mukoza ve cildi tutan ve piyojenik granülom olarak da adlandırılan vasküler lezyonlardır. Hemanjiomların %60'ı baş ve boyun bölgesinde, %25'i gövde, %15'i ise ekstremitelerde bulunurlar ancak nazal kavitede oldukça nadir görülürler (3,4). Burun tıkanıklığı ve epistaksis nazal kavitede bulunan kapiller hemanjiomların en sık görülen semptomlarıdır. Nazal kavite kaynaklı hemanjiomlar intranasal kitlelerin ayırıcı tanısında mutlaka akılda bulundurulması gereken bir patolojidir ve bu lezyonların cerrahi eksizyonu sonrası rekürrens nadir olarak görülmektedir (5).

Bu yazıda sol nazal kavitede inferior konkanın altında bulunan kapiller hemanjioma tanısı konan hastanın literatür bilgisi eşliğinde sunulması amaçlanmıştır.

## Olgu

34 yaşında kadın hasta yaklaşık 1 yıldır süren sol taraflı epistaksis ve burun tıkanıklığı şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Hastanın endoskopik muayenesinde sol nazal kavite anteriora inferior konkanın alt kısmında yaklaşık 0.5 cm büyüklüğünde hemorajik, kırmızı renkli kitlesel lezyon saptandı. Özgeçmişinde faktör XIII eksikliği dışında ek bir hastalık saptanmadı. Sol nazal kavitedeki lezyonun sınırları endoskopik olarak net izlendiği için bilgisayarlı tomografi

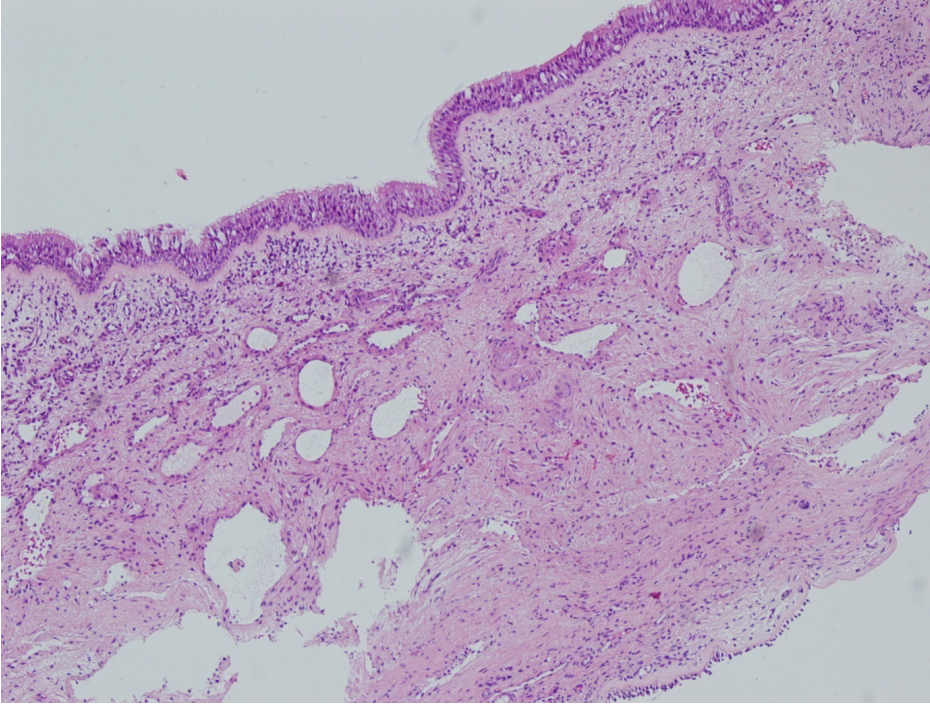
veya manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemlerine gerek duyulmadı.

Sol nazal kavitedeki lezyon genel anestezi altında endoskopik cerrahi ile total olarak eksize edildi. Lezyon materyalinin histopatolojik incelemesi kapiller hemanjiom olarak raporlandı (Şekil 1 ve 2). Hastanın postoperatif dönemdeki takiplerinde epistaksis ve burun tıkanıklığı gibi semptomlarının tekrar oluşmadığı belirlendi ve endoskopik muayenesinde nüks lezyon saptanmadı.

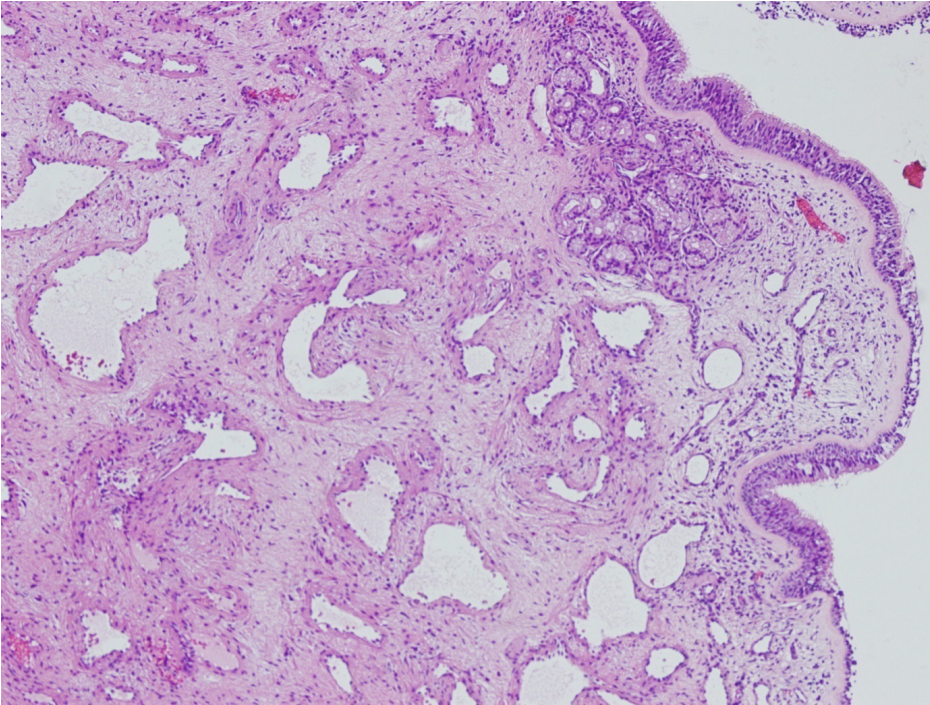
## Tartışma

Hemanjiomların patogeneğinde endotel hücrelerinde belirgin proliferasyon rol oynar. Proliferasyon fazında DNA sentezi radyoaktif timidin uptake artışı ile gösterilebilir (2). Proliferatif fazdaki hemanjiomlar mast hücresi içerirler. Heparin, mast hücrelerinden salınan güçlü bir kapiller endotel migrasyon uyarıcısıdır ve damar oluşumuna katkıda bulunan birçok faktörü düzenlediği gösterilmiştir. Polipeptid yapısındaki bu faktörler yeni damar oluşumunu indüklemektedirler (6). Heparinin, asidik fibroblast büyüme faktörünün (FGF) endotelial hücreler üzerine olan proliferatif etkilerini in vitro olarak arttırdığı gösterilmiştir. FGF hemangiomun büyümesinden sorumlu primer faktördür. Bunun dışında tümör nekrozis faktör (TNF), prostaglandin E1 (PGE1), prostaglandin E2 (PGE2), transforming büyüme faktör ve epidermal büyüme faktör, damar oluşumunda rol oynayan diğer faktörlerdir (7).

Kapiller hemanjiomlar tüm yaşlarda görülmekle birlikte 3. ve 4. dekatta ve kadın popülasyonda daha siktir. Gingiva, dudak, tonsil ve bukkal mukoza en yaygın görüldüğü bölgeler olup nazal kavite yerleşimi nadirdir (2,3). Etiyolojisinde kronik iritasyon, mikrotravma, yabancı cisim, oral kontraseptif kullanımı ve gebelik gibi hormonal faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Genelde kırmızı renkli, üzeri travmaya bağlı ülser, kolayca kanayan, birkaç milimetre ile birkaç santimetre arasında boyutlara ulaşabilen, saplı veya sapsız lezyonlardır (8-10).



**Şekil 1.** Yalancı çok katlı solunum epiteli altında kapiller damar proliferasyonunun izlendiği kapiller hemanjiomun histopatolojik görünümü (HEx100).



**Şekil 2.** Yalancı çok katlı solunum epiteli altında kapiller damar proliferasyonu ve seromüköz glandları içeren kapiller hemanjiomun histopatolojik (HEx100).



Bilgisayarlı tomografide (BT) kontrast tutan yumuşak doku dansitesinde kitle olarak görülürler. Kontrastlı bilgisayarlı tomografi ile tümörün lokalizasyonu ve yayılımı değerlendirilebilir. Magnetik rezonans incelemesinde ise T1 ağırlıklı kesitlerde düşük, T2 ağırlıklı kesitlerde yüksek sinyal intensitesi izlenir. Karakteristik olarak bu lezyonlar büyük damar içermezler (1,11,12). Kapiller hemanjiomlar histopatolojik olarak az miktarda kan damarı içeren boşluklara sahip sıkıca paketlenmiş hücrelerden ve gevşek stromadan oluşurlar. Lümenleri tromboze veya organize olabilir. Rüptür nedeniyle lümende hemosiderin mevcut olabilir (13).

Nazal kavite yerleşimli kapiller hemanjiom olgularında epistaksis en sık görülen semptomdur. Daha az sıklıkla nazal obstrüksiyon, pürülan rinore ve epifora gibi semptomlar da görülmektedir. Nazal kapiller hemanjiomlar kanama öyküsü vermesi ve hızlı büyüme göstermesi nedeniyle kolaylıkla malignitelerle karışabilir. Bu tarz olguların ayırıcı tanısında inflamatuvar nazal polipler, sarkoidoz, Wegener granülomatozis, sinonazal papilloma, osteom, hemanjioperisitoma, histiositoma, leiomyoma, skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom, melanom, anjiosarkom ve lenfoma gibi inflamatuvar ve neoplastik süreçler düşünülmelidir. Bu nedenle lezyonun total olarak çıkartılıp histopatolojik olarak incelenmesi gerekmektedir (8,12,13).

Hemanjiomlarda tercih edilmesi gereken tedavi yöntemi tümörün boyutuna ve yerleşimine göre değişkenlik göstermektedir. Tedavide birçok yöntem tarif edilmesine karşın en sık kullanılan yöntem lezyonun cerrahi eksizyonudur. Nazal kavite kaynaklı lezyonlarda endoskopik endonazal cerrahi sıklıkla tercih edilen yöntem olmasına rağmen bazı olgularda lateral rinotomi veya midfasial degloving yaklaşımı gibi cerrahi yöntemler de kullanılmaktadır. Cerrahi tedavi dışında kriyoterapi, kortikosteroid tedavisi, sklerozan madde enjeksiyonu ve lazer gibi yöntemler de tedavide kullanılmaktadır. Ayrıca nazal

kavite kaynaklı büyük lezyonlarda preoperatif anjiyografi ve embolizasyon da cerrahi sırasında oluşabilecek ciddi kanamaları engellemek amacıyla değerlendirilmelidir (14). Literatürde yapılan çalışmalarda nazal kavite kaynaklı hemanjiomlarda cerrahi tedavinin oldukça etkili olduğu belirlenmiş olup cerrahi sonrası rekürrens oranlarının oldukça düşük olduğu raporlanmıştır (12,13). Bizim olgumuzda kitlenin küçük boyutlu ve kolay ulaşılır bir yerde olması nedeniyle preoperatif anjiyografi ve embolizasyon yapılmadan endoskopik endonazal yolla rezeksiyon tercih edilmiştir. Literatürdeki bulguları destekler şekilde bizim olgumuzun da takiplerinde nüks lezyon saptanmamıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Dillon WP, Som PM, Rosenau W. Hemangioma of the nasal vault: MR and CT features. *Radiology*. 1991;180:761-5.
2. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infant and children: A classification based on endothelial cell characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1984; 12:41-4.
3. Silverman RA. Hemangiomas and vascular malformations. *Pediatr Clin North Am* 1991; 38:811-34.
4. Wahrman JE, Honig PG. Hemangiomas. *Pediatrics in Review* 1994; 15:266-71.
5. Miller FR, D'Agostino MA, Schlack K. Lobular capillary hemangioma of the nasal cavity. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1999; 120:783.
6. Azizkhan RG, Azizkhan JC, Zetter BR, Folkman J. Mast cell heparin stimulates migration of capillary endothelial cells in vitro. *J Exp Med* 1980; 152:931-44.
7. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science* 1987; 235:442-7.
8. Partice SJ, Wiss JB, Mulliken JB. Pyogenic Granuloma (Lobular Capillary

- Hemangioma): A Clinicopathologic study of 178 cases. *Pediatr Dermatol* 1991; 8:267-76.
9. Webb CG, Porter G, Sissons GRJ. Cavernous hemangioma of the nasal bone: an alternative management option. *J Laryngol Otol* 2000; 114: 287-9.
10. Bebek Aİ, Yıldırım A, Atalar M, Özer H, Kunt T. Orta konkanın Lobuler Kapiller Hemanjiomu. *KBB\_Forum* 2006; 5:171-3.
11. Lee DG, Lee SK, Chang HW, Kim JY, Lee HJ, Lee SM, Kwon JH, Woo S. Ct features of lobular capillary hamangioma of the nasal cavity. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010; 31:749-54.
12. Puxeddu R, Berlucchi M, Ledda GP, Parodo G, Farina D, Nicolai P. Lobular capillary hemangioma of the nasal cavity: A retrospective study on 40 patients. *Am J Rhinol*. 2006; 20:480-4.
13. el-Sayed Y, al-Serhani A. Lobular capillary haemangioma (pyogenic granuloma) of the nose. *J Laryngol Otol*. 1997; 111:941-5.
14. Webb CG, Porter G, Sissons GRJ. Cavernous hemangioma of the nasal bone: an alternative management option. *J Laryngol Otol* 2000; 114: 287-9.





## N0 Glottik Tümörlerde Paratrakeal Lenf Nodu Metastazı

Hüseyin YUSİFLİ<sup>1</sup>, Yetkin Zeki YILMAZ<sup>1</sup>, Türkan BAKHSHALIYEVA<sup>1</sup>,  
Begüm Bahar YILMAZ<sup>2</sup>, Ayşegül BATIOĞLU KARAALTIN<sup>1</sup>

### Öz

Larinks karsinomları baş boyun karsinomlarının yaklaşık yarısından sorumlu iken, glottik lezyonlar larinks karsinomlarının %60'ını oluşturur. Glottik karsinomlar daha çok lokalize kalma eğiliminde olsalar da ileri evrelerde subglottik yayılımla birlikte paratrakeal lenf nodlarına da metastaz yaparlar. Bu metastaz oranı %12 gibi düşük seviyelerdedir ve görüntüleme yöntemleri ile yakalanması kolay değildir. Bu makalede, preoperatif görüntüleme yöntemleri ile N0 (TNM sınıflaması) olarak değerlendirilen ve postoperatif dönemde paratrakeal lenf nodu metastazı saptanan glottik skuamöz hücreli karsinom olgusu literatür eşliğinde sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Larinks karsinomu, Glottik karsinom, Paratrakeal lenfadenopati

## Paratracheal Lymph Node Metastasis in N0 Glottic Tumors

### Abstract

While laryngeal carcinomas are responsible for about half of head and neck carcinomas, glottic lesions constitute 60% of laryngeal carcinomas. Although glottic carcinomas tend to remain more localized, they also metastasize to paratracheal lymph nodes with subglottic spread in advanced stages. Although this metastasis rate is as low as 12%, it is not easy to reveal it with imaging methods. In this article, a case of glottic squamous cell carcinoma, which was evaluated as N0 (TNM classification) by preoperative imaging and found to have paratracheal lymph node metastasis in the postoperative period, is presented along with the literature.

**Keywords:** Larenx carcinoma, Glottic carcinoma, Paratracheal lymphadenopathy

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

<sup>2</sup>T.C. Sağlık Bakanlığı, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği

Yazışma Adresi: Ayşegül Batıoğlu Karaaltın, İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Fatih/İstanbul, Türkiye. Tel: +90 532 776 03 85 E-posta: batioglu@yahoo.com ORCID: 0000-0002-8620-4375

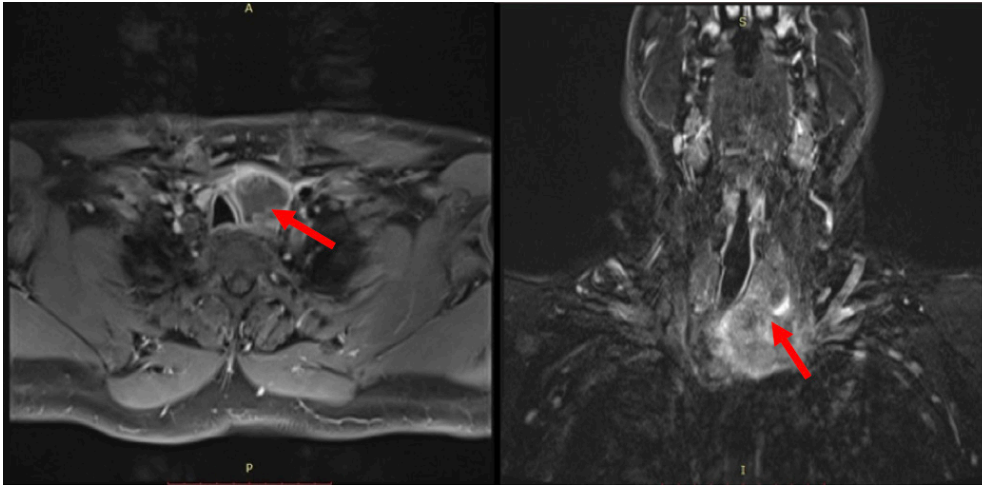
Geliş Tarihi: 23 Mart 2021 - Kabul Tarihi: 04 Mayıs 2021

DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/TFK\_v04i2007

## Giriş

Larinks kanseri, baş boyun bölgesinin, cilt kanserlerinden sonra, ikinci en sık görülen kanseridir. Larinks kanseri tüm kanserlerin %0.7'sini oluşturur ve kanser ilişkili ölümlerin %0.6'sından sorumludur (1). Larinks kanseri gelişiminde sigara ve tütün ürünlerinin kullanımı en önemli etiyolojik faktörlerdir (2). Amerikan Kanser Topluluğu 2021 verilerine göre, 2021 yılında 12620 yeni larinks kanseri vakası tespit edilmiş olup, 3770 larinks kanseri ilişkili ölüm bildirilmiştir. Larinks kanseri görülme oranının yılda %2-3 düşüşte olduğu bildirilmekte olup, buna sebep olarak toplumda sigara kullanımında azalma olması gösterilmektedir (3). Larinkste en sık görülen

kanser skuamöz hücreli karsinomdur (SHK). Larinks skuamöz hücreli karsinomu; %60 glottik bölgede, %35 supraglottik bölgede, kalan kısım ise subglottik alandan veya primer başlangıç alanının saptanamayacağı bir alandan kaynaklanır (3). Larinks kanseri genellikle lenfatik metastaz yapar ve en sık servikal lenf nodları etkilenir. Larinks kanserlerinde boyun lenf nodu metastaz oranı yaklaşık %20-30'dur ve sağ kalıma etki eden en önemli prognostik faktördür (4). Bu vaka sunumunda glottik tümör nedeniyle transoral lazer (TOL) cerrahisi yapılan ve takiplerinde tiroid glandda kitle tespit edilen hastanın; paratrakeal glottik tümör invazyonu ile tiroidin primer malignitesi ayırımının yapılamadığı olgu sunulmuştur.



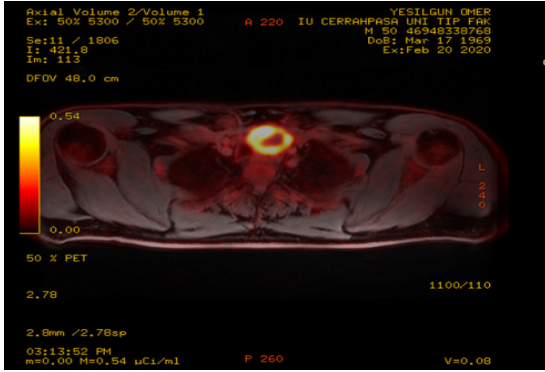
Şekil 1. Boyun Manyetik Rezonans görüntüleme, tiroid sol lobda trakeayı sağa doğru deplase eden T1 hipointense, T2 hiperintens görünümde kitle (Kırmızı ok ile gösterilmiştir).

## Olgu

50 yaşında erkek hasta 3 aydır olan ses kısıklığı şikâyeti ile İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvurdu. Dış merkezde alınan vokal kord biyopsisi skuamöz hücreli kanser olarak rapor edilen hastanın fizik muayenesinde sol vokal kordu boylu boyunca tutan, ön komissür ve sağ vokal kord ön 1/3 üne uzanan kitlesel lezyon saptandı. Direkt laringoskopik muayenede, kitlenin anterior komissürde minimal

olarak subglottik alana uzandığı görüldü. Hastanın çekilen boyun manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) boyun preoperatif N0 olarak değerlendirildi ve hastaya tip 6 lazer kordektomi yapıldı. Hastanın kontrollerinde nüks lezyon izlenmezken, sol vokal kordda hareket kısıtlılığı izlenmesi üzerine postoperatif 6. ayda çekilen boyun MRG'de tiroid sol lobda trakeayı sağa doğru deviye eden T1 hipointens, T2 hiperintens görünümde düşük kontrastlanan nekrotik karakterde 30x31x32 mm lezyon olduğu görüldü (Şekil

1). Pozitron Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi (PET/CT) görüntülemesinde tiroid gland sol lob alt pol posteriorda trakeayı sağa deviye eden, SUVmax=17.5 olan 3.5 cm kitlesel lezyon izlendi (Şekil 2). Kitlenin özofagus ile olan ilişkisi özofagial kaynaklı malignite olasılığını da düşündürmüştür. Ultrason eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) non-diagnostik olarak raporlanmıştır.



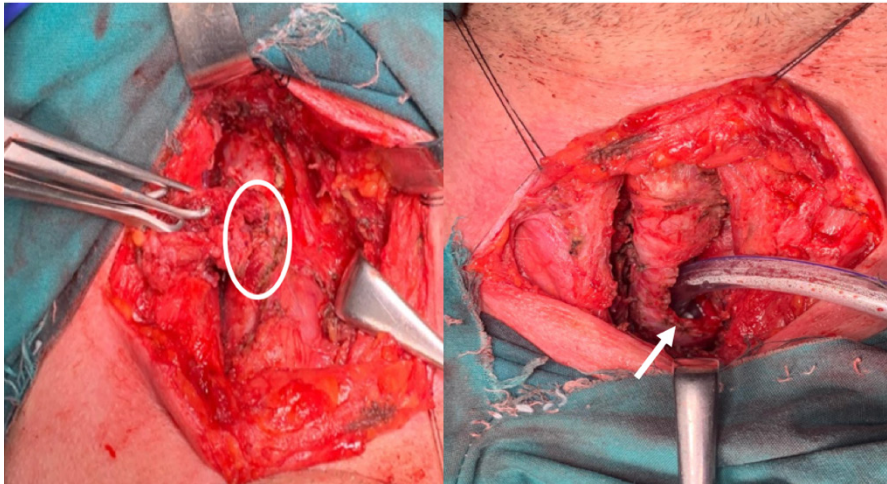
Şekil 2. PET-BT’de tiroid gland sol lob alt pol posteriorda SUVmax=17.5 olan 3.5 cm kitlesel lezyon.

Hastanın tiroid sol alt lobda trakeaya bası yapan kitlesinin larinks SHK boyun metastazı olabileceği şüphesi ile hastaya boyun eksplorasyonu planlandı. İntraoperatif olarak kitleden gönderilen frozen biyopsi sonucu SHK ile uyumlu geldi. Kitlenin trakeaya, özofagusu

ve tiroide invaze olduğu görüldü (Şekil 3). Hastaya total tiroidektomi, segmenter trakea rezeksiyonu, segmenter özofagus rezeksiyonu, level VI boyun diseksiyonu operasyonu yapıldı. Trakea rezeksiyonu yapılan alan cilde ağızlaştırılarak trakeostoma haline getirildi. Postoperatif kemoradyoterapi alan hastaya takiplerinde nüks saptanması üzerine palyatif amaçlı kemoterapi başlandı.

### Tartışma

Larinks kanseri, bölgede görülen cilt kanserlerinden sonra, en sık görülen baş boyun kanseridir. Tüm kanserler içinde görülme sıklığı yaklaşık % 0.7’dir (1). SHK tüm larinks malignitelerinin %95’ini oluşturmaktadır (5–7). Larengeal karsinomların çoğu supraglottik ve glottik bölgeden köken alırlar (8,9). Lokalizasyon larinks karsinomu için prognostik bir faktördür (10). Supraglottik larinks tümörleri piriform sinüs, preepiglottik alan ve dil köküne doğru yayılabilir ve bu bölge lenfatiklerden zengin olduğu için lenf nodu metastazı riski yüksektir (7). Glottik yerleşimli karsinomlar daha çok lokalize kalma eğilimindedirler. Bunun sebebi bu bölgenin lenfatiklerden yoksun olması ve kartilaj çatının invazyona dirençli olmasıdır. İleri evrelerde glottik tümörler ventrikül yolu ile paraglottik boşluğa, ön komissürden tiroid kartilaja ve



Şekil 3. Trakeaya invaze olan alan çember içine alınmıştır. Total tiroidektomi sonrası segmenter trakea rezeksiyonu yapılan alanı beyaz ok ile gösterilmiştir.

subglottik bölgeye yayılabilirler (11–13). Subglottik tümörler genellikle ileri evrede tanı alır ve ipsilateral ve/veya kontralateral olarak lenfatik metastaz yapabilirler. Tiroid kartilaja, tiroid glanda, hipofarinkse, servikal özofagus ve trakea duvarına, paratrakeal alana, peristomal bölgeye invaze olabilirler (5–7). Hematojen yayılım nadirdir ve tüm uzak metastazların %10'unu oluşturur. En sık uzak metastaz akciğere olurken, bunu karaciğer, kemikler ve santral sinir sistemi izler (14).

Tiroid glandın primer skuamoz hücreli kanseri nadir görülen bir tiroid malignitesidir (15,16). En sık görülen semptom boyunda kitleler (%60), bunu dispne veya disfaji (% 20) ve ses değişikliği (% 15) izlemektedir (17). Tiroid glandın skuamoz hücreli kanseri primer veya sekonder olabilir. Bitişik lezyonların doğrudan yayılması veya primer odaklardan metastaza bağlı olarak gelişebilir (18). Larinks SHK tiroid glanda daha çok direkt yolla, daha nadir olarak lenfatik ve/veya vasküler yolla invaze olabilir (19). Subglottik lezyonlar krikotiroid membrandan larinks dışına uzanıp tiroid glanda invazyon gösterebilir (20).

Paratrakeal lenf nodları, boynun ön bölgesi veya servikal lenf nodları level VI olarak da adlandırılan merkezi bölmenin bir parçasıdır. Anatomik paratrakeal lenf nodu sınırları, common karotis arterin medial kenarı (lateral sınır), trakeal duvar (medial sınır), krikoid kartilaj alt kenarı (kraniyal sınır) ve suprasternal çentik (kaudal sınır) ile sınırlanır. Belirtilen sınırlara rağmen, hastalar arasında toraks girişinin anatomik yapısı değişiklik gösterebilmektedir. Bu nedenle, paratrakeal lenf nodları ve üst mediastinal lenf nodları, radyolojik olarak veya ameliyat sırasında kesin bir şekilde tanımlanabilen sabit bir anatomik nirengi noktasıyla ayrılmamaktadır ve bu da farklı çalışmaların karşılaştırılmasını son derece zorlaştırmaktadır. Ayrıca paratrakeal lenf nodları; radikal, modifiye radikal veya lateral boynun selektif diseksiyonuna dahil değildir (Level I-V). Bu nedenle, çeşitli çalışmalarda paratrakeal lenf nodlarının onkolojik tutulumu

ile ilgili sonuçları karşılaştırırken dikkatli olunmalıdır. Servikal lenf nodlarının tutulumu, tümörle ilişkili en önemli prognostik faktör olduğundan, tüm servikal lenf nodlarının tam tutulum oranını bilmek optimal bir tedavi planı için büyük önem taşır (özellikle paratrakeal lenf nodlarının metastazlarının diğer boyun level lenf nodu metastazlarından bağımsız olarak gelişebileceği de dikkate alınır) (21).

Paratrakeal bölgeye metastaz özellikle subglottik veya subglottik uzanımı olan ve/veya ön kommissürü tutan supraglottik, glottik ve transglottik tümörlerde görülür (20,22). Paratrakeal lenf nodu metastazı subglottik tümörlerde %40, transglottik tümörlerde %21, glottik tümörlerde %13 ve supraglottik tümörlerde %15 olarak saptanmıştır (19). Peristomal rekürrenslerde gözden kaçmış paratrakeal bölge lenfatiklerine metastazın sebep olduğu düşünülmektedir (23).

Lucioni ve ekibinin yapmış olduğu çalışmaya subglottik tutulumun olduğu larinks kanserli 196 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalarda paratrakeal alanın %12.2 oranla tutulduğu gösterilmiştir. Seksenaltı hastanın sadece 9'unda paratrakeal lenf nodu metastazı görülmüştür. Dokuz hastanın sadece 1'inde preoperatif görüntülemelerde paratrakeal lenf nodu pozitif iken, 8 hasta preoperatif N0 olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışma larinks kanserlerinde subglottik alan tutulumunun paratrakeal lenf nodu metastazının prognozdeki önemini ortaya koymuştur. Paratrakeal nüksü olan hastaların sağ kalımı 36 aydan uzun değildir. Subglottik bölge lenf nodu drenajı ağırlıklı olarak ipsilateraldir, bilateral level VI boyun diseksiyonu yapılan vakalarda bilateral lenf nodu tutulumu 22 hastanın yalnızca 1'inde görülmüştür (21). Welsh tarafından yapılan çalışmada, kolloidal <sup>198</sup>Au enjeksiyonu sonrası subglottik bölgenin tamamının ipsilateral paratrakeal bölgeye drene olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada anterolateral subglottik yayılım olan hastalarda paratrakeal lenf nodu metastaz oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (21). Bunun nedeninin subglottik alanın anterolateral



bölgesinin paratrakeal, posterolateral bölgenin ise lateral servikal lenf nodlarına drene olması gösterilmektedir (24).

Thaler, paratrakeal bölgenin diseksiyonunun özellikle parsiyel cerrahi uygulanacak olan hastalarda önem taşıdığına dikkat çekmektedir. Delfian (krikotiroid) lenf nodu tutulumunu %8.7 olarak tespit edilmiştir. Paratrakeal bölge metastazlarında santral boyun diseksiyonu ve postoperatif radyoterapi yapılmalıdır (20).

### Sonuç

Erken evre larinks kanserinin tedavisinde trans-oral lazer cerrahi sıklıkla tercih edilmektedir. Tiroid kıkırdağa invaze glottik ve transglottik tümörlerde, tiroid glanda invaze tümörlerde, subglottik lezyonlarda, piriform sinüs apeks lezyonlarında ve postkrikoid bölge lezyonlarında paratrakeal bölge diseksiyona dahil edilmelidir. Özellikle subglottik uzanımı olan larinks tümörlerinde paratrakeal bölge diseksiyonu yapılmadı ise uzun takiplerinde endoskopik muayenelerinde nüks lehine lezyon görülmeyen hastaların boyun muayenelerinin ve görüntülemelerinin dikkatli yapılması ve paratrakeal bölgeye metastaz açısından dikkatli olunması gerekir.

### KAYNAKLAR

1. American Cancer Society. Laryngeal and Hypopharyngeal Cancers What is cancer? What are laryngeal and hypopharyngeal cancers? Published online 2014:1-10.
2. Mendenhall WM, Hinerman RW, Amdur RJ, Mancuso AA, Villaret DB, Robbins KT. Larynx. In: Perez CA, Brady L, Halperin E, Schmidt-Ullrich R, eds. Principles and Practice of Radiation Oncology. 4th editio. Lippincott Williams&Wilkins; 2016:928.
3. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Laryngeal Cancer.
4. Kowalski LP, Franco EL, de Andrade Sobrinho J. Factors influencing regional lymph node metastasis from laryngeal carcinoma. Ann Otol Rhinol Laryngol. Published online

1995. doi:10.1177/000348949510400605

5. Lingen M. Head and Neck. In: Kumar V, Abbas A, Aster J, eds. Robbins&Cotran Pathologic Basis of Disease. 9th ed. Elsevier Saunders; 2015:738-741.
6. Thompson L. Malign Neoplasms of the Larynx, Hypopharynx and Trachea. In: Thompson L, Goldblum J, eds. Head and Neck Pathology. 2nd ed. Elsevier Saunders; 2012:144-179.
7. Etil D. Larinks ve Hipofarinks. In: Sarioglu S, ed. Baş Boyun Patolojisi. 1st ed. O'Tıp Kitabevi; 2014:199-226.
8. Maier H, Tisch M. Epidemiology of laryngeal cancer: Results of the Heidelberg case-control study. Acta Oto-Laryngologica, Suppl. Published online 1997. doi:10.3109/00016489709124063
9. Nguyen C, Naghibzadeh B, Black MJ, Rochon L, Shenouda G. Glottic microinvasive carcinoma: Is it different from carcinoma in situ? J Otolaryngol. Published online 1996.
10. Bryne M, Jenssen N, Boysen M. Histological grading in the deep invasive front of T1 and T2 glottic squamous cell carcinomas has high prognostic value. Virchows Arch. Published online 1995. doi:10.1007/BF00203395
11. Futrell JW, Bennet SH, Hoyer RC, Roth JA, Ketcham AS. Predicting survival in cancer of the larynx or hypopharynx. Am J Surg. 1971;4(122):451-457. doi:10.1016/0002-9610(71)90467-3
12. Damiani J, Damiani KK, Hauck K, Hyams VJ. Mucoepidermoid-adenosquamous carcinoma of the larynx and hypopharynx: A report of 21 cases and a review of the literature. Otolaryngol - Head Neck Surg. Published online 1981. doi:10.1177/019459988108900218
13. Kręcicki T, Jeleń M, Zalesska-Kręcicka M, Szkudlarek T. Ki-67 immunostaining and prognosis in laryngeal cancer. Clin Otolaryngol Allied Sci. Published online 1998. doi:10.1046/

j.1365-2273.1998.2360539.x

14. Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, et al. Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope*. Published online 2001. doi:10.1097/00005537-200106000-00028

15. Lam KY, Lo CY, Liu MC. Primary squamous cell carcinoma of the thyroid gland: An entity with aggressive clinical behaviour and distinctive cytokeratin expression profiles. *Histopathology*. Published online 2001. doi:10.1046/j.1365-2559.2001.01207.x

16. Korovin GS, Cho HT, Kuriloff DB, Sobol SM. Squamous cell carcinoma of the thyroid: A diagnostic dilemma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. Published online 1989. doi:10.1177/000348948909800113

17. Cho JK, Woo SH, Park J, Kim MJ, Jeong HS. Primary squamous cell carcinomas in the thyroid gland: An individual participant data meta-analysis. *Cancer Med*. Published online 2014. doi:10.1002/cam4.287

18. Makay O, Kaya T, Ertan Y, et al. Primary squamous cell carcinoma of the thyroid: Report of three cases. *Endocr J*. Published online 2008. doi:10.1507/endocrj.K07E-102

19. Sparano A, Chernock R, Laccourreye O, Weinstein G, Feldman M. Predictors of thyroid gland invasion in glottic squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. Published online 2005. doi:10.1097/01.MLG.0000165454.75480.EA

20. Thaler ER, Montone K, Tucker J, Weinstein GS. Delphian lymph node in laryngeal carcinoma: A whole organ study. *Laryngoscope*. Published online 1997. doi:10.1097/00005537-199703000-00010

21. Lucioni M, D'Ascanio L, De Nardi E, Lionello M, Bertolin A, Rizzotto G. Management of paratracheal lymph nodes in laryngeal cancer with subglottic involvement. *Head Neck*. Published online 2018. doi:10.1002/hed.24905

22. Kaya S. Larinks Hastalıkları. Bilimsel Tıp Kitabevi; 2002.

23. Ferlito A, Robbins KT, Shaha AR, et al. Current considerations in neck dissection. *Acta Otolaryngol*. Published online 2002. doi:10.1080/000164802753648259

24. Welsh LW. L: The normal human laryngeal lymphatics. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. Published online 1964. doi:10.1177/000348946407300301



## YAZAR KILAVUZU

### 1. Kapsam ve Amaç

Tıp Fakültesi Klinikleri dergisi, İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesinin bilimsel içerikli, resmi yayınıdır. Mart, Temmuz, Kasım aylarında olmak üzere yılda 3 sayı olacak şekilde yayımlanır.

Tıp Fakültesi Klinikleri, tıbbın tüm alanlarında, klinik ve temel bilim orijinal araştırma makaleleri, derlemeler, editör görüşleri ve olgu sunumları yazılarının yayımlandığı “çift-kör” hakemlik (peer-review) ilkelerine dayanan uluslararası bir dergidir.

Tıp Fakültesi Klinikleri’nde makale başvuru veya işlem ücreti uygulanmamaktadır. Yayınlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık ödenmez.

Dergi; temel tıp bilimleri ve klinik branşlarda ulusal ve uluslararası düzeyde katkı yapan araştırma, özgün çalışma, derleme, olgu bildirimleri yayımlamayı hedeflemektedir.

### 2. Yayın Değerlendirme Politikası

Dergiye gönderilen yazıların, ulusal ya da uluslararası bir dergide yayımlanmamış, yayına kabul edilmemiş ya da yayın için değerlendirme aşamasında olmaması gerekir. Bu gereklilik bilimsel toplantılarda bildiri olarak sunulmuş ve özeti yayımlanmış yazıları kapsamaz ancak bu durumda bildirinin sunulduğu toplantı adı, tarihi ve yeri belirtilmelidir. Eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır.

Tıp Fakültesi Klinikleri’nin uluslararası indekslerde ve veritabanında, İngilizce adı “Medical Faculty Clinics”dir ve kaynaklarda belirtilirken “Med F Clinics” kısaltması ile belirtilmelidir.

Makalelerin formatı “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications ([www.icjme.org](http://www.icjme.org)) kurallarına göre düzenlenmelidir.

Yazıların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara, telif hakkı ise İstanbul Aydın Üniversitesi’ne aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Yazarlık Katkıları, Yayın Hakkı Devri, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu) uygun biçimde doldurarak dergi editörlüğüne göndermelidir. Bu forma dergi web adresinden (<http://www.iautipklinikleri.com>) ulaşılabilir. Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar. Bu aşamadan sonra makaleye yeni yazar eklenemez veya yazar isim sıralamasında değişiklik yapılamaz.

Tıp Fakültesi Klinikleri’nde yayımlanmak amacıyla gönderilen ve Etik Kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için Helsinki Bildirisi’ne uygun Etik Kurul Onay Raporu gereklidir <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/DoH-Oct2013-JAMA.pdf>

Deneysel hayvan çalışmalarında ise yazarlar, “Guide for the care and use of laboratory animals” (<http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guide.pdf>) yönergesi kapsamında hayvan haklarını koruduklarını belirtmeli ve kurumlarından Etik Kurul Onay Raporu almalıdır. Etik Kurul onayı ve “Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu” alındığı araştırmanın “Gereç ve Yöntem” bölümünde mutlaka (etik onay numarası ile birlikte) belirtilmelidir. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

Değerlendirme sürecinde gerek görülürse editör tarafından Etik Kurul onayının bir örneği yazarlardan istenebilir.

Yazılar değerlendirme sürecinde aşırma, yanıltma ve kopya yayın açısından denetlenecek ve etik dışı durumların tespit edilmesi halinde yaptırım uygulanacaktır. Yaptırımlar Committee on Publication Ethics (COPE) kuralları kapsamında belirlenecektir. Bunun yanı sıra, intihali önlemek için yayın öncesinde tüm yazıların intihal araştırma programları ile taraması yapılmaktadır.

### **3. Makale Başvurusu**

Yazarlar makale gönderimlerini derginin online makale kabul sistemi üzerinden yaparlar (<http://www.iautipklinikleri.com>). Bütün başvurularda Yazarlık Katkıları, Yayın Hakkı Devri, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu doldurularak gönderilmelidir. Yazarlar onay formunu doldurarak, makalelerinin telif hakkını Tıp Fakültesi Klinikleri'ne bıraktıklarını, bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışmasına yol açabilecek mali ya da diğer ilişkilerini açıklamalıdır. Gönderilen yazıda yazışma yapılacak yazar elektronik posta adresi ve yazının tipi (araştırma, derleme, olgu sunumu vs.) belirtilmelidir.

Tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmalıdır. Araştırmalara yapılan kısmi de olsa nakdi ya da aynı yardımların hangi kurum, kuruluş, ilaç-araç-gereç firmalarınınca yapıldığı dipnot olarak bildirilmelidir. Yayına kabul edilmeyen yazılar yazarlara geriye yollanmaz.

### **4. Hakem Değerlendirmesi**

Tıp Fakültesi Klinikleri bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan süreli bir yayın organıdır. Editör yayın koşullarına uymayan yazıları; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçimce düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir. Gönderilen yazılar, editör ve editör yardımcıları ile en az iki hakem incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır.

Hakem belirleme yetkisi tamamen editör ve yayın kuruluna aittir. Hakemler belirlenirken derginin ulusal veya uluslararası yayın danışma kurulundan isimler seçilebileceği gibi yazının konusuna göre ihtiyaç duyulduğunda, yurtiçi veya yurtdışından bağımsız hakemler de belirlenebilir. Yazarlar, yayına kabul edilen yazılarda, metinde temel değişiklik yapmamak kaydı ile editör, editör yardımcıları, düzeltme yapmalarını kabul etmiş sayılır.

### **5. Yazım Kuralları**

#### **Yazar Sorumluluğu**

Makalelerin bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Tüm yazarların gönderilen makalede akademik veya bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Yazar(lar) olarak belirlenen isim aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır:

- (1) Makaledeki çalışmanın, planlama, fikir, yöntem aşamalarında veya çalışmanın yürütülmesinde görev almalı.
- (2) Makalenin yazım aşamasında herhangi bir düzeyde katkısı olmalıdır.
- (3) Makalenin son halini kabul etmelidir.

Yayın, direkt ya da indirekt ticari bağlantı içeriyorsa veya çalışmaya materyal desteği veren bir kuruluş varsa, yazarlar kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vs. ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ya da var ise nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında belirtmek zorundadır.

İncelemeye sunulan araştırmada olası bir bilimsel hata, etik ihlal şüphesi veya iddiasıyla karşılaşırsa, bu dergi verilen yazıyı destek kuruluşların veya diğer yetkililerin soruşturmasına sunma hakkını saklı tutar. Bu dergi sorunun düzgün biçimde takip edilmesi sorumluluğunu kabul eder ancak gerçek soruşturmayı veya hatalar hakkında karar verme yetkisini üstlenmez.

## Kısaltmalar

Makalede kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul görmüş şekilleriyle kullanılmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. İlaç adları kullanımında ilaçların jenerik adları Türkçe okunuşlarıyla yazılır. Laboratuvar ölçümleri Uluslararası Sistem (US; Systéme International: SI) birimleri ile bildirilmelidir.

## İstatistik Değerlendirme

Makalelerin biyoistatistiksel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Tüm retrospektif, prospektif ve deneysel araştırma makaleleri biyoistatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir. Makalelerde p değerleri açık olarak verilmelidir.

## Yazım Dili

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce olup Türkçe makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü veya Yazım Kılavuzuna uygun yazım ([www.tdk.gov.tr](http://www.tdk.gov.tr)) geçerlidir.

İngilizce makalelerin ve özetlerin, dergiye gönderilmeden önce gerek duyulduğunda, gramer kuralları yönünden profesyonelce gözden geçirilmesi sağlanmalıdır. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, redaksiyon komitemiz tarafından düzeltilmektedir. Makalelerin yazım ve dil bilgisi kurallarına uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

## 6. Dergiye Gönderilecek Yazı Türleri ve Özellikleri

Tıp Fakültesi Klinikleri "Vancouver stili" diye anılan kurallara göre düzenlenmiş yazıları yayımlar (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315).

Yazılar sayfanın üst kenarından 3cm, iç ve alt kenardan 2,5 cm, dış kenardan 3,5 cm kenar boşluğu bırakılarak ve çift satır aralıklı "Arial veya Times new roman" yazı formatlarından biri ile Microsoft Word ile yazılmalıdır. Yazıların formatı şu şekildedir:

**1) Makale Başlığı:** Makale başlığı metnin içeriğini yansıtmalı, kelimelerin sadece baş harfi büyük olacak şekilde yazılmalı, 14 punto, ortalanmış ve koyu yazılmalı, başlık sonrası 2 satır boşluk konmalı.

**2) Türkçe-İngilizce Özet ve Anahtar Kelimeler:** Makalenin özeti, konunun amacını, yöntemini ve kapsamını net olarak 150-200 kelime ile ifade edecek şekilde 10 punto olarak yazılmalı.

**3) Metin:** A4 boyutunda üst kenarından 3 cm, iç ve alt kenardan 2,5 cm, dış kenardan 3,5 cm kenar boşluğu bırakılarak ve çift satır aralıklı "Arial veya Times new roman" yazı formatlarından biri ile Microsoft Word ile yazılmalıdır.

**4) Kaynaklar ve Dipnotlar:** Kaynaklar metin içerisinde cümle sonunda parantez içi numaralandırma yöntemi ile verilmeli ve Kaynaklar bölümünde numaralandırılarak yazılmalıdır.

**5) Tablo ve/veya Şekiller:** Tabloların numarası ve başlığı bulunmalı, ayrı ayrı sıra sayısı verilerek numaralandırılmalıdır. Tablo numarası kalın, tablo adı ise normal yazılmalıdır.

## A. Araştırma Makaleleri

Bu yazılar daha önce yayınlanmamış, özgün araştırma yazıdır.

Araştırma yazıları;

- Türkçe ve İngilizce başlık,
- Türkçe ve İngilizce 500 kelimeyi geçmeyecek şekilde

## **Öz**

Türkçe öz biçimi:

- Amaç
- Gereç ve yöntem
- Bulgular
- Sonuç

İngilizce özet biçimi:

- Objective
- Materials and methods
- Results
- Conclusion

- Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler,
- Giriş,
- Gereç ve Yöntem,
- Bulgular,
- Tartışma,
- Sonuç
- Kaynaklar (en fazla 30 kaynak gösterilebilir.)  
bölümlerinden oluşmalıdır.

## **B. Olgu Sunumları**

Bir ya da daha fazla olgunun klinik değerlendirme açısından bilimsel önemini belirten yazılardır.

Olgu sunumları;

- Türkçe ve İngilizce başlık,
- Türkçe ve İngilizce özetler,
- Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler
- Ana metin (Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma bölümlerini içermelidir),
- Kaynaklar (En fazla 15 kaynak gösterilebilir),
- Tablo/şekil/resim bölümlerinden oluşur.

Olgu sunumlarının özeti bölümlere ayrılmış olmayıp 200 kelimeyle, yazının ana metni de 1500 kelimeyle sınırlıdır.

## **C. Derleme**

Tıp Fakültesi Klinikleri”nde doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanan bilimsel yazılardır. Uzmanlık derneklerinin hazırladıkları ve derlemelerden oluşan sayılarda “Konuk Editör” sistemi vardır.

Derlemeler Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar bölümlerinden oluşur ve yazar sayısı en fazla üç, metin dosyası en fazla 4000, kaynak sayısı da 40 ile sınırlıdır.

## **D. Editöre Mektup**

Son bir yıl içinde dergide yayımlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren en fazla 500 kelimelik yazılar olup kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır. Başlık ve özet bölümleri yoktur. Hangi makaleye (sayı, tarih verilerek) ithaf olduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu, adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap verildiği takdirde, editör veya makalenin yazar(lar)ı tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

## **E. Kaynaklar**

1. Tüm kaynaklar yazı içinde sıralı olarak belirtilmelidir.
2. Dörtten fazla yazarı olan yazılarda ilk üç isimden sonra “et al.” ibaresi kullanılmalıdır.
3. Dergi isimleri İndex Medicus’da kullanılan biçimde kısaltılmalıdır.

Dergi: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Makalenin başlığı. Dergi adının kısaltılması Yıl; Cilt: Sayfa(lar).

Kitap: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Bölüm başlığı. In: Editör A, Editör B, Editör C, eds. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Yayımlanma yeri: Yayınevi; Yıl. Sayfa(lar).

*Örnekler:*

## **Dergi Yazıları**

Dergi: Knyazev GG, Bocharov AV, Levin EA, Savostyanov AN, Slobodskoj-Plusnin JY. Anxiety and oscillatory responses to emotional facial expressions. Brain Res 2008 28;1227:174-88. doi: 10.1016/j.brainres.2008.06.108.

## **Kitaplar**

Kitap bölümü: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde. 2nd Ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-478.

Kitap: Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; c2002. p.768.

## **Web Örneği**

Hunzeker CM, Fangman W, Latkowski JM. Folliculotropic mycosis fungoides. Dermatology Online Journal. Available at:<http://dermatology.cdlib.org/131/>.

## **7. Yazının Yayına Gönderilmesi**

Dergiye gönderilecek tüm yazıların gönderilmeden önce yazım kurallarına uygunluğu mutlaka son bir kez kontrol edilmelidir. Yazılar <http://www.iautipklinikleri.com> web sayfasından temin edilebilecek olan “yazar kontrol listesi” tamamlanarak gönderilmelidir. Yazılar, Tıp Fakültesi Klinikleri’ web sayfası üzerinden çevrimiçi olarak veya aşağıda belirtilen elektronik posta adresine konu bölümüne ATK YAZI ibaresi yazılarak gönderilmelidir. Bu yolların dışındaki vasıtalarla gönderilen yazılar değerlendirmeye alınmayacaktır.

### **Yazışma Tıp Fakültesi Klinikleri**

#### **Editör**

Dr. Yaşar Meryem Yeşim ÜNLÜÇERÇİ

İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Florya Yerleşkesi (Halit Aydın Yerleşkesi)

Beşyol Mah.Inönü Cad.No: 38  
Sefaköy-Küçükçekmece / İSTANBUL

**Tel:** +90 444 1 428 / 52003

**E-posta:** [info@iautipklinikleri.com](mailto:info@iautipklinikleri.com)

## **1. Aim and Scope**

Medical Faculty Clinics is the official publication of Istanbul Aydin University, Faculty of Medicine that offers scientific content. It is printed 3 times in a year in the months of March, July and November.

Medical Faculty Clinics is an international journal based on peer-review consultation principles publishing clinic and basic science, original research articles, reviews, editor views and case reports in every field of medicine.

Medical Faculty Clinics does not request application or process fees. Also, it does not pay any kind of compensation or fee for the published articles.

The journal aims to publish research, original work, review and case reports that contribute in its field on national and international levels in basic medical sciences and clinical branches.

## **2. Evaluation Policy**

The submitted articles must not be published or accepted to be published or in the process of evaluation for publication in a national or international journal. This does not include manuscripts that are presented as a proceeding in scientific gatherings and the abstracts of which are published, however in these cases the name, date and place of the gathering must be indicated. In case there are previously published quotes, tables, images etc. in the article, it is required to take the written permissions of the author of the article, publisher and other authors and state it within the article.

The English title of this journal in international indexes and databases is “Medical Faculty Clinics” and it must be cited in references with the following abbreviation “Med F Clinics”.

The submitted articles must be arranged according to the rules of “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications” ([www.icjme.org](http://www.icjme.org)).

The scientific and ethic responsibilities of the manuscripts belong to their respectful authors whereas the copyrights belong to İstanbul Aydin University. The content of the manuscripts and the accuracy of their sources are in the responsibility of their authors. Authors must fill in the approval form regarding the transfer of the publishing rights accordingly (Author Contributions, Publication Copyright Transfer, Financial Aid and Appreciation-Approval Permission Form) and submit it to the journal editorship. The related form can be downloaded from the website (<http://www.iautipklinikleri.com>) of the journal. By signing and submitting this form, all the authors warrant that the work they have submitted to the Medical Faculty Clinics is not published and/or being evaluated for publishing, and acknowledge their scientific contribution and responsibilities in the work; new authors cannot be added to the article or the existing order of the author names cannot be changed after this point.

Those experimental, clinical and medication researches that require Ethics Committee Approval require Ethics Committee Approval Report in line with the Helsinki Declaration <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/DoH-Oct2013-JAMA.pdf>.

As for the experimental works which include animals, authors must declare that they protect animal rights within the scope of “Guide for the care and use of laboratory animals” (<http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guide.pdf>) instructions and acquire Ethics Committee Approval Report from their institutions. The Ethics Committee Approval and “Informed Volunteer Consent Form” must be necessarily indicated in the “Materials and Methods” section of the related work (together with ethics approval number). Authors are responsible for the compatibility of the articles with the ethical regulations.



In case considered necessary the editor may request a copy of the Ethics Committee approval from the authors during the evaluation process.

The manuscripts will be checked with respect to plagiarism, distortion and copying and sanctions will be imposed on the confirmation of unethical cases. The sanctions will be determined within the scope of the rules of Committee on Publication Ethics (COPE). In addition, all submitted manuscripts are scanned with plagiarism software before publication in order to prevent plagiarism.

### **3. Application**

Authors must submit their articles to the online article submission system of the journal (<http://www.iautipklinikleri.com>). Author Contributions, Publication Copyright Transfer, Financial Aid and Appreciation-Approval Permission Form must be filled and added to each and every submission. Authors must declare transferring the copyrights of their articles to Medical Faculty Clinics, their scientific contribution and responsibilities and their connections (financial or other) that may result in a conflict of interests. The e-mail address of the correspondent author and the type of the manuscript (research, review, case report etc.) must be indicated for the submitted article.

It is required that all the related authors consent in the publication of the manuscript with a collective signature declaring their scientific contribution and responsibilities and that there is no conflict of interests. The names of the institutions, cooperation, medication-material-equipment companies providing partial or full financial or in-kind aids for the researches must be indicated with a footnote. The manuscripts which are rejected for publication, will not be returned to their authors.

### **4. Referee Evaluation**

Medical Faculty Clinics is a periodical that is printed within the frame of independent, unbiased and peer-review referee principles. The editor is entitled to return the manuscripts which do not meet the publication requirements, to its author for further proofreading, edit the manuscript in form or reject manuscripts. The submitted manuscripts are published after the evaluation of the editor and editor assistants together with at least two consultants (referee) and if considered necessary, after being revised by the authors for making requested changes.

The selection of a referee is completely up to the editor and editorial board. Referees may be selected among the names from the national or international editorial board of consultancy of the journal or independent referees may as well be selected locally or internationally upon necessity depending on the subject of the manuscript. For the manuscripts that are accepted for publication, authors agree to accept the revisions of the editor and editor assistants as long as no basic changes are made on the text.

### **5. Editorial Policies**

#### **Author Responsibility**

Authors are responsible for the compatibility of their articles with the scientific rules. All the indicated authors must have direct academic or scientific contribution in the submitted article. Author(s) must bear the following qualities;

- (1) contribute in the planning, idea or method processes of the study in the article or have a part in the execution of it.
- (2) have a contribution in the writing of the article in any level.
- (3) approve the final draft of the article.

In case the publication includes direct or indirect commercial connections or has an institution providing material support for the study, authors are required to state clearly whether they are commercially related with any of the used commercial product, medication, company etc. or not to the editor on the page of presentation. If yes, authors must also indicate what kind of commercial relation (consultant, other

agreements) they bear.

In case of a possible scientific error and suspicion or allegation of ethics violation, this journal herein reserves its right of submitting the related manuscript to the investigation of the supporting institutions or other authorities. This journal herein accepts the responsibility of properly following the problem, however it does not undertake the authority to investigate or make a decision regarding the errors.

In case of a possible scientific error and suspicion or allegation of ethics violation, this journal herein reserves its right of submitting the related manuscript to the investigation of the supporting institutions or other authorities. This journal herein accepts the responsibility of properly following the problem, however it does not undertake the authority to investigate or make a decision regarding the errors.

### **Abbreviations**

The abbreviations used in the article must be internationally valid and must be openly written in the initial use with demonstrating the abbreviation of the related concept in parenthesis. While using the names of the medicines, the generic names of the medicines must be written in the way they are pronounced in Turkish language. The laboratory measurements must be indicated with the International System (Système International: SI) units.

### **Statistical Evaluation**

Authors are responsible for the compatibility of their articles with bio-statistical rules. All the retrospective, prospective and experimental research articles must be evaluated bio-statistically and indicated with a suitable plan, analysis and reporting. Articles must provide p values clearly.

### **Language**

The publishing languages of the journal are Turkish and English. Articles written in Turkish language must comply with the Turkish Dictionary or Spell Dictionary of Turkish Language Association ([www.tdk.gov.tr](http://www.tdk.gov.tr)). English articles and abstracts must be professionally proofread prior to submission in case considered necessary. In addition, our redaction committee makes corrections on the submitted papers with respect to their spelling and grammar without editing their content.

Authors are responsible for the right use of language, grammar and spelling in their articles.

## **6. Accepted Manuscript Standards**

Medical Faculty Clinics publishes manuscripts in Vancouver style (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315). The text must be written in Microsoft Word using either Arial or Times New Roman font style, double-space and with 3 cm top, 2.5 cm left and bottom and 3.5 cm right margin spaces left from each four sides.

The format of the text are as follows:

**1) Title:** The title of the article must reflect its content and must be written in bold, 14 point-size and centered with only the initial letters capitalized. The title must be followed by 2 blank lines.

**2) Turkish and English Abstracts and Keywords:** Expressing the purpose, method and scope of the subject clearly, the abstract of the article must be written in 10 point-size using 150-200 words.

**3) Text:** The text must be written in Microsoft Word using either Arial or Times New Roman font style, double-space and with 3 cm top, 2.5 cm left and bottom and 3.5 cm right margin spaces left from each four sides.

**4) Bibliography and Footnotes:** Using the method of numbering, sources must be given at the end of the

related sentence in parenthesis within the text as well as in the Bibliography section.

**5) Table and/or Figures:** Tables must be separately numbered in order and have a title; the number of the table must be typed in bold whereas the title of the table must be typed in normal style.

The submitted manuscript must include the e-mail address of the correspondent author and indicate the type (research paper, review and case report etc.) of the manuscript.

## **A. Research Papers**

These manuscripts are original research texts that are not published previously.

Research papers consist of following sections;

- Turkish and English titles,
- Turkish and English abstracts (not exceeding 500 words)

Turkish Abstract Style:

- Amaç
- Gereç ve yöntem
- Bulgular
- Sonuç

English Abstract Style:

- Objective
- Materials and methods
- Results
- Conclusion

- Turkish and English keywords,
- Introduction
- Material and method
- Findings
- Discussion
- Conclusion
- Bibliography (30 sources at most)

## **B. Case Reports**

These manuscripts are the texts which indicate the scientific importance of one or more cases with respect to clinical evaluation.

Case reports consist of following sections;

- Turkish and English titles,
- Turkish and English abstracts,
- Turkish and English keywords,
- Main text (including Introduction, Case Report and Discussion sections)
- Bibliography (15 sources at most)
- Tables/figures/images

The abstract of the case report is not divided into sections and is limited to 200 words, the main text is limited to 1500 words.

### **C. Reviews**

Reviews are the scientific texts that are prepared for Medical Faculty Clinics by authors directly or by those who are invited. "Guest Editor" system is used for the issues which are prepared by expertise associations or the issues that consist of reviews.

The reviews consist of the following sections;

- Turkish and English titles,
- Turkish and English abstracts,
- Turkish and English keywords,

The number of authors must not exceed 3, the text itself must not exceed 4000 words and the number of sources are limited to 40.

### **D. Letter to the Editor**

These are the texts that not exceeding 500 words, express the different view, experience and questions of the readers regarding the articles published in the journal in the last one year. The number of sources for these texts are limited to 5 and there is no title and abstract sections. The text must indicate (providing issue number and date) to which article it refers to and have the name, institution and the address of the author at the end. In case the letter is to be answered by the editor or the authors of the related article, the answer will be published in the journal.

### **E. Bibliography**

1. All sources must be indicated within the text in the right order.
2. For the manuscripts which have more than four authors, "et al." expression must be used following the first three names of the authors.
3. The name of the journals must be abbreviated as used in Index Medicus.

Journal: Author A, Author B, Author C. Article Title. Abbreviation of Journal Title Year; Volume: Page(s).

Book: Author A, Author B, Author C. Section Title. In: Editor A, Editor B, Editor C, eds. Book Title. Edition Number. Publication Place: Publication House; Year. Page(s).

#### **Examples:**

#### **Journals**

Journal: Knyazev GG, Bocharov AV, Levin EA, Savostyanov AN, Slobodskoj-Plusnin JY. Anxiety and oscillatory responses to emotional facial expressions. Brain Res 2008 28; 1227:174-88. doi: 10.1016/j.brainres.2008.06.108.

#### **Books**

Section from a book: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde. 2nd Ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-478.

Book: Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; c2002. p.768.

## **Online Sources**

Hunzeker CM, Fangman W, Latkowski JM. Folliculotropic mycosis fungoides. *Dermatology Online Journal*. Available at: <http://dermatology.cdlib.org/131/>.

## **7. Submission of the Manuscripts**

Authors must assuredly check the compatibility of their manuscripts with the editorial guidelines one last time before submitting them to the journal. The manuscripts must be submitted by filling the “author control list” form that can be obtained from the following web page: <http://www.iautipklinikleri.com>. The manuscripts can be submitted online to the official webpage of Medical Faculty Clinics or via the e-mail provided below with the subject “ATK YAZI”. Manuscripts that are delivered by any other means than the above indicated will not be taken into consideration.

### **Correspondence Medical Faculty Clinics**

#### **Editor**

Dr. Yaşar Meryem Yeşim ÜNLÜÇERÇİ

Istanbul Aydın University, Faculty of Medicine, Florya Campus (Halit Aydın Campus)

Beşyol Mah.Inönü Cad.No: 38

Sefaköy-Küçükçekmece / İSTANBUL

**Telephone:** +90 444 1 428 / 52003

**E-mail:** [info@iautipklinikleri.com](mailto:info@iautipklinikleri.com)



Her türlü bilgiye ihtiyaç duyduğunuzda bilgi merkezi 7/24 kapıları sizlere açık!

"Aydınlık bir geleceğe"